



EGE
MİKROBİYOLOJİ
GÜNLERİ

LABORATUVARDAN
KLİNİĞE- 3

24-25 Aralık 2010
Denizli

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
<http://emg3.pau.edu.tr>

*Toplantı sunumları
Dr.Aydan Özkütük*



TÜBERKÜLOZ MENENJİT

Dr. Aydan Özkütük
Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak.
Tıbbi Mikrobiyoloji AD

Pamukkale 2010



Sunum planı



- Ø Giriş
- Ø Epidemiyoloji
- Ø Etiyoloji
- Ø Patogenez
- Ø Klinik özellikler
- Ø Tanı kriterleri
- Ø Prognoz
- Ø Tedavi ve Korunma

Pamukkale 2010



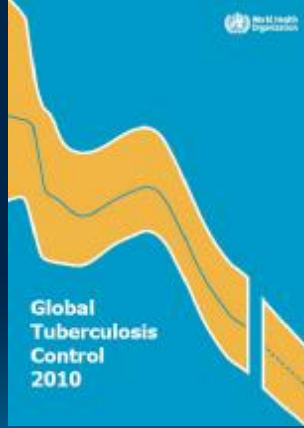
Giriş

- ✓ Tüberküloz menenjit özellikle gelişmekte olan ülkelerde SSS nin en ciddi enfeksiyonlarından biridir
- ✓ Ölüm oranı %7-45 olarak bildirilmektedir
- ✓ Etken *Mycobacterium tuberculosis* kan-beyin bariyerini geçerek meninksler, spinal kord ve komşu beyin parankimini tutmaktadır

Pamukkale 2010



Epidemiyoloji



- 2009 yılı verilerine göre TB;
- ü İnsidans 9.4 milyon (8.9-9.9 milyon)
 - ü Prevalans 14 milyon (12-16 milyon)
 - ü Ölüm oranı 1.3 milyon HIV-negatif ve 0.38 milyon HIV-pozitif olgularda
 - ü En sık olguların görüldüğü bölgeler Güneydoğu Asya, Afrika ve Batı Pasifik (%35, %30 ve % 20)
 - ü Hindistan, Çin, Endonezya, Nijerya ve Güney Afrika

Pamukkale 2010

www.who.int/tb/data November 2010



✓ Gelişmiş ülkelerde;

- ✓ TB olguları ↓
- ✓ Akciğer dışı organ TB (ADTB)
- ✓ TB menenjit (TBM)

✓ ADTB'ın %5'i TBM

✓ Almanya'da 1996-2000 yıllarında;

- ✓ 26.302 TB olgusu
- ✓ %21.6 ADTB
- ✓ 15 yaş altı çocuklar ve kadınlarda sık
- ✓ Afrika ve Asya'dan göçmenler



Pamukkale 2010

Forssbohm M et al. Eur Respir J 2008;31: 99-105



- ✓ Fransa'da 2000 yılında 143 olgu
 - ✓ Yıllık TBM insidansı 1.55/1.000.000
 - ✓ 91 doğrulanmış
 - ✓ 41 kültür (+)

- ✓ ABD'de 11.5 yıllık sürede bir merkezde 34 kültürle doğrulanmış TBM olgusu
 - ✓ %91 zencilerde %47 HIV (+)

Pamukkale 2010

Caillhol J et al. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9: 803-8
Porkert MT Am J Med Sci 1997; 313: 325-31



Yaş Grubu

- ü Her yaşta görülebilir
- ü En sık ve en yüksek mortalite **yenidoğanlarda**
 - ü Güney Afrika'da insidans 31.50/100.000
- ü Üç yaş altı ikinci sıklıkta
- ü 10-14 yaş grubu
- ü 20-45 yaş grubu
- ü HIV (+) **liği** riski 5 kat artırıyor



Pamukkale 2010



MDR TBM

Ø 1999-2002 yıllarında Güney Afrika'da

Ø Kültürle doğrulanmış 350 olgu

Ø 30 hasta MDR(+) (%8.6)

Ø Hindistan'da MDR TBM %2.4

Ø Vietnam'da %2.5

Ø MDR TBM henüz ciddi bir sorun oluşturmuyor

Pamukkale 2010



Etiyoloji

Ø Etken: *Mycobacterium tuberculosis*

Ø Lipitten zengin hücre duvar yapısı

Ø Aside dirençli boyanma özelliğinde

Ø Yavaş üreme gösterir (6-8 hafta)

Pamukkale 2010



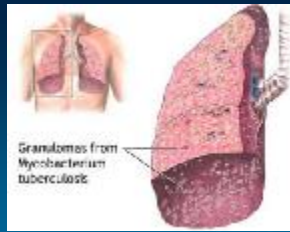
Predispozan faktörler:

- ✓ Yoksulluk
- ✓ Kalabalık nüfus
- ✓ Beslenme yetersizliği
- ✓ Alkolizm
- ✓ Madde bağımlılığı
- ✓ Diabet
- ✓ İmmun supresif tedavi
- ✓ Malignite
- ✓ Kafa travması
- ✓ HIV (+)

Pamukkale 2010



Patogenez

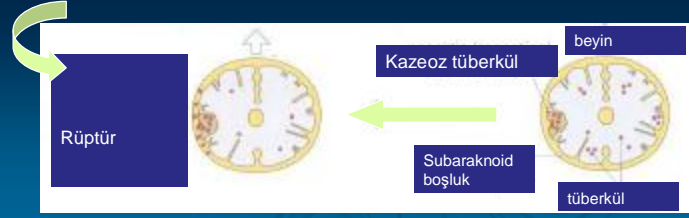


- ü Damlacık yoluyla bulaş
- ü Akciğerlerde alveoler makrofajlarda çoğalma
- ü 2-4 haftada kan dolaşımına geçerek akciğer dışı organlara yayılım

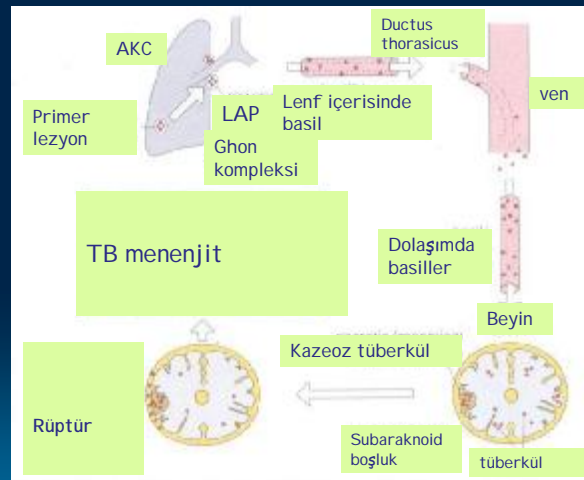
Pamukkale 2010



- ü Meninkslerde ve komşu beyin parankiminde küçük granülomlar ("rich focus"=zengin odaklar)
- ü Zengin odaklar yıllarca sessiz kalabilir
- ü Zengin odakların subaraknoid boşluğa açılmasıyla TBM oluşur



Patogenez



Patojene ait faktörler

- ✓ Bazı *M. tuberculosis* suşları daha virulan
- ✓ Dissemine ve meningeal formlarda saptanırlar
- ✓ Beijing suşu
(Asya ve eski Sovyetler Birliği ülkelerinde yüksek prevalansa sahip)

Pamukkale 2010



- ∅ Lipoarabinomannan ve lipomannanlar fagozom maturasyonunu, apoptozu, I F γ ve dendritik hücrelerden I L-12 salgılanmasını engeller
- ∅ Makrofajlardan TNF α ve I L-10 salgılanması tetiklenir
- ∅ Toll-like reseptör 2 ve 4 üzerinde azaltıcı rol oynarlar

Pamukkale 2010



Konak faktörleri

- ✓ Bazı genetik yatkınlıklar bildirilmekte
 - ✓ Tek gen polimorfizmleri
 - ✓ P2X7 reseptör anomalileri (normalde apoptozu kontrol eder enfekte makrofajların ortadan kalkmasını sağlar)
 - ✓ Toll-interlökin-1 reseptör domaininde polimorfizm
 - ✓ Toll-like reseptör 2'de polimorfizm

Pamukkale 2010

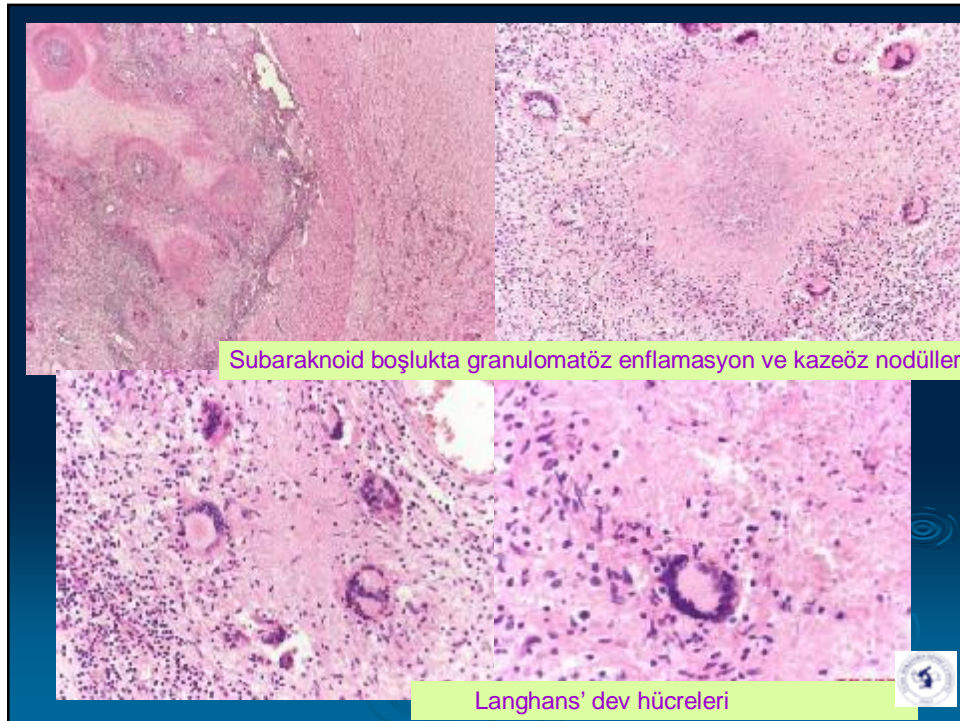
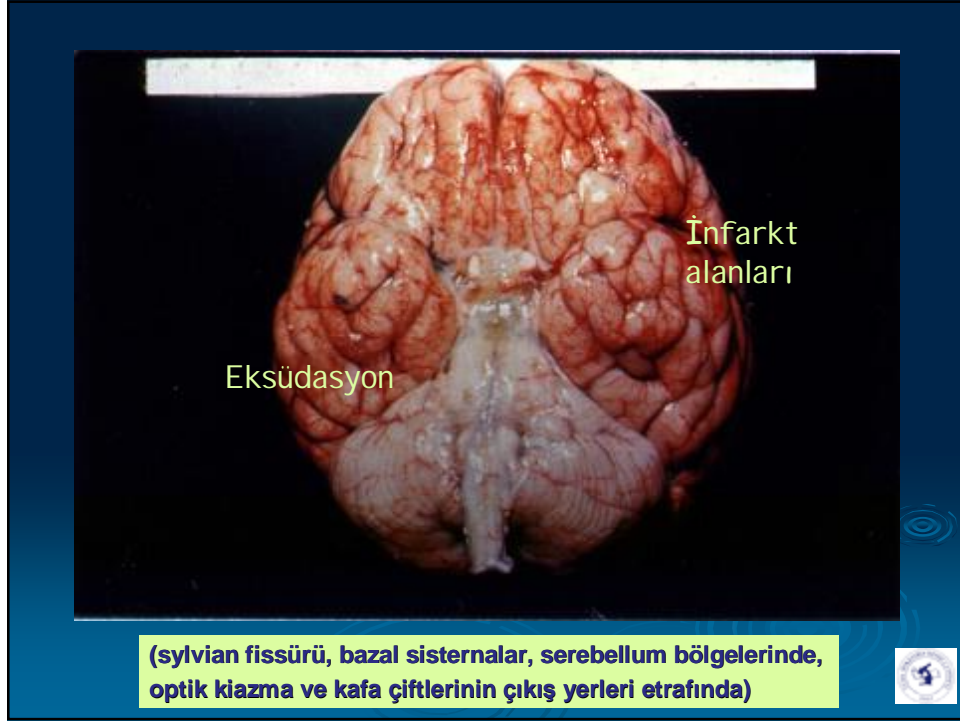


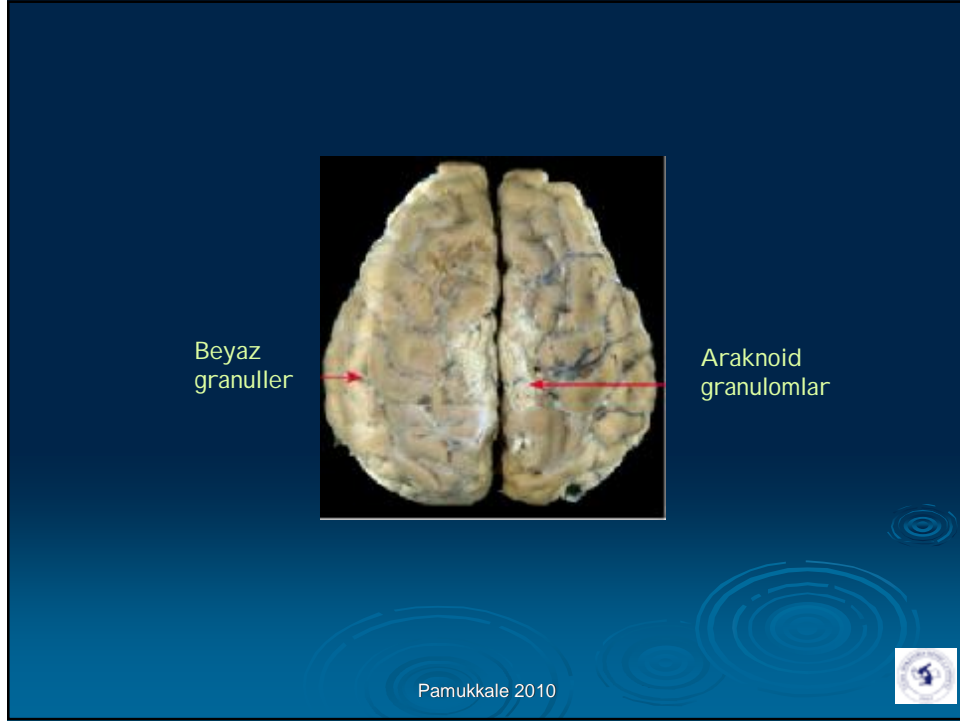
Patoloji

- ✓ Beyin ödemi
- ✓ Hidrosefali
- ✓ Epiteloid hücre granuloamları
- ✓ Langans dev hücreleri
- ✓ Lenfosit infiltrasyonu
- ✓ Kazeöz nekroz
- ✓ İnfarkte alanlar

Pamukkale 2010







Klinik

***Ortalama 5-30 günde menenjit ortaya çıkar

- Ø Ateş
- Ø Baş ağrısı
- Ø Kusma
- Ø Algı değişiklikleri
- Ø Ense sertliği
 - Ø Kafa çiftlerinde tutulum (6, 4, 3)
 - Ø Görme kaybı
 - Ø Fokal nörolojik kusurlar
 - Ø Parapleji

- Ø Koma
- Ø Artmış kafa içi basıncı
- Ø Yaygın tonik klonik kasılmalar
- Ø Fokal nörolojik kusurlar
- Ø Optik atrofi
- Ø Yakın temas öyküsü çocuklarda >%50

Pediyatrik grup



Pamukkale 2010



Evrelere göre gruplandırma

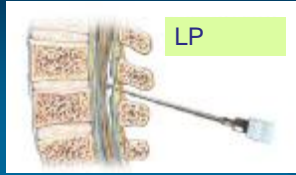
- ✓ Evre 1 hasta;
 - ✓ Bilinç yerinde
 - ✓ Fokal nörolojik kusur yok
- ✓ Evre 2 hasta;
 - ✓ Algı değişiklikleri
 - ✓ Hemiparezi, kafa çifti felci gibi fokal nörolojik kusurlar
- ✓ Evre 3 hasta;
 - ✓ Koma
 - ✓ Hemipleji, parapleji gibi ciddi fokal nörolojik kusurlar

Pamukkale 2010

Tanı

BOS bulguları (Normal)

- ü Renk: Berrak
- ü Basınç: 70 - 180 mm H₂O
- ü Glukoz düzeyi 0.5-0.8 g/L
(Kan glukozunun 2/3 ünden fazla)
- ü Protein (0.1-0.6 g/L)
- ü Hücre: 0-5 hücre
(mononükleer)



Pamukkale 2010

BOS bulguları (TBM)

- ü Renk: Berrak, ksantokromik
- ü Basınç: Artmış
- ü Glukoz düzeyi azalmış 0.4g/L ↓
(BOS G/kan G<%50)(<2.2mmol/L)
- ü Protein düzeyi artmış 0.5-3g/L
- ü Hücre: 50-450 hücre/μL
lenfosit hakimiyeti (>%30)



Atipik bulgular

- ü Normal BOS hücre sayısı
[HIV(-) %3-6 ve HIV(+) lerde %16]
- ü Nötrofil hakimiyeti %20-25 HIV(-) lerde
- ü Normal protein düzeyi %6
- ü Normal glukoz düzeyi %25



Pamukkale 2010



ü Direkt bakı ve kültür

- ü Direkt bakı pozitifliği %5-30
- ü Kültür pozitifliği %40-90



ü TBM de BOS'da basil sayısı: 10-100 basil/ml



Pamukkale 2010



Türkiye'den çalışmalar

Direkt bakı ve /veya kültür pozitiflikleri

ü Şengöz ve ark. %43 (121 olgu)

ü Hoşoğlu ve ark. %22 (1985-1997; 12 üniversite
434 olgu)

ü Avcı ve ark. %18 (1996-2002 arası 33 olgu)

ü Çağatay ve ark. %23.8 (1991-2002 arası 42 olgu)

Pamukkale 2010



✓ Duyarlılık arttırma önerileri

ü BOS miktarını arttırma (6 ml)

**LP sayısını 4 e çıkararak duyarlılıklar

DB için %87; kültür için %83'e yükseltmiştir

ü Mikroskopta inceleme süresinin uzatılması

**En az 30 dakika mikroskopik inceleme önerilmekte



Pamukkale 2010

Thwaites GE J Clin Microbiol 2004; 42: 378-79

ü Serolojik testler (antijen, antikor arama)

*Duyarlılıkları düşük ve kabul görmüyor

ü Adenozin deaminaz (ADA) [$<4U/L$; $>8U/L$ anlamlı]

Lenfomatöz menenjit

Sarkoidoz

Kriptokok menenjit

CMV

Bakteriyel mi TB mi?

Yalancı pozitiflik



ü Tuberculostearik asit (gaz kromatografi/mass spektrometri)

*Pahalı ekipman, deneyimli personel

ü IGRA testleri

Yeterli veri bulunmuyor

Pamukkale 2010



ü Ticari nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT)

- ü Duyarlılık: %60-83; %56
- ü Özgüllük: %95-100; %98

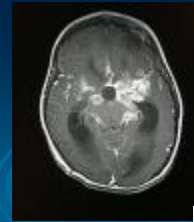
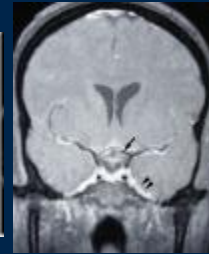
Pamukkale 2010

Bhigjee AI et al Int J Infect Dis 2007; 11: 348-54
Pai M et al.Lancet Infect Dis 2003; 3: 633-43

Radyoloji

BT ve MRG

- ü Hidrosefali
- ü Bazal genişlemeler
- ü Tüberkülom
- ü Eksüdanın varlığı
- ü Periventriküler infarktlar



Pamukkale 2010

Ø 105 BOS örneğinde;

- Ø %2 DB (+)
- Ø %3.8 kültür (+)
- Ø % 31.42 pCR (+)

Ø 57 örneklilik diğer bir çalışmada;

- Ø DB (+) %3.3
- Ø Kültür (+) %26.7
- Ø Radyoloji %60
- Ø pCR %66.7

Pamukkale 2010



TB Menenjit Tanısında Ortak Görüş

Klinik

- ØBaş ağrısı
- ØAteş
- ØKusma
- Øİrritabilite
- ØEnse sertliği
- ØKonvulsiyonlar
- ØFokal nörolojik kusurlar
- ØBilinç değişikliği
- ØLetarji

Pamukkale 2010

Personal View

Marais S et al. Lancet Infect Dis 2010;10: 803-12



Sınıflama

Kesin TB Menenjit "definite tuberculous meningitis"

Klinik kriterlere ek olarak bir ya da fazlasının saptanması;

- ü BOS ARB (+)
- ü BOS Kültür(+)
- ü Klinikle uyumlu ticari NAAT (+)
- ü Otopside histopatoloji (+) liği

Pamukkale 2010

Personal View

Marais S et al. Lancet Infect Dis 2010;10: 803-12



Sınıflama

Muhtemel TB Menenjit "probable tuberculous meningitis"

Klinik kriterlere ek olarak;

- ü Beyin görüntülemesi yoksa toplam tanı skorunun 10'un üzerinde olması
- ü Beyin görüntülemesi varsa toplam tanı skorunun 12'un üzerinde olması
- ü En az iki kriterin BOS bulguları ve radyolojik görüntülemeden oluşması

Pamukkale 2010

Personal View

Marais S et al. Lancet Infect Dis 2010;10: 803-12



Sınıflama

Olası TB Menejit "possible tuberculous meningitis"

Klinik kriterlere ek olarak;

- ü Beyin görüntülemesi yoksa toplam tanı skorundan 6-9 puan alması
- ü Beyin görüntülemesi varsa toplam tanı skorundan 6-11 puan alması
- ü Alternatif tanıların ekarte edilmiş olması
- ü Mutlak BOS bulguları ve radyolojik görüntüleme kriterlerinden içermesi

Pamukkale 2010

Personal View

Marais S et al. Lancet Infect Dis 2010;10: 803-12



TB Menejit Dışı

Alternatif bir tanı konulması

- | | |
|------------------------------|-----------------------------------|
| ✓ Yaş | Ø Bakteriyel menejitler |
| ✓ İmmun durum | Ø Kriptokok menejit |
| ✓ Coğrafi bölge | Ø Nörosfiliz |
| ✓ Gram boyama | Ø Viral meningoensefalit |
| ✓ Çini mürekkep incelemesi | Ø Serebral malarya |
| ✓ Rpr | Ø Parazitik ensefalit |
| ✓ Viral pCR | (Toksokariyazis, sistiserkozis..) |
| ✓ Periferik kan incelemeleri | Ø Serebral toksoplazmozis |
| ✓ Seroloji | |
| ✓ BT | |

Pamukkale 2010

Personal View

Marais S et al. Lancet Infect Dis 2010;10: 803-12



Tanı Skorları



Klinik kriterler (en fazla 6 puan)

- (4) Bulguların 5 g den uzun sürmesi
- (2) Sistemik TB düşündüreren bulgular
- (2) TB hastalarıyla yakın temas ya da PPD/I GRA (+) liği (10 yaş altı için)
- (1) Fokal nörolojik kusurlar
- (1) Kafa çiftlerinin felci
- (1) Bilinç değişikliği



Pamukkale 2010

Personal View

Marais S et al. Lancet Infect Dis 2010;10: 803-12



Tanı Skorları



BOS'a ait kriterler (en fazla 4 puan)

- (1) Berrak görünüm
- (1) Hücre sayı 10-500 hücre/ μ l
- (1) Lenfosit hakimiyeti (>%50)
- (1) Protein artışının ≥ 1 g/L
- (1) BOS G/Kan G <%50

Pamukkale 2010

Personal View

Marais S et al. Lancet Infect Dis 2010;10: 803-12



Tanı Skorları



Radyolojik kriterler (en fazla 6 puan)

- (1) Hidrosefali
- (2) Bazal genişlemeler
- (2) Tüberküloz
- (2) Pre-kontrast bazal hiperdensite
- (1) İnfarktlar

Pamukkale 2010

Personal View

Marais S et al. Lancet Infect Dis 2010;10: 803-12



Tanı Skorları



Başka bir vücut bölgesinde TB (en fazla 4 puan)

- (2/4) Akc grafisinde TB odağı 2, miliyer TB 4
- (2) BT, MRG,USG de SSS dışı TB bulguları
- (4) SSS dışı organlarda ARB ve /veya kültür (+)'liği
- (4) SSS dışı örnekte ticari NAAT (+)'liği

Pamukkale 2010

Personal View

Marais S et al. Lancet Infect Dis 2010;10: 803-12



Tedavi

- ü İsoniazid (4-6mg/kg; 300mg)
 - ü Rifampisin (8-12mg/kg;600mg)
 - ü Pirazinamid (20-30mg/kg;1600mg)
 - ü Streptomisin (12-18mg/kg;1000mg)
- Başlangıç fazı
2 ay
- ü İsoniazid (4-6mg/kg; 300mg)
 - ü Rifampisin (8-12mg/kg;600mg)
- Devam fazı 4 ay
*ATS +7-10 ay öneriyor
- ü Kortikosteroid
 - ü Evre 1 hastalarda 2 hafta İV+ 4 hafta oral
 - ü Evre 2 ve evre 3 hastalarda 4 hafta İV+ 4 hafta oral
 - ü Ventriküloperitoneal şant

Pamukkale 2010



Prognoz

- Ø Ortalama %50 'lere ulaşan mortalite
- Ø 123 kişilik pediyatrik grupta;
 - Ø %20 iyileşme
 - Ø %80 ölüm ya da ciddi sekel
- Ø 434 kişilik yetişkin grupta;
 - Ø %23 ölüm
 - Ø %27 nörolojik sekel
- Ø Tamamen sekelsiz iyileşme %21.5

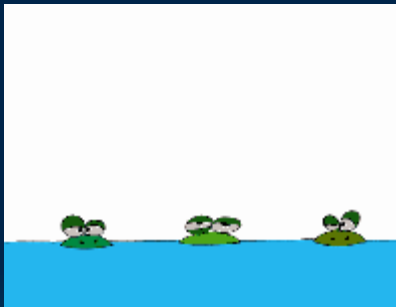
Pamukkale 2010



Korunma

- ✓ BCG aşılması çocukluk çağı TB Menenjit ve miliyer tüberkülozun önlenmesinde yüksek etkinlikte
- ✓ 2002'e kadar uygulanan 100.5 milyon BCG aşılması yaşamlarının ilk 5 yılında TB menenjit olabilecek 29729 olguyu önlemiş oldu
- ✓ Aşılı çocuklarda algı değişiklikleri, fokal nörolojik kusurlar ve BOS hücre sayısı değişiklikleri anlamlı olarak daha az ortaya çıkmakta


Pamukkale 2010



Bazı şeyler görüldüğü gibi olmayabilir!!!

Pamukkale 2010








Gerçekler Gereksinimler

- ü TB menenjit hala yüksek mortaliteye sahiptir
- ü Patogenez ile ilişkili bilinmeyen fazladır
- ü Dirençli olgularda BOS penetrasyonu iyi olan yeni ilaçlara gereksinim vardır
- ü Yeni ucuz-maliyetli bakteriyolojik tanı testleri ve ilaç direncini hızlı saptayacak testler geliştirilmelidir
- ü Yetişkinlerde TB menenjit gelişimini engelleyecek aşılarla ihtiyaç vardır

Pamukkale 2010



Sağlıklı ve mutlu bir yıl dileklerimle...



Pamukkale 2010

