

Tüberküloz Menenjitli 19 Çocuk Olgunun Değerlendirilmesi

Dr. V. Meltem Energin*, Dr. Zerrin Orbak*, Dr. Handan Alp*, Dr. Recep Akdağ*,
Dr. M. Ayşe Selimoğlu*

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde Ocak 1991-Ocak 1994 tarihleri arasında yatırılarak izlenen 19 tüberküloz menenjitli olgu üzerinde gerçekleştirildi. Olguların ortalama yaşı 55.5 ± 31.7 ay olup %68.4'ü kız idi. En sık görülen şikayetler ateş (%89.5), kusma (%57.9), ve dalgınlık (%42.1) idi. Sekiz olguda (%42.1) pozitif aile öyküsü, dört (%10.5) olguda PPD pozitifliği tesbit edildi. Başvurudaki ortalama beyin omurilik (BOS) protein düzeyi 160 mg/dl, BOS/serum glukoz oranı %30.8, BOS lökosit sayısı $148/\text{mm}^3$ ve % lenfosit 69 ± 16 (25-100) bulunmuştur. 11 hastada (%57.9) tüberküloz lehine akciğer grafisi bulguları saptandı. 12 olguya bilgisayarlı beyin tomografisi(BBT) çekirilebildi, yedi(%58.3)'sinde hidrocefali tesbit edildi. Altı olguda bakılan adenozin deaminaz (ADA) seviyesi yüksekti (33.4 ± 4.7 U/L) dört olgunun tanısı da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile doğrulandı. Beş hastada kültürde Mycobacterium Tuberculosis üredi. Başvuru esnasında iki (%10.5) olgu Evre I, sekiz (%42.1) olgu Evre II, dokuz (%47.4) olgu ise Evre III olup mortalite oranı %47.4 idi. Evre I'de sekel oranı % 100 iken Evre II'de % 57.1 olarak bulundu. Tüberküloz menenjitte mortalite ve morbiditeyi azaltmak açısından erken tanının önemi vurgulandı.

Anahtar kelimeler: Tüberküloz menenjit, klinik bulgular, mortalite

Nineteen cases with tuberculous meningitis

Nineteen cases with tuberculous meningitis were included in this study who were treated in Atatürk University Medical School Pediatrics Clinic between January 1991-1994. The mean age of the patients was 55.5 ± 31.7 months and 68.4% were females. The symptoms were fever(89.5%), vomiting(57.9%)and lethargy (42.1%). Family history was positive in eight cases (42.1%) and tuberculin skin test was positive in four cases (10.5%). The mean cerebrospinal fluid protein (CSF) level was 160mg/dl, CSF/serum glucose ratio was 30.8% and CSF leucocyte count was $148/\text{mm}$. Chest radiographs were positive in 11 cases (57.9%). Twelve patients had computerized cranial tomography and hydrocephalus was demonstrated in seven (58.3%) of these patients. Adenosine deaminase activity was determined in six cases and all were high (33.4 ± 4.7 U/L). The diagnosis of tuberculous meningitis was confirmed by polymerase chain reaction in four cases. Mycobacterium tuberculosis culture was positive in five of the nineteen cases. At admission two (10.5 %) cases were in Stage I, eight (42.1%) were in Stage II, and nine (47.4%) were in Stage III. Mortality ratio was 47.4% and it was highest in Stage III.

Key words: Tuberculous meningitis, clinical findings, mortality

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.

Bu çalışma 18-24 Eylül 1994'te Trabzon'da yapılan XXXVIII. Milli Pediatři Kongresinde sunulmuştur.

Santral sinir sistemi tutulumu çocuklarda tüberkülozun en ciddi komplikasyonudur(1). Yeni kemoterapötik ajanların kullanılabilmesine rağmen hala yüksek mortalite ve morbiditesini korumaktadır(1,2,3). Tüberküloz menenjit primer enfeksiyon varlığında 1/300 oranında gelişir. Klinik başlangıcın sinsi olması ve küçük çocuklarda hastalığın hızlı ilerlemesi nedeniyle semptomlar hidrosefali, beyin infarktı ve konvülsiyonlardan sadece bir kaç gün önce görülebilir(1,4). Tüberküloz menenjitte nörolojik sekel ve mortalite hızı hastalığın evresi ile ilişkili olup hastalığın prognozu konak direnci, bakteri virulansı, erken tanı ve uygun tedaviye bağlıdır. İnsidansı genel tüberküloz enfeksiyon prevalansıya orantılı olarak toplumun sosyoekonomik ve hijyenik durumuna bağlı olarak farklılıklar gösterir(5). Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde son üç yıl içinde izlenen tüberküloz menenjit vakalarının klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularını gözden geçirmeyi ve erken tanı ve tedavinin önemini vurgulayarak bu soruna bir kez daha dikkat çekmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde Ocak 1991-Ocak 1994 tarihleri arasında yatarak tedavi gören 19 Tüberküloz menenjitli olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Tüberküloz menenjitin tanı kriteri olarak pozitif aile öyküsü, klinik bulgular ve BOS bulgularının yanısıra BOS ve/veya diğer vücut sıvılarında aside rezistan bakteri (ARB) gösterilmesi ve tüberküloz basili üretilmesi, PPD pozitifliği ve antitüberküloz tedaviye cevap alınması kabul edildi(1,6). Tüberkülin testi, 5 tüberkülin ünitesi ile yapıldı >10 mm endurasyon pozitif kabul edildi.

Hastalar öykü, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular yönünden incelendi. Başvurudaki klinik evrelere Gordon ve Pearson tarafından

Tablo 1. Olguların yaşlara göre dağılımı.

Yaşlar	Olgu sayısı	%
<1 yaş	2	10.5
1-4 yaş	9	47.4
>4 yaş	8	42.1

tanımlanan sınıflamaya göre şu şekilde yapıldı(6):

Evre I: Nörolojik bulgular olmaksızın ateşli hastalık.

Evre II: Belirgin bilinç değişikliği olmaksızın nörolojik bulguların olması

Evre III: Bilinç değişikliği ve/veya koma ile birlikte major nörolojik bulguların olması.

Veriler yüzde ve ortalama \pm SD olarak değerlendirildi.

BULGULAR

19 olgumuzun ortalama yaşı 55.5 ± 31.7 ay olup 4 ay-13 yıl arasında değişiyordu. Olguların yaşlara göre dağılımı Tablo 1'de verildi. 13 olgu (%68.4) erkek, sekiz olgu (% 31.6) kız idi ve erkek/kız oranı (E/K) 2.1 olarak bulundu. Hastalarda tüberküloz (TB) yönünden pozitif aile öyküsü sorgulandığında yedi (%36.8) olguda yakın; bir olguda ise uzak akrabada aktif TB anamnezi tesbit edildi. 19 olgunun beşinde (% 26.3) BCG skarı mevcuttu.

Hastaların müracaatlarındaki en sık görülen semptom ve bulgular Tablo 2'de verildi. Stupor ve koma 12(%63.2) olguda, letarji üç(%15.7) olguda tesbit edildi, dört (%21.0) olgunun şuuru ise açıktı.

Tablo 2. Olgularda en sık görülen semptom ve bulgular.

Semptom ve bulgular	Olgu sayısı	%
Ateş	17	89.5
Ense sertliği ve meningeal irritasyon	13	68.4
Stupor ve koma	12	63.2
Kusma	11	57.9
Dalgınlık	8	42.1
Öksürük	7	36.8
Baş ağrısı	7	36.8
Konvülsiyon	4	21.0
Zayıflama	2	10.5
Hemiparezi	2	10.5
Gece terlemesi	2	10.5
Kranial sinir tutulumu	2	10.5
Karın ağrısı	1	5.3

Laboratuvar Bulguları:

Yapılan LP'deki BOS bulguları şu şekilde idi:

Protein (mg/dl): 160± 36.8 (90-220)

BOS/serum glukozu (%): 30.8±12 (10-93)

Beyaz küre sayısı (mm³): 148±159 (22-336)

Lenfosit %'si: 69±16 (25-100)

Olgularımızda evreler ile protein düzeyi arasında ilişki yoktu (p>0.05).

Hastaların beyaz küre sayısı ortalaması 12.705±2631/mm³ olup evreler ile beyaz.küre sayısı arasında ilişki yoktu (p>0.05).

Radyolojik Bulgular:

Olgularımızın ikisinde akciğer grafisinde miller tüberküloz, beşinde hiler adenopati, dördünde tüberküloz pnomoni olmak üzere 11 (%57.9) olguda tüberküloz yönünden pozitif bulgu saptandı. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) ancak 12 hastaya yapılabildi ve bunların yedisinde hidrosefali, ikisinde baziler menenjit tesbit edildi. 3 hastada BBT bulguları normaldi.

Mikrobiyolojik Bulgular

Olguların hiç birinde açıklık mide suyu ve BOS'da direk incelemede ARB görülmedi. Ondokuz hastanın beşinde (% 26.3) BOS kültüründe tüberküloz basili üretilti. Hastaların dördünde (%21) PPD pozitif idi.

Altı olguda bakılan adenozin deaminaz (ADA) aktivitesi yüksekti (33.4±4.7U/L). Dört olgunun tanısı (PCR) ile doğrulandı. Bu olguların ikisinde BOS kültüründe de tüberküloz basili üretilti. Olgularımızda mortalite ve sekel oranları Tablo 3'de verildi. Sekel olarak Evre III'deki bir olguda hidrosefali ve optik atrofi, Evre II'deki dört olgunun birinde hidrosefali ve kalıcı fasial paralizisi, bir olguda hemiparezi ve epilepsi, bir olguda hemiparezi ve hidrosefali bir olguda epilepsi ve hidrosefali mevcuttu. Olguların

Tablo 3. Olguların evrelere göre mortalite ve sekel dağılımı

Evre	Mortalite	Sekel*
Evre III n=9	8 (%88.8)	1 (% 100)
Evre II n=8	1 (%12.5)	4 (% 57.1)
Evre I n=2	0	0

*. Sekel oranları her evre için sağ kalanların yüzdesi olarak verilmiştir.

hastaneden çıktıktan sonraki izlemleri yapılamadı.

TARTIŞMA

Tüberkülozun en sık rastlanan şekli akciğer tüberkülozu olmasına rağmen tüberküloz menenjit neden olduğu mortalite ve sekeller açısından önem taşır ve tanısı halen bir sorundur. TB menenjit her yaşta görülebilir de en sık olarak dört yaş altındaki çocuklarda ve primer enfeksiyondan sonra 3-6 ay içinde görülür. Bu nedenle 6 ayın altındaki olgular az 3 ayın altındaki olgular ise oldukça nadirdir. Bizim olgularımızın çoğunluğunu da 1-4 yaş arasındaki hastalar oluşturuyordu ve E/K oranı 2.1 idi. Yapılan bir çalışmada bu oran 1.05 olarak bulunmuştur(8). Tüberküloz tanısı için en önemli veri TB olduğu bilinen bir kişiyle temas öyküsüdür ve genellikle hastaların %20-90'ında müsbettir(2,4). Olgularımızın %36.8'inde aile hikayesi pozitif idi. Çocuklarda (+) tüberkülin testi tanıda önemli olmakla birlikte (-) olması tanıdan uzaklaştırılmaz. Vakaların % 5-50'sinde (-) olabilir(2,7). Ülkemizde yapılan çalışmalarda PPD pozitifliğini Hatun ve ark. % 29.2, Gürses ve ark. ise % 58.33 olarak bulmuşlardır(3,8). Bizim çalışmamızda PPD pozitifliği % 21.0 idi. Bu oranın literatüre göre düşük bulunması hastaların çoğunun Evre II ve III'de başvurmuş olmasına bağlı olabilir.

Hastalarımızın sadece 5 (%26.3)'inde BCG skarının bulunması dikkat çekici olup aşılama çalışmalarının yetersizliğini düşündürmektedir.

Hastalarımızda en çok görülen başlangıç semptomları sırasıyla ateş (%89.5), kusma (%57.9), dalgınlık (%42.1) olup daha az sıklıkta ise başağrısı öksürük, konvülsiyon, zayıflama; gece terlemesi görülmüştür. Hastanın kabulünde en sık görülen bulgular ise ense sertliği ve menengial irritasyon bulguları (%68.4) ile stupor ve koma (%63.2) idi. Hatun ve ark.'nın Ankara'da yaptıkları çalışmadaki bulgu ve semptom sıklıkları da bizim oranlarımıza benzer olup(8), Idriss ve arkadaşlarının 43 vakada en sık tesbit ettikleri bulgu ve semptomlar ise ense sertliği, apati, ateş, kusma, koma ve konvülsiyondur(9). Çalışmamızda hastaların % 47.4'ü Evre III'de olduğu için hakim olan bulgular bu evreye aitti.

Hastaneye kabulde Evre I'deki iki olgu dışında hastalarımızın hiçbirinde normal BOS bulgusuna rastlanmadı ve çoğunlukla azalmış glukoz, artmış protein ve pleositozu (lenfosit hakimiyeti ile) içeren BOS değişiklikleri vardı. Bazı çalışmalarda hastalığın evresi ilerledikçe BOS protein düzeyinin arttığı bildirilmesine rağmen (2,8) bizim olgularımızda evreler ile BOS protein düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$) ve Hatun ve arkadaşlarının bulgularıyla benzerlik gösteriyordu(8).

Kesin tanı TB basilinin kültürde üretilmesi veya mikroorganizmanın gösterilmesiyle konur. BOS'da TB basili üretilme oranı laboratuvar koşullarına bağlı olarak %10-90 arasında değişmektedir(7). Bu nedenle TB menenjit tanısında klinik, nöroradyolojik ve ADA, PCR gibi diğer laboratuvar tetkiklerinin kullanılması da gerekmektedir.

Tüberküloz menenjitli birçok vakada akciğer tüberkülozu da vardır. Tüberküloz menenjitte birlikte akciğer grafilerinde hiler lenfadenopati, primer kompleks veya milier tüberküloza ait bulgular çeşitli araştırmalarda %50-90 arasında değişmektedir(2,8,9,10). Bizim hastalarımızın %57.9'unda tüberküloz yönünden pozitif akciğer grafisi bulguları saptandı.

BBT, tüberküloz menenjitin tanı ve komplikasyonlarının değerlendirilmesinde sık kullanılan yöntemlerdendir. Tüberküloz menenjitli hastalarda BBT ile değişik serilerde % 75-100 hidrosefali gösterilmiştir. Kalın baziller eksuda sistemlerde ve Sylvian fissürde artmış kontrast olarak görülebilir. İskemik infarktları gösteren düşük dansiteli alanlar ve tüberkülomlar saptanabilir(7). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da Gürses ve ark.(3) 12 hastanın 10'unda hidrosefali altısında baziller opak madde tutulumu, Hatun ve arkadaşları(8) ise 16 hastanın 10(%62)'unda hidrosefali, dört(%25)'ünde baziller menenjit , 2'sinde normal BBT bulguları bulmuşlardır. Bizim olgularımızın 12'sine BBT yaptırılabilir. Bunların 7 (%58.3)'sinde hidrosefali, 2(%16.6)'sinde baziller menenjit saptanmıştır.

Erken tanıda BOS'un asido-rezistan basil (ARB) yönünden incelenmesi önem taşır. ARB'nin gösterilmesi değişik araştırmalarda %10-90 arasında değişmektedir(2,7,8). BOS'da ARB

görülmesi ve mikobakteriyel kültür pozitifliği direkt olarak alınan BOS miktarıyla ilgilidir. Eğer 5-10 ml BOS alındıysa ARB görülme oranı %30, kültür pozitifliği %70'dir. 1 ml'nin altında miktarın incelenmesiyle başarı oranı oldukça düşmektedir(1). Bizim olgularımızın hiçbirisinde BOS'da ARB gösterilememiştir ve bunun incelenen BOS miktarının azlığından kaynaklandığı düşünülmektedir. BOS'da üreme oranı ise % 26.3 idi.

BOS'da ADA aktivitesinin ölçümü de son yıllarda kullanılan bir yöntemdir. Bazı araştırmalara göre 9 U/L'nin üzerindeki değerler TB menenjit için oldukça spesifiktir(7). Altı olgumuzda ADA aktivitesi anlamlı şekilde yüksekti(33.4±4.7 U/L).

Diğer bir tanı yöntemi de PCR ile BOS örneklerinden gen amplifikasyonu sonrası Mycobacterium Tuberculosis'e ait DNA dizilerinin saptanmasıdır(7). Dört olgumuzda PCR tekniği kullanılabilmiş ve hepsinde tanı doğrulanmıştır.

Tüberküloz menenjitin prognozu, hastanın başvurdaki evresine, dolayısıyla erken tanı ve tedaviye bağlıdır. Mortalite % 10-20, sekel % 10-30 arasında bildirilmektedir(7). Olgularımızda mortalite oranı %47.4 olup sekel oranı ise %26.3 idi. Hatun ve ark. mortalite oranını %19.5, sekel oranını ise %26.8 olarak bildirmiştir(8). Mortalite ve sekel oranımızın yüksek oluşu hastaların çoğunluğunun (%47.4) Evre III'de başvurmalarından kaynaklanmaktadır ve bu da erken tanı ve tedavinin geç sekellerin ve mortalitenin engellenmesi için şart olduğunu bir kez daha vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Starke J R, Tuberculosis. In: Oski F A , DeAngelis C D, Feigin D F , McMillan J A, Warshaw J B (eds). Principles and Practice of Pediatrics, 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1994: 1245-1256.
2. Molavi A, LeFrock J L. Tuberculosis Meningitis. Med Clin North Am 1985; 69:315-324.
3. Gürses N, Özkan A, Diren B. Tuberculous Meningitis in Childhood: Clinical and Computerized Tomography Scan Manifestations. Turkish J Pediatr 1987; 29: 207-215.

4. Smith M H D, Starke J R. Tuberculosis and opportunistic mycobacterial infections. In: Feigin R D, Cherry J D (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 3th ed. Philadelphia: Saunders Company, 1992: 1336-1337.
5. Avgen B, Karakaş Z, Kılınç M. Çocukluk çağında tüberküloz menenjit. Klinik Gelişim 1993; 6: 2659-2666.
6. Speck W T, Besunder J B, Tuberculosis. In: Behrman R E, Kliegman R M, Nelson W E, Vaughan V C (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992: 763-773.
7. Özçelik U, Göçmen A. Tüberküloz Menenjit. Katkı Pediatri Dergisi 1992; 13: 30-40.
8. Hatun Ş, Haspolat E, Altıntaş B, Teziç T. Tüberküloz menenjit: 41 vakanın gözden geçirilmesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1993; 36: 29-35.
9. Idriss Z H, Sinno A A, Kronfol N M. Tuberculous meningitis in childhood. Am J Dis Child 1976; 130: 364-367.
10. Kennedy D H, Fallon R J. Tuberculous Meningitis JAMA 1979; 241(3): 264-268.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Meltem Energin
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Lojmanları
6. Blok, No: 10
25240 Erzurum
Tlf: 0 422 2331122/1629