

TÜBERKÜLOZ MENİNJİT

TUBERCULOUS MENINGITIS

Figen KAPTAN

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

Anahtar Sözcükler: Tüberküloz meninjit, epidemiyoloji, etken, patogenezi, patoloji, klinik tablo, tanı, tedavi, prognoz

Keywords: Tuberculous meningitis, epidemiology, causative agent, pathogenesis, pathology, clinical picture, diagnosis, treatment, prognosis

Geliş: 27 Nisan 2004

Kabul: 13 Temmuz 2004

Tüberküloz genellikle akciğerde yerleşim gösteren bir infeksiyon hastalığıdır (1). Tüberküloz meninjit (TBM) ise ilk kez 1836'da farklı bir patolojik antite olarak tanımlanmış ve 1882'de Koch, tüberkülozun *Mycobacterium tuberculosis* tarafından oluşturulduğunu göstermiştir (2). Tüberküloz meninjit, aralarında Türkiye'nin de bulunduğu gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllardaki yayınlar TBM'in gelişmiş ülkelerde bile İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) infeksiyonu, organ transplantasyonu ve immüno-süpresif tedavi gibi durumlar nedeni ile ciddi bir problem olduğunu göstermektedir. Tüm tüberkülozlu hastaların %2'sinde, HIV ile infekte tüberkülozlu hastaların ise %10'unda TBM görülmektedir (3). Akciğer dışı tüberküloz olgularında, %3.3'den %48.9'e kadar değişen oranlarda meninks tutulumu bildirilmektedir (4, 5).

Epidemiyoloji

Bir toplumdaki TBM sıklığı, o toplumdaki tüberküloz infeksiyonu prevalansı ile paralellik gösterir. HIV epidemisinin önce TBM için en önemli belirleyici faktör yaş idi. Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu popülasyonlarda TBM, en sık 0-4 yaşlarında görülmesi ile akciğer ve akciğer dışı diğer tüberküloz formlarından farklılık gösterir ve genellikle primer infeksiyonun komplikasyonu olarak gelişir. Tüberküloz prevalansının daha düşük olduğu

popülasyonlarda ise olguların çoğunu erişkinler oluşturur. Erişkin yaş grubunda her yaşta görülebilirse de en fazla 25-45 yaşlar arasındadır. Bu kişilerde alkolizm, diabetes mellitus, maligniteler ve yakın geçmişte steroid kullanımı risk faktörler olarak tanımlanmıştır (2, 3). Günümüzde HIV ile ko-infeksiyon *M. tuberculosis* ile oluşan hastalığa son derece duyarlı bir popülasyon ortaya çıkartmıştır (6).

Kişilerin genetik yapısının infeksiyona direnç veya duyarlılıkta ne dereceye kadar rol oynadığı tartışma konusudur. Bazı etnik gruplar (örn., siyah ırk) infeksiyona daha duyarlıdır. İnsanlardaki NRAMP1 genindeki bazı polimorfizmlerin Batı Afrika'lılarda akciğer tüberkülozuna duyarlılığı etkilediği gösterilmiştir. Genetik faktörlerin TBM prevalansını etkileyip etkilemediği bilinmemektedir (7, 8). BCG aşısının TBM gelişmesine karşı koruyuculuğu hala tartışılmaktadır. Bir meta-analizde BCG aşısının TBM'e karşı %64 koruyucu olduğu belirtilmiştir (9).

Etken

Mycobacteriaceae ailesi *Actinomycetales* takımı içinde yer almaktadır. Mikobakterilerin ortak özellikleri kültürlerde yavaş üremeleri ve hücre duvarında bol lipid içermeleridir. Bakteriyojik özellikleri ve DNA benzerliklerine göre benzer yapıda olanlar (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* ve *M. microti*) *M. tuberculosis* kompleksi

olarak gruplandırılmıştır. Günümüzde insanlarda görülen tüberkülozun esas etkeni *M. tuberculosis*'dir. Çok az sayıda olgu (%1-3), *M. bovis* ve *M. africanum* tarafından oluşturulmaktadır (1, 10). Bakterinin peptidoglikan tabakasındaki N-glikolil muraminik asit bakterinin lizozime dirençli olmasından, arabinogalaktan immünojenitesinden ve mikolik asitler hidrofobik bir tabaka oluşturarak hidrofilik maddeler ve antibiyotiklerin hücreye girişininin engellenmesinden sorumludur. Mikolik asit, trehaloz gibi şekerlerle bağlanarak kort faktör oluşturabilir, önemli bir virülans faktörüdür ve fagositlerin göçünü engelleyerek granülom oluşumunu sağlar. Lipo-arabinomannan (LAM), yapısındaki arabinoz üniteleri nedeni ile antijeniktir ve konak bağışık yanıtına etki ederek basilin makrofajda yaşamını sürdürmesini sağlar. Hücre duvarındaki porin benzeri proteinler hidrofilik moleküllerin geçmesini sağlayan kanallar oluşturur, izoniazid bu şekilde hücreye girmektedir (10-12). Etkenin hastalık oluşturmaya yol açan özellikleri karmaşıktır ve hala tam anlaşılammıştır. Basillerin dış ortama salgıladığı 65 kDa ısı şok proteini (hsp), farklı türler arasında dizilim benzerliği gösterdiği için otoimmün olaylardan sorumlu tutulmaktadır. Sonuçta, lezyonda kazeifikasyon ve likefaksiyon oluşmaktadır (12-14). Antijen 85 kompleksi salgılanan majör antijendir. Kort faktör sentezi için gereklidir. Potansiyel koruyucu bir antijen olduğu düşünülmektedir (12).

Patogenez ve Patoloji

Hücresel düzeyde TBM'in patogenezi tam anlaşılammıştır. Asıl olay kazeöz, granüloamatöz inflamasyon oluşumdur. Hücresel bağışıklığın bir ucunda infeksiyonun kontrolü, diğer ucunda doku hasarı yer alır (10, 13, 15). Solunum yolu ile alınan basil alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilir. Basilin virülansına ve makrofajların mikobisidal yeteneğine bağlı olarak makrofaj içinde çoğalan basil, makrofajları harap eder ve olay yerine gelen yeni makrofajlarca fagosite edilir, bunların içinde logaritmik olarak çoğalır ve ilk lezyon odağından bölgesel lenf düğümlerine taşınır. Bu sırada oluşan bakteriyemi sonucu basil tüm organlara yayılır. Santral sinir sisteminde basiller meninkslere veya beyin parenkimine yerleşerek küçük subpial veya subependimal odaklar (Rich odağı) oluştururlar. Basil antijenleri makrofajlar tarafından MHC-II molekülleri aracılığı ile naif CD4+ T lenfositlere sunulur. Ortalama iki hafta sonra mikobakteri peptitlerini özgün olarak tanıyan CD4+ T lenfositleri oluşur. Bundan sonra makrofajlardan salgılanan interlökin (IL)-12 etkisi ile T lenfositlerin yanıtı T helper 1 yönünde gelişir. Bu lenfositlerden salınan interferon-gamma makrofajları aktive eder, fagositoz kapasitelerini ve bakte-

risidal aktivitelerini artırır ve basilin hücre içinde daha etkin bir şekilde yok edilmesini sağlar. Aktive makrofajlar interlökin-1 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) oluşturur, bunlar da granülom oluşumunu teşvik eder (1, 2, 10, 14,16).

Tüberküloz meninjit, primer infeksiyonun erken veya geç komplikasyonu olarak ya da kazeifiye tüberküloz odağının (Rich odağı) subaraknoit aralığa açılması sonucu oluşur. Çocukluk çağında genellikle primer infeksiyonun erken komplikasyonudur (3). Çocukların %75'inde primer infeksiyondan sonra 12 aydan kısa bir sürede TBM gelişir (2). Olguların ¾'ünde TBM'e aktif primer kompleks, plöra efüzyonu ve miliyer tüberküloz eşlik etmektedir. Kazeifiye odak rüptüre olmadan uzun süre sessiz kalabilir. Kafa travmasını takiben, alkolizm veya gebelik gibi vücut direncinin baskılandığı durumlarda tüberküloz meninjit ortaya çıkmaktadır (10). Peripartum tüberküloz olan 29 olgu incelendiğinde, %70'inde santral sinir sistemi tutulumu olduğu belirtilmiştir (17). Akciğer dışı tüberkülozun, altta yatan bir bağışıklık sistemi baskılanması olanlarda, bu bozukluğun bir klinik göstergesi olduğu düşünülmektedir (18).

Tavşanlarda yapılan çalışmalar, TBM patogenezi ve progresyonunda esas rolü TNF-alfa'nın oynadığını düşündürmektedir. Bu hayvanlara TNF-alfa üretimini inhibe eden talidomit verildiğinde mortalitenin azaldığı saptanmıştır (2). Bir yayında steroidlere rağmen ilerleme gösteren tüberkülozları olan iki olguda talidomit kullanıldığı, birinde kısmi düzelme, diğerinde tam düzelme saptandığı bildirilmiştir (19). Bir başka çalışmada, 15 olguda, 28 gün süreyle talidomit kullanıldığında, beyin-omurilik sıvısı (BOS) TNF-alfa düzeyinin belirgin azaldığı, klinik iyileşmenin daha iyi olduğu ve nöroradyolojik olarak daha belirgin düzelme olduğu belirtilmiştir (20). İnsanlardaki hastalık mekanizması üzerindeki çalışmalar daha kısıtlıdır. Aşırı intraserebral inflamatuvar yanıtın nörolojik hasara yol açtığı düşünülmektedir. Tedavi edilmeyen bakteri meninjitinde BOS TNF-alfa konsantrasyonu yüksektir. Buna karşın TBM'de, TNF-alfa konsantrasyonu daha düşük, ancak daha uzun sürelidir. Yine TBM'de TNF-alfa/reseptör oranı daha yüksek, biyolojik olarak aktif TNF-alfa konsantrasyonu daha düşüktür ve bu da inflamatuvar süreci uzatabilir. Tüberküloz meninjitte IFN-gamma, IL-1beta, IL-8, IL-10 gibi diğer pro-inflamatuvar sitokinler de artmıştır. Tüberküloz meninjitte kan-beyin bariyerinde belirgin bozulma olur. Monosit ve makrofajlardan salgılanan çinko içeren proteazlar ekstrasellüler matriksi parçalar, lezyon bölgesine lökosit göçünü artırır, myelin proteinlerinin yapısını bozar ve serebral

doku hasarı oluşur. Yüksek BOS MMP-9 düzeyi ile TBM'de fokal nörolojik defisit ve ölüm korele bulunmuştur (21).

Tüberküloz meninjit, bir meningo-ensefalittir. Sadece meninksleri değil parenkimi ve damar yapısını da etkiler. Hastalığa bağlı klinik tablolar üç patolojik süreç ile açıklanabilir: 1) Subaraknoit alanda oluşan kalın eksüda ve yoğun eksüdanın bazal sisternaları kısmen veya tamamen tıkaması ile oluşan hidrosefali, 2) Damar cidarlarında oluşan obliteratif vaskülit ve bunun sonucunda ortaya çıkan infarktlar, 3) İnflamatuvar olayın parenkime yayılması sonucu oluşan ensefalit ve myelitler. Ensefalit sonucu olarak ortaya çıkan ödem zaten artmış olan intrakraniyal basıncı daha da artırır ve klinik nörolojik defisitler artar (2, 22).

Tüberküloz meninjitte lezyon beynin bazal yüzündeki meninksleri tutar, konveks kısmı pek etkilemez. Kalın bir eksüda interpedinküler ve pontin sisternaları doldurur, ponstan optik kiazmaya kadar olan alanı kaplar. Bazal kısımda kafa çiftleri ve büyük damarlar, ventriküllerde koroit pleksus eksüda ile kaplanır, BOS dolaşımı bozulur. Araknoit yapışıklığa bağlı hidrosefali meydana gelir (3, 10). İnterpedinküler fossa çevresindeki yapışıklıktan özellikle II, IV ve VI. olmak üzere kraniyal sinirler ve *Arteria carotis interna* etkilenir. Lokal arter ve venlerde hem küçük hem de büyük damarları tutan vaskülit, anevrizma, tromboz ve infarktlara yol açar. Vaskülitte bağlı infarktlar TBM'de görülen birçok farklı nörolojik anomalinin mekanizmasını oluşturur ve geriye dönüşü olmayan nörolojik sekellerin oluşmasına katkıda bulunur. En sık *Arteria carotis interna*, *A. cerebialis media*'nın proksimal kısmı ve bazal gangliyanın perforan damarları tutulur (2).

Klinik Belirti ve Bulgular

Tüberkülozun en ağır klinik formu, SSS tutulumudur. Subakut lenfositler meninjit olarak tanımlanmaktadır (2). Klinik tablo hastalara göre oldukça farklılık gösterir. British Medical Council, nörolojik duruma göre bir evrelendirme şeması önermiştir ve bu şema halen kullanılmaktadır (23): Evre 1) Bilinç açıktır, nörolojik semptom yoktur. Evre 2) Meninks iritasyon bulguları, konfüzyon, fokal nörolojik defisitler saptanır. Evre 3) Ciddi bilinç değişiklikleri, stupor/koma, konvülsyon, belirgin parapleji veya hemiplejiler ve istemsiz hareketler vardır.

Öykü çoğu hastada yardımcı değildir. Çok merkezli bir çalışmada, %26 hastada tüberkülozlu hasta ile yakın ilişki, %18 hastada ise ailede akciğer tüberkülozu öyküsü saptandığı bildirilmiştir (24). Çocukluk çağı TBM tanısı ile incelenen olguların %51.4'ünde aile ve yakın çevrede

aktif tüberkülozlu erişkin saptandığı bildirilmiştir (25). Prodrom belirtileri çok değişkendir, halsizlik, intermittan baş ağrısı (%28), ateş (%13), kusma (%25), depresyon, konfüzyon, kişilik/davranış değişiklikleri görülebilir (2, 10). Semptomların başlama zamanı ortalama 2-3 hafta olmakla birlikte 2-3 günden 6-9 aya kadar uzayabilir (2, 3). İki-üç hafta içinde baş ağrısı sürekli hale gelir, kusma, konfüzyon, meninks iritasyon bulguları ve fokal nörolojik bulgular tabloya eklenir. Klinik spektrum çok geniştir, kronik baş ağrısından bilinç değişikliğine, ilerleyici meninjitte ve komaya kadar değişebilir. Hastaların %10'unda ateş olmayabilir. Olguların %20-30'unda kraniyal sinir paralizileri oluşur, tek veya çift taraflı tutulum olabilir. Optik sinir tutulursa, optik atrofi ve körlük meydana gelir (3). Konvülsyon her evrede görülebilir, özellikle çocuklarda ve yaşlılarda daha siktir, hidrosefali, tüberkülomlar, ödem ve uygunsuz antidiüretik hormon salgılanmasına bağlı olarak gelişmektedir. Hidrosefali ve kafa içi basınç artımı gelişmesi ile, şiddetli baş ağrısı, papil ödemi, çift görme ve görme bozukluğu tabloya eklenir, bilinç bulanıklaşır (2). Olguların %12-44'ünde infarktlar oluşur (26, 27). Sıklıkla internal kapsül ve bazal gangliadadır, hemipareziden hareket bozukluklarına kadar değişen tablolara neden olurlar. Kuadri- veya mono-pleji ilerlemiş olgularda görülür. Parapleji nadirdir. Kök ağrısı, spastik veya flask paralizi ve sfinkter kontrolünde kayıpla karşılaşıldığında spinal araknoidit olasılığı akla getirilmelidir. Ağır, ilerlemiş olgularda serebral disfonksiyon belirtileri gelişir. Terminal dönemde derin koma, deserebre veya dekortike postür, ekstensör rijidite ve spazmlar görülür ve ölümle sonlanır (3). Erişkin TBM'li olguların %32-75'inde SSS dışında tüberküloz enfeksiyon odağı saptanabileceği belirtilmektedir (10, 28).

Özellikle gelişmiş ülkelerde TBM, yaşlı popülasyonda önem taşımaktadır. Meninjizm olmayabilir, konvülsyonlar daha siktir ve BOS bulguları atipik, hatta asellüler olabilir (2). Bu grupta, ilaç yan etkilerine daha sık rastlanmaktadır, morbidite ve mortalite daha yüksektir ve yaşayanlarda nörolojik sekeller daha sık görülmektedir. Yaşlılarda açıklanamayan demansta TBM de akla getirilmelidir (29).

Global HIV epidemisi nedeni ile, 1997 yılı verilerine göre, 10.7 milyon kişinin HIV ve *M. tuberculosis* ile ko-infekte olduğu, 640 bin hasta bulunduğu bildirilmiştir. TNF, hücre içi HIV replikasyonunu arttırmaktadır. Tüberkülozu olan HIV (+)'lerde ölüm riski, tüberkülozu olmayan HIV (+)'lere göre iki misli daha yüksektir ve bunun da nedeni ilerleyici HIV enfeksiyonudur (6). Klinik tablo, BOS adenzin deaminaz, CD4+ T lenfosit ve sitokin düzeyleri ve

antitüberküloz sağaltıma yanıt HIV (+) olanlarda, HIV (-) olanlardan farklı değildir (30). Tüberküloz meninjit olan HIV (+)'lerin %65-77'sinde eşlik eden meninks dışı odak da bulunur. Olguların yarısından fazlasında SSS tüberkülozumu vardır (2). Periferik, intratorasik ve intra-abdominal lenfadenopatiler daha sıktır (3).

Tanı

Klinik olarak sonucu etkileyen, TBM tanısının hızla konulmasıdır. Klinik bulgularla tanı ne konulabilir, ne de dışlanabilir (2). Tüberküloz meninjit olan 110 çocuk hasta incelendiğinde, prodromun yedi günden uzun olması, göz dibi bakısında optik atrofi bulunması, fokal defisitler olması, anormal hareketler saptanması ve BOS'ta parçalı lökosit oranının %50'nin altında olması tanıyı tahmin ettiren bağımsız kriterler olarak saptanmıştır. Tüberküloz meninjitte bu kriterlerden en az birinin bulunduğu, üç ve üzerinde gösterge varsa duyarlılığın %54.5 ve özgülüğün %98.3 olduğu bildirilmiştir (31).

Rutin laboratuvar testleri tanıda çok yardımcı değildir, hafif anemi görülebilir ve lökosit sayısı normaldir. Uygun-suz ADH salınımına bağlı hiponatremi, hipokloremi görülebilir. Tüberkülin deri testi çoğu olguda negatiftir (3). Bir araştırmada 469 TBM olgusundan 233'üne tüberkülin deri testi yapılmış olduğu ve 75'inde negatif saptandığı bildirilmiştir (24). Bazı çalışmalar tüberkülin deri testinin çocuklarda daha yararlı olabileceğini bildirmektedir. Beş ünite PPD ile %86 olguda 15 mm'nin üzerinde indürasyon saptanmıştır (2). Tüberküloz meninjitli erişkinlerin %24-30'unda akciğer grafisinde yeni veya eski akciğer tüberkülozuna ait bulgular saptanmaktadır (3, 28).

Tüberküloz meninjit tanısı için BOS incelemesi esas olup BOS'taki anomaliler subaraknoit aralıktaki tüberkülin reaksiyonuna bağlıdır. Hücresel bağıışıklığı baskılanmış olanlarda BOS bulguları atipik olabilir. Yaşlılarda ve HIV (+)'lerde BOS'ta hücre bulunmayabilir (2). İnfeksiyonda BOS basıncı artmış, görünümü renksiz veya ksantokromiktir. Hücre sayısı orta derecede artmıştır, genellikle mm³'te 500'ün altındadır (0-1500 lökosit/mm³). Lenfosit egemenliği vardır ve erken evrede, tedavinin ilk haftalarında olguların 1/3'ünde parçalı egemenliği olabilir. Beyin-omurilik sıvısı oda ısısında bekletilince fibrin ağı oluşur. Protein artmış (%100-500 mg/dl), glukoz (< % 40 mg/dl) ve klorür azalmıştır (2, 3, 10).

Tüberküloz meninjit olası tanısı BOS'ta aside dirençli bakteri (ARB) gösterilmesi ile, kesin tanısı BOS'tan *M. tuberculosis* üretilmesi ile konur. Günümüzde hala, BOS sedimentinin, Ziehl-Neelsen boyama yöntemi ile boyana-

nan preparatlarında aside dirençli basilin gösterilmesi en hızlı tanı yöntemi olarak önemini korumaktadır (2). Aside dirençli bakteri olumluluğu %11-40 arasında değişmektedir (3, 32). Ardarda dört ayrı örnek incelenirse oran %90'a çıkmaktadır (10). Tedavi başlansa bile ilk günlerde peş peşe BOS yaymalarında ARB görülebilir. Mikroskopik incelemede ARB görülebilmesi için örneğin mililitresinde 10.000 bakteri olmalıdır (33).

Tüberküloz basilinin kültürde üretilmesi uzun zaman aldığı için erken tanıda yardımcı değildir ve duyarlılığı düşüktür. Tanıdaki gecikme de nörolojik komplikasyonları ve mortaliteyi artırmaktadır (2). Kültürün avantajları ise örnekteki birkaç canlı bakterinin bile gösterilebilmesi, çoğaltılan suşun daha sonraki inceleme ve araştırmalarda kullanılabilmesidir (33). Beyin-omurilik sıvısı kültüründe üreme %18.7-43 oranlarında bildirilmektedir (5, 34).

Günümüzde hızlı sonuç veren radyometrik yöntem ve floresans yöntemi gibi kültür sistemleri ile ortalama bir hafta-on günde bakteri gösterilebilmektedir. Ancak pahalı olması ve radyo-izotoplar gerektirmesi radyometrik yöntemin kullanımını kısıtlamaktadır (33).

Alternatif tanı yaklaşımları arasında şunlar yer almaktadır: 1) Adenin deaminaz (ADA): Lenfosit ve monositler tarafından üretilir. Tüberküloz meninjit olgularında, diğer hastalıklarla karşılaştırıldığında ADA anlamlı derecede artar. Duyarlılık ve özgülüğü ile ilgili farklı oranlar bildirilmektedir (2, 33). 2) Lizozim: Aktive olmuş makrofaj, monosit ve granülositlerden salgılanır ve bakterilerin duvarındaki peptidoglikanı parçalar (33). Bir çalışmada, BOS lizozim düzeyinin TBM'de belirgin olarak arttığı (p<0.001), duyarlılığın %93.7, özgülüğün %84.1 olduğu ve TBM'in erken tanısı için kullanılabileceği bildirilmiştir (35). 3) Tüberkülosterik asit: Mikobakterilerin yapısında yer alır. İlk kez 1983'te TBM'li bir hastada BOS'tan elde edilmiştir. Çok düşük düzeyleri bile gaz likit kromatografi ile saptanabilmektedir. Duyarlılık (%91) ve özgülüğü (%95) yüksek olmasına rağmen karmaşık bir teknik olduğu için kullanılamamaktadır (2).

Tüberküloz meninjit, kültür dışı tanı yöntemlerine çok ihtiyaç duyulan bir infeksiyon hastalığıdır. Bu infeksiyon düşünülen olguların ancak yarısında kesin tanı konulabilmektedir (36). Tüberküloz basilinin varlığını kısa sürede saptamaya yönelik, duyarlılığı ve özgülüğü yük-sek, kolay uygulanabilen ve pahalı olmayan yöntemlerin geliştirilmesinde farklı yaklaşımlar denenmektedir: 1) Serolojik yöntemler: a) Teknolojinin ilerlemesi ile birlikte *M. tuberculosis*'de bulunan antijenler saflaştırılmış ve bu

antijenleri özgül olarak tanıyan monoklonal antikorlar elde edilmiştir. ELISA'nın duyarlılığı buna rağmen %60-80 arasında değişmektedir. Tek özgül epitop arandığında özgüllüğü %100'e yaklaşmıştır (33). BOS'ta anti-jen-60'a karşı oluşan IgG türü antikorları saptamada duyarlılık %38-47, özgüllüğünü ise %96-98 olarak bildirilmektedir (37, 38). b) BOS'ta direkt olarak spesifik mikobakteri antijenlerinin saptanması klinik pratikte duyarlılık ve özgüllükleri düşük olduğu için kullanılamamaktadır (2). 2) Nükleik asit hibridizasyon yöntemleri: Özgüllüğü yüksek ancak duyarlılığı düşüktür. Özellikle kültürde üreyen mikobakterilerin tanı ve tiplendirilmesinde kullanılmaktadır (33). 3) Nükleik asit çoğaltma yöntemleri: TBM açısından bu testlerin tanıdaki doğruluğu meta-analiz ile incelenmiş, ticari ve "in-house" kitler karşılaştırıldığında ticari kitlerin tanıyı doğrulamada potansiyel bir yerinin olabileceği ancak duyarlılıkları düşük olduğu için TBM tanısını ekarte ettirmeyeceği bildirilmiştir. Kitler arası standart olmadığı için "in-house" kitler önerilmemektedir (39). Polimeraz zincir tepkimesinin (PCR), TBM tanısındaki yeri henüz tam aydınlanmamıştır. Ümit verici olmakla birlikte, değişik çalışmalarda farklı hedef primerler ve farklı tanı kriterleri kullanıldığı için çalışmalar arasında karşılaştırma yapmak güçtür. Duyarlılık % 33-90, özgüllük %88-100 arasında değişmektedir. (2, 40-42). Kültürde üremesi olanların bir kısmında PCR'ın olumsuz saptanması PCR için çok az miktarlarda BOS kullanılması sonucu mikobakteri DNA'sının ölçülemeyecek düzeylere inmesi ile açıklanmıştır (43). Sonuç olarak, PCR'ın TBM tanısındaki yeri hala tartışmalıdır. Beyin omurilik sıvısı kültürü ile karşılaştırıldığında PCR'ın duyarlılığının daha yüksek, özgüllüğünün kültür ile eşdeğer olduğu, kültür ve ARB incelemesinde olduğu gibi BOS miktarı arttıkça sonuç alma olasılığının artacağı, ancak gelişmekte olan ülkeler için uygun bir yöntem olmadığı söylenebilmektedir (2). Polimeraz zincir tepkimesinin TBM tedavisinin izlenmesinde kullanımı da henüz tam açığa kavuşmamıştır. Çalışmalar tedavi başladıktan altı hafta sonraya kadar PCR'ın *M. tuberculosis*'i saptayabileceğini göstermektedir (41). Yedi hastadan ardarda alınan BOS örneklerinin incelenmesi ile beşinde 14 gün içinde PCR negatif hale gelmiştir. Sadece birinde 28. günde de PCR pozitif saptanmıştır (44). Gen prop nükleik asit amplifikasyon testinin PCR'a göre avantajı, tek tüp kullanıldığı için kontaminasyon riskinin daha az olmasıdır. Gen prop amplifiye *M. tuberculosis* direkt testin (MTD) kültür ile aynı sonucu vermesinin yanı sıra çok daha kısa sürede (24 saat) sonuç vermesi nedeni ile özellikle tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde tedavideki gecikmeyi de

önleyebileceği vurgulanmaktadır (45). Duyarlılık %33-83 ve özgüllük %100 olarak bildirilmektedir (46).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemlerinin kullanıma girmesi ile TBM'in ilerlemesi daha iyi anlaşılmış, prognoz ve tanı ile ilgili bilgiler elde edilmiş ve nöroşirürjik girişim gerektiren komplikasyonlar daha iyi değerlendirilebilmiştir. Her iki yöntem ile de hidrosefali, bazal meningeal kalınlaşma, infarkt, ödem ve tüberkülomlar saptanabilir. Özellikle hidrosefali ve bazal meningeal eksüdayı saptamada her ikisinin de duyarlılığı yüksek, ancak özgüllüğü düşüktür (2).

Altmış olgunun kraniyel BT ile incelendiği bir çalışmada, sadece üç olguda BT normal bulunmuş, çocukların %87'sinde, erişkinlerin %12'sinde hidrosefali saptanmış, yaş küçüldükçe ve hastalık süresi uzadıkça insidansın arttığı bildirilmiştir. Çocuk olguların hemen hepsinde hastalığın altıncı haftasının sonunda hidrosefali gelişmiştir (47). Kraniyel BT'de infarktlar %28 olguda saptanabilir ve %83'ü orta serebral arteri tutmaktadır. Bazal ganglia en sık etkilenen bölgedir. İnfarktın ancak ¼'ü serebral kortekstedir. İnfarkt %70 hastada bilateral olabilmektedir. Kontrast tutan bazal eksüda ve periventriküler parlaklık kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (2, 48).

Kraniyel MR görüntüleme yöntemi, meningeal inflamatuvar eksüdanın yaygınlığını saptamada daha duyarlıdır. Gadolinyum verilerek elde edilen T1 ağırlıklı kesitlerde eksüda belirgin olarak görülür ve parenkimal infarktlar hiperintens alanlar olarak saptanır. Yer kaplayan oluşumları değerlendirmede MR, BT'den daha iyi bilgi verebilir. Çok sayıda, küçük granülomlarla seyreden serebral miliyer tüberkülozda, lezyon çevresinde orta derecede ödem ve kontrast tutulumu görülür. Daha büyük tüberkülomlarda, başlangıçta kontrast tutulumu yoktur, ileri dönemlerde belirgin kontrast tutulumu olur (2). Kalifik meningeal nodüller T2 ağırlıklı kesitlerde hipointens olarak görülür (48).

Otuzbir TBM olgusunun klinik ve BT değişiklikleri açısından altı ay süreyle incelendiği bir çalışmada, ilk başvuruda kraniyel BT'nin sadece üç olguda normal olduğu, 28 olguda ise çeşitli anomaliler (hidrosefali, bazal eksüda, granülom/tüberkülomlar ve infarkt sırasıyla 15, 15, 13 ve 10 olguda) bulunduğu bildirilmiştir. İlk 3 ay içinde, tedaviye rağmen, yeni lezyonların ortaya çıktığı ve/veya varolan lezyonların ilerleme gösterdiği ve bir olgunun eksitus olduğu saptanmıştır. Altıncı ayın sonunda ise 26 olguda BT'nin anormal kaldığı ve 25 olguda (%80) nörolojik sekel bulunduğu belirtilmiştir (49).

Tüberküloz meninjit olan 16 olguda spinal MR ile inceleme yapıldığında üçünde asemptomatik spinal araknoidit bulunmuştur (50). Postmortem incelemede de inflamasyonun spinal kanalı yaygın olarak tuttuğu gözlenmiştir. Çoğu olgunun asemptomatik kalmasının nedeni ise eksüda ile çevrili de olsa, sinirlerin fonksiyonlarının bozulmamış olması ile açıklanmaktadır (51).

Tedavi

Tüberküloz meninjit tedavisini diğer infeksiyon hastalıklarından ayıran bazı özellikler bulunmaktadır: Bakterinin hücre duvarı yapısı, direnç durumu, ilaçların BOS'a geçişi ve hangi antibiyotikğin hangi fazda etkili olduğunun bilinmesi etkili bir tedavinin planlanması için gereklidir.

Mikobakteri hücre duvarı hidrofobik yapıdadır. İzonyazit (İNH), hidrofilik yapısı nedeni ile porin benzeri kanallardan hücreye girmektedir. Rifampisin^(R) ve makrolitler lipit tabakada erimekte ve hücre içine salınmaktadır. İzonyazit, etambutol (EMB) ve etiyonamit gibi ilaçlarla hücre duvarının bütünlüğünün bozulması, diğer ilaçların da geçişini arttırmaktadır (11). İlaç kullanımından bağımsız olarak bir basil topluluğunda yüksek oranda, spontan, ilaca dirençli mutantlar ortaya çıkmaktadır (52). Türkiye'de iki farklı dönemi değerlendiren bir meta-analizde İNH direnci %28-24 ve R direnci %22 olarak bildirilmiştir (53). İzonyazit ve R'e birlikte direnç, yani çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) %3-49 oranlarında bildirilmektedir (54, 55). İzonyazit direnci %4'ün üzerinde ise mutlaka direnç testlerinin yapılması ve tedaviye en az dört ilaç ile başlanması önerilmektedir (56). Meningeal inflamasyon varlığında İNH ve pirazinamit (PZA)'in BOS konsantrasyonu, kan konsantrasyonunun sırasıyla %89 ve %91'i düzeyine ulaşır ve *M. tuberculosis* için minimal inhibe edici konsantrasyon (MİK) değerinin çok üstü değerlere ulaşır (57). Rifampisin, plazmada %80 oranında proteinlere bağlı bulunur. Normalde kan-beyin bariyerini çok az geçer. Meningeal inflamasyon varlığında serum düzeyinin %10-20'si BOS'a geçer ve bu düzey *M. tuberculosis* için MİK değerinin çok az üstündedir (2). Rifampisin lipitlerde eriyebilirliğinin yüksek olması, fagozomlara girmesini kolaylaştırmaktadır (58). Meningeal inflamasyon antitüberküloz ilaçların BOS'a geçişini arttırmaktadır. Rifampisin inflamasyon olmasa bile BOS'a geçebileceği de bildirilmiştir (2). Etambutol ve streptomisin (S)'in normalde BOS'a geçişi az veya yoktur. Tüberküloz meninjitte serum düzeylerinin sırasıyla %10-50 ve %20'sine ulaşırlar. Tedavinin erken evrelerinde henüz inflamasyon devam ederken kullanılmalıdır (3, 58). Sekonder ilaçlardan rifabutinin doku tropizmi belirgindir, dokulardaki kon-

santrasyonu plazmadakinin 5-10 mislidir (58). Sikloserin, tüm dokulara iyi dağılır ve bu ilaç açısından kan-beyin bariyeri olmadığı kabul edilmektedir. Etiyonamidin normalde ve inflamasyon varlığında plazma ve BOS düzeyleri eşdeğerdir (3, 58).

Klinik ve laboratuvar bulguları ile TBM düşünülen hastalarda ampirik tedaviye hemen başlanmalıdır. Hastalar maksimum kemoterapi ile tedavi edilmelidir. Başlangıç tedavisi en az üçlü, idame tedavi ise ikili kombinasyon ile olmalıdır (3). İzonyazit, R ve PZA bakterisidal etkili olmaları ve BOS'a geçmeleri nedenleri ile mutlaka tedavide yer almalıdır (10, 58). İzonyazit ve R'in beraber verildiğinde ölüm ve kalıcı sekel oranı, R bulunmayan ve İNH ile diğer ilaçların kombine edildiği rejimlere göre daha azdır (3). Birçok klinik çalışmanın ışığında önerilen rejim iki ay süreyle İNH + R + PZA + dördüncü ilaç (S veya EMB) kullanılmasıdır. Protionamit özellikle Güney Afrika'da tercih edilmektedir ve 20 mg/kg dozunda kullanıldığında BOS konsantrasyonu iyidir (2). Toplam tedavi süresi tartışmalıdır. Hastalardan alınan klinik yanıt göre bir komplikasyon yoksa İNH + R, 10 ay daha kullanılarak tedavi 12 aya tamamlanmalıdır (3). Pirazinamit ilk rejimde yoksa, tedavi 18 aya uzatılmalıdır (2). Rifampisin kullanılmadığı durumlarda iki ay İNH + EMB + S'i takiben, İNH + EMB ile tedavi 12-24 aya tamamlanmalıdır (3).

İzonyazit 5 mg/kg (300 mg/gün) dozunda önerilmekle birlikte çocuklarda daha yüksek doz kullanılması ve TBM'de klinik düzelme görülene dek 10 mg/kg'a çıkılması tercih edilebilir. Rifampisin 10 mg/kg (600 mg/gün), PZA, 20-35 mg/kg (1.5-2 g/gün), EMB, 15-25 mg/kg, ve S 15 mg/kg (1g/gün) dozlarında önerilmektedir. İzonyazite bağlı periferik nöropati gelişmesini önlemek amacı ile piridoksin 10-50 mg/gün tedaviye eklenmelidir (3, 58).

Antitüberküloz tedavi sırasında klinik olarak kötüleşme veya radyolojik olarak lezyonların ilerlemesi veya yeni lezyonların ortaya çıkması görülebilir. Paradoks reaksiyon olarak bilinen bu tablo, immun sistemin düzelmesi nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Tedaviden ortalama 60 gün sonra görülmektedir. Tedavi başarısızlığını göstermediği gibi ilaç değişikliğini de gerektirmez. Akciğer dışı tutulumda daha sık görülmektedir (59, 60). En sık ateş ve lenfadenopati görülmektedir. Olguların %25'inde ilk lezyon bölgesinin dışındaki bir anatomik bölgede tutulum olmaktadır. Lenfosit sayısında dalgalanmalar ve tüberkülin deri testinde abartılı reaksiyon saptanabilmektedir. Paradoks reaksiyonun rölaps riskini arttırabileceği, ancak mortalite riskine katkısının olmadığı bildirilmektedir (59).

Tüberküloz meninjitte steroidlerin yeri hala tartışmalıdır. İnflamasyonun zararlı etkilerini azalttıkları düşünülmektedir. Steroitler, BOS'taki pro-inflamatuvar sitokinlerin düzeyini değiştirmemektedir. Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte, mortaliteyi azalttıkları ve klinik iyileşmeyi hızlandırdıkları saptanmıştır (2). Klinik evre III ve II'de, bilinç değişikliği, fokal nörolojik bozukluklar, BOS basıncının 300 mm H₂O'nun üzerinde olması ve spinal blok durumlarında steroid kullanımı önerilmektedir. Erişkinler için 60 mg/gün prednizolon başlanılmakta, bir-iki hafta sonra doz tedricen azaltılarak dört-altı hafta süreyle kullanılmaktadır (3, 10). Steroit dozunun azaltılması sırasında semptom ve BOS bulgularının geçici olarak yineleyebileceği belirtilmektedir (10). Bir yayında, 17 yaşındaki bir erkek hastada, steroid dozunun azaltılmasına bağlı olarak TBM kliniğinde tekrarlayan bozulmaların olduğu belirtilmiş ve steroid altı ay süreyle kullanılmıştır (61). Bir aylık sürede, haftada bir BOS incelemek yapılan bir çalışmada, steroid alan ve almayan grup arasında hücre sayısı açısından fark olmadığı, steroid alan grupta birinci ayın sonunda BOS protein ve globulin düzeylerinin belirgin derecede düştüğü ve BOS glukoz düzeyinin de daha stabil kaldığı saptanmıştır (62). Bir başka çalışmada, steroid verilen grupta mortalite ve nörolojik sekelin azaldığı bildirilmiştir (63). Kafa içi basınç artması, TBM prognozu açısından önemlidir. Steroitlerin yararlı etkilerinin kafa içi basıncı azaltarak olduğu düşünülmekte idi. Karşılaştırmalı bir çalışmada, steroid verilen ve verilmeyen grup arasında kafa içi basınç, ventrikül büyüklüğü veya infarktın yaygınlığı açısından fark olmadığı, steroid alan grupta mortalitenin ve intellektüel kaybın daha az olduğu, bazal eksüda ve tüberkülomların daha çabuk kaybolduğu bulunmuştur (64). Erişkin hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, ağır beyin lezyonlarında, kafa içi basınç artması ve kraniyal sinir felçlerinde steroidlerin yararının olmadığı belirtilmiştir (65). Medline'den yayınların tarandığı bir seride, steroid alanlarda mortalitenin ve ağır residüel sekel oranının daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır (66). Steroitlerin inflamasyonu azaltarak antitüberküloz ilaçların BOS'na penetrasyonunu azaltabileceği öne sürülmüştür. Bir çalışmada steroid alan ve almayan grup arasında BOS'taki İNH, R, PZA ve S düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (57).

Cerrahi tedavi: Kafa içi basınç artması aktif bir yaklaşım gerektirmektedir. Eğer tedavi edilmezse, hidrosefali, kalıcı nörolojik hasara veya ölüme neden olur. Ventrikül içi

basıncı azaltmada seri lomber ponksiyon, steroidler, asetazolamit, ozmotik di-üretiklerden yararlanılabilir. Eksternal ventriküler drenaj (ventriküloperitoneal veya ventrikülo-atrial şant ameliyatları) ile semptomlar kısa sürede düzelmektedir. Tüberküloz, hayati öneme sahip yerleşimi yoksa genellikle cerrahi girişim gerektirmez (2, 3).

Prognoz

Prognozun önceden tahmin edilebilmesi hastalığın seyrinin uzun olması, konak immünitesi ve mikobakterinin virülansının değişkenliği ve hastalığın patogenezinden farklı mekanizmalar sorumlu olabilmesi nedenleri ile zordur (67). Uygun tedavilere rağmen ölüm %15-50 ve kalıcı sekel %10-30 oranlarında bildirilmektedir. Bu oranların azaltılmasında tedaviye erken başlanması önemlidir. Hastalığının 3. evresinde olanlarda ölüm ve kalıcı sekel daha yüksek oranda görülmektedir (3). Tedavi öncesi BOS laktat düzeyinin yüksek olması ve tedavinin ilk yedi günü BOS'taki lökosit sayısının düşük olması ölüm ile ilişkili bulunmuştur (21). Bir çalışmada, mortalite %25 oranında saptanmış, bunun da 1/5'inin ilk 24 saat içinde olduğu bildirilmiştir (24). Başka bir çalışmada, ölümlerin hepsinin ilk dört ay içinde olduğu saptanmıştır (28). Kötü prognozu gösteren faktörler olarak yaş (çok küçük veya ileri yaş), hastalığın ileri klinik evrede olması, eşlik eden meninks dışı odak, hidrosefali, kafa içi basınç artması bulgusu olması, beslenme bozukluğu ve altta yatan hastalık bulunması, BOS'ta glukoz düzeyinin düşük ve proteinin 300 mg/dl'nin üzerinde olması, BOS kültüründe *M. tuberculosis* üremesi ve antitüberküloz tedaviye başladıktan bir ay sonra yapılan değerlendirmede daha ileri klinik evre saptanması bulunmuştur (2, 3, 67). Klinik, radyolojik ve nörofizyolojik incelemelerdeki değişkenlerin prognozdeki öneminin araştırıldığı bir çalışmada, çok değişkenli analizde, fokal güçsüzlük, Glasgow Koma Skalası'nın 6'nın altında olması ve somatasensoryel evoked potansiyel (SEP), altı aylık tedavi sonundaki prognozu tahmin ettiren en iyi kriterler olarak saptanmış ve bunlar anormal ise yarım fazla olguda prognozun kötü olduğu bildirilmiştir. Prognozun, Barthel indeks skoru 12'nin altında olanlarda kötü, 12 ve üzerinde olanlarda ise iyi olduğu bulunmuştur (27). Ranjan ve ark. (49), 31 hastanın 25'inde altıncı ayın sonunda nörolojik sekel saptandığını bildirmiştir. Tedavisi tamamlanan hastalarda %26 oranında değişik sekeller kalabilmektedir. En sık rastlananlar görme bozukluğu ve işitme kaybıdır (3).

KAYNAKLAR

1. **Kocabaş A.** Akciğer tüberkülozu. Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M, ed. *İnfeksiyon Hastalıkları*'nda. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **1996**: 396-443.
2. **Thwaites G, 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. **Lado Lado FL, Tunez Bastida V, Golpe Gomez AL, Ferreira Reguerio MJ, Cabarcos Ortiz de Barron A.** Extra pulmonary tuberculosis in our area. Forms of presentation. *Ann Med Interna* **2000**; 17: 637-41.
5. **Taşova Y, Saltoğlu N, Mıdıklı D, Kandemir Ö, Aksu HSZ, Dündar İH.** Erişkinde 98 ekstrapulmoner tüberküloz olgusunun değerlendirilmesi. *KLİMİK Derg* **2000**; 13: 17-23.
6. **Barnes PF, Lakey DL, Burman WJ.** Tuberculosis in patients with HIV infection. *Infect Dis Clin North Am* **2002**; 16: 107-26.
7. **Karahan ZC, Akar N.** Tüberküloza genetik yatkınlık. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* **2002**; 55: 151-62.
8. **Guide SV, Holland SM.** Host susceptibility factors in mycobacterial infection. Genetics and body morphotype. *Infect Dis Clin North Am* **2002**; 16: 163-87.
9. **Colditz GA, Brewer TF, Berkley CS, et al.** Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *JAMA* **1994**; 271: 698-702.
10. **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.
11. **Parsons LM, Driscoll JR, Taber HW, Salfinger M.** Drug resistance in tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am* **1997**; 11: 905-28.
12. **Gedikoğlu S.** *Mycobacterium tuberculosis*'in hücre yapısı. *İnfek Derg* **1997**; 11 (4 Suppl): 13-8.
13. **Eriş FN.** Tüberküloz immünolojisi. *İnfek Derg* **2000**; 14: 421-8.
14. **Samuelson J.** Infectious diseases. In: Cotran RS, Kumar V, Collins SL, eds. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, **1999**: 329-402.
15. **Kılıçturgay K.** Tüberkülozda immunopatogenez. *İnfek Derg* **1997**; 11 (4 Suppl): 7-12.
16. **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.
17. **Cheng VC, Woo PC, Lau SK, et al.** Peripartum tuberculosis as a form of immunorestitution disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2003**; 22: 313-7.
18. **Sterling TR, Dorman SE, Chaisson RE, et al.** HIV seronegative adults with extrapulmoner tuberculosis have abnormal innate immune responses. *Clin Infect Dis* **2001**; 33: 976-82.
19. **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.
20. **Schoeman JF, Springer P, Ravenscroft A, et al.** Adjunctive thalidomide therapy of childhood tuberculous meningitis. *J Child Neurol* **2000**; 15: 497-503.
21. **Thwaites GE, Simmons CP, Tan Ha Quyen N, et al.** Pathophysiology and prognosis in Vietnamese adults with tuberculous meningitis. *J Infect Dis* **2003**; 188: 1105-15.
22. **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.
23. **Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee Medical Research Council.** Sterptomycin treatment of tuberculous meningitis. *Lancet* **1948**; 1: 582-96.
24. **Hosoglu S, Geyik MF, Balık I, et al.** Tuberculous meningitis in adults in Turkey: diagnosis, clinic and laboratory. *Eur J Epidemiol* **2003**; 18: 337-43.
25. **Somer A, Yalçın I, Güler N, Salman N, Öneş Ü.** Çocukluk çağı tüberküloz meninjitinde klinik bulgular ve prognoz. *KLİMİK Derg* **1998**; 11: 10-4.
26. **Kilani B, Ammari L, Tiouiri H, et al.** Neuroradiologic manifestations of CNS tuberculosis in 122 adults. *Rev Med Interne* **2003**; 24: 86-96.
27. **Misra UK, Kalita J, Roy AK, Mandal SK, Srivastava M.** Role of clinical, radiological and neurophysiological changes in predicting outcome of tuberculous meningitis: a multivariate analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2000**; 68: 300-3.
28. **Verdon R, Chevret S, Laissy JP, Wolff M.** Tuberculous meningitis in adults: Review of 48 cases. *Clin Infect Dis* **1996**; 22: 982-8.
29. **Rajagopalan S.** Tuberculosis and aging: A global health problem. *Clin Infect Dis* **2001**; 33: 1034-9.
30. **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.

31. Kumar R, Singh SN, Kohli S. A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Arch Dis Childh* **1999**; 81: 221-4.
32. El S, Kaptan F, Müftüoğlu I, Kıpıcı A, Gez A. Tüberküloz meninjitli 57 olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *İzmir Atatürk Devlet Hastanesi Tıp Dergisi* **1996**; 34: 198-203.
33. Kocagöz T. Yeni laboratuvar yöntemleri ile tüberküloz tanısı. *İnfek Derg* **1997**; 11 (4 Suppl): 29-33.
34. Büke AÇ, Çiçek Saydam C, Çavuşoğlu C, ve ark. Tüberküloz meninjit tanısında klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *İnfek Derg* **2000**; 14: 307-10.
35. Mishra OP, Batra P, Ali Z, Anupurba S, Das BK. CSF lysozyme levels for the diagnosis of tuberculous meningitis in children. *J Trop Pediatr* **2003**; 49: 13-6.
36. Hooker JA, Muhindi DW, Amayo EO, Mc'ligeyo SO, Bhatt KM, Odhiambro JA. Diagnostic utility of CSF studies in patients with clinically suspected tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis* **2003**; 7: 787-96.
37. Çetinkaya F, Fincancı M, Kazgöl N. Tüberküloz meninjitte beyin omurilik sıvısında Antijen-60'a karşı oluşan IgG sınıfı antikorların tanı değeri. *KLİMİK Derg* **1992**; 5: 154-8.
38. Akhan S, Anđ Ö. Tüberküloz meninjitli hastalarda beyin omurilik sıvısında ELISA ile Antijen-6 ve Antijen-60'a karşı antikor aranması ve sonuçların kültür ile karşılaştırması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* **2001**; 31: 62-8.
39. Pai M, Flores LL, Pai N, Hubbard A, Riley LW, Colford Jr JM. Meta-analysis: Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis. *Lancet Infect Dis* **2003**; 3: 633-43.
40. Ahuja GK, Mohan KK, Prasad K, et al. Diagnostic criteria for tuberculous meningitis and their validation. *Tuber Lung Dis* **1994**; 75: 149-52.
41. Kox LFF, Kuijper S, Kolk AHJ. Early diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction. *Neurology* **1995**; 45: 2228-32.
42. Jonsson B, Ridell M. The Cobas Amplicor MTB test for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex from respiratory and non-respiratory clinical specimens. *Scand J Infect Dis* **2003**; 35: 372-7.
43. Nguyen LN, Kox LFF, Linh D, et al. The potential contribution of polymerase chain reaction to the diagnosis of tuberculous meningitis. *Arch Neurol* **1996**; 53: 771-6.
44. Lin JJ, Harn HJ. Application of polymerase chain reaction to monitor *Mycobacterium tuberculosis* DNA in the CSF of patients with tuberculous meningitis after antibiotic treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **1995**; 242: 147-52.
45. Baker JA, Cartwright CP, Williams DN, Nelson SM, Peterson PK. Early detection of central nervous system tuberculosis with the Gen-Probe nucleic acid amplification assay: Utility in an inner city hospital. *Clin Infect Dis* **2002**; 35: 339-42.
46. Lang AM, Feris-Iglesias J, Pena C, et al. Clinical evaluation of the Gen-Probe Amplified Direct Test for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* **1998**; 36: 2191-4.
47. Bhargava S, Gupta AK, Tandon PN. Tuberculous meningitis: a CT study. *Br J Radiol* **1982**; 55: 189-96.
48. Osborne AG. *Diagnostic Neuroradiology*. St. Louis, Missouri: Mosby, **1994**: 686-8
49. Ranjan P, Kalita J, Misra UK. Serial study of clinical and CT changes in tuberculous meningitis. *Neuroradiol* **2003**; 45: 277-82.
50. Srivastava T, Kochnar DK. Asymptomatic spinal arachnoiditis in patients with tuberculous meningitis. *Neuroradiol* **2003**; 45: 727-9.
51. Wadia NH, Dastur DK. Spinal meningitis with radiculo-myelopathy. Part 1. Clinical and radiological features. *J Neurol Sci* **1969**; 8: 239-60.
52. Çalışır HC. Tüberkülozda direnç sorunu ve dirençli tüberküloz tedavisi. Uzun Ö, Ünal S, ed. *Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları II*'de. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, **2002**: 887-901.
53. Yolsal N, Malat G, Dişçi R, Örkün M, Kılıçaslan Z. Türkiye'de tüberküloz ilaçlarına direnç sorununun 1984-1989 ve 1990-1995 yılları için karşılaştırılması: Meta-analiz. *KLİMİK Derg* **1998**; 11: 6-9.
54. Tansel Ö, Yüksel P, Kuloğlu F, Akata F. *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının antitüberküloz ilaçlara direnci. Trakya Üniversitesi Hastanesi'nin iki yıllık sonuçları. *İnfek Derg* **2003**; 17: 23-6.
55. Karabay O, Oktun M, Akata F, Karlıkaya C, Tuğrul M, Dündar V. Trakya Bölgesi'nde antitüberküloz ilaç direnci ve ilişkili risk faktörleri. *İnfek Derg* **1999**; 13: 43-50.
56. Aktoğu S. Tüberküloz tedavisi: Tedavi ilkeleri. Uzun Ö, Ünal S, ed. *Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları II*'de. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, **2002**: 875-85.
57. Koajareen S, Supmonchai K, Phuapradit P, Mookhavesa C, Krittiyanut S. Effect of steroids on cerebro spinal fluid penetration of antituberculous drugs in tuberculous meningitis. *Clin Pharmacol Ther* **1991**; 49: 6-12.
58. 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.
59. 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.

60. **Cheng VC, Yam WC, Woo PC, et al.** Risk factors for development of paradoxical response during antituberculosis therapy in HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2003**; 22: 597-602.
61. **Miyoshi Y, Noda S, Murai H, Hoh H.** Repeated deterioration of tuberculous meningitis due to a reduction in the corticosteroid dosage during chemotherapy. *Rinsho Shineigaku* **2000**; 40: 1018-22.
62. **Schoeman JF, Elshof JW, Laubscher JA, Janse Van Rensburg A, Donald PR.** The effect of adjuvant steroid treatment on serial CSF changes in tuberculous meningitis. *Ann Trop Pediatr* **2001**; 21: 299-305.
63. **Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, et al.** Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Paediatr Infect Dis J* **1991**; 10: 179-83.
64. **Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR.** Effect of corticosteroids on intracranial pressure, CT findings and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics* **1997**; 99: 226-31.
65. **Chotmongkol V, Jitpimolmard S, Thavornpitak Y.** Corticosteroid in tuberculous meningitis. *J Med Assoc Thai* **1999**; 79: 83-90.
66. **Prasad K, Volmink J, Menon GR.** Steroids for treating tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* **2000**; 3: CD 002244.
67. **Wang JT, Hung CC, Sheng WH, Wang JY, Chang SC, Luh KT.** Prognosis of tuberculous meningitis in adults in the era of modern antituberculous chemotherapy. *J Microbiol Immunol Infect* **2002**; 35: 215-22.

İLETİŞİM

Uz. Dr. Figen KAPTAN
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
35360 Yeşilyurt, İZMİR
e-posta: kaptanfigen@hotmail.com