

TÜBERKÜLÖZ MENENJİTTE ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Nurten GİRGIN

Antibiotic therapy in tuberculous meningitis.

Tüberkülozun en sık rastlanan şeklinin pulmoner olmasına karşın en tehlikeli şekli merkezi sinir sistemini etkileyenidir. Çocukluk çağında tüberkülozdan ölümün en önemli sebebi bu klinik tablodur. Toplumda tüberkülöz menenjitin görülmeye sıklığı, tüberküloz infeksiyonunun prevalansı ile direkt orantılıdır; bu da o toplumun sosyo-ekonomik ve hijyenik durumlarına bağlıdır. Gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz hâlâ önemli bir sağlık sorunudur.

Tüberkülöz menenjit sıklıkla yakın zamanda infekte olan kişilerde oluşur; primer pulmoner infeksiyonu izleyen ilk altı ayda semptomlar gelişmektedir. Tüberkülöz menenjit genellikle çocukluk çağının hastalığı olarak düşünülmektedir. Fakat altı ayın altında sık değildir, üç ayın altında nadirdir. En büyük sıklık ilk beş yıldadır. Bununla beraber, PPD negatifliğinin çok sayıda olduğu gelişmiş toplumlarda son yıllarda ergenlerde de insidansın arttığı bildirilmiştir (2, 9, 16).

Etkili tedavinin elde edilmesinden önce, hastalık değişmez şekilde fataldi ve ölümlerin çoğu başlangıç bulgularının meydana geldiği haftalar içinde olurdu. Antimikrobiyal ajanların kullanılmasıyla yaşam süresi düzelmiş, fakat ciddi sekeller daha sık görülür hale gelmiştir.

Merkezi sinir sistemi tüberkülozu primer infeksiyon veya milier hastlığın nonimmün fazı esnasında hematogen yayılım neticesi mikrobakterinin metastatik fokusu ile meydana gelir. Merkezi sinir sisteminde bu fokuslar tek olabilir veya serebral hemisfer üzerine spinal kordda meninks'lere dağılmış olabilir (2). Meningeal tüberkülomanın ruptürü ve tüberküloproteinin beyin omurilik sıvısına geçisi ile hipersensitivite reaksiyonu neticesinde bulgu ve belirtilerin meydana geldiğine inanılmaktadır (6).

Tüberküloz mikrobunun merkezi sinir sistemine geçişini takiben lezyonların tipi ve şiddeti bakterinin sayısına, virulansına ve konağın immün cevabına bağlıdır (9).

Tüberkülöz menenjitin ilerlemesi ile beyin omurilik sıvısının akımı bozulur ve intrakranial basınç artması bulguları gelişir. Bunlar kranial sinir paralizisi, kusma, dalgınlık, konvülsiyonlar, sonraki evrede kardiak ve respiratuvar fonksiyonlarda değişiklik ve koma oluşumudur (14). Başlangıçta sessiz olan semptomların yukarıdaki ilerlemeyi göstermesi üç klinik evreyi kapsar: Evre 1: prodromal faz, nonspesifik semptomlar; evre 2: nörolojik bulgu ve belirtiler; evre 3: bilinçle stupordan komaya kadar giden değişiklikler (2).

Tanıda en önemli yardımcı bulgu tüberkülozu ile temas hikâyesidir. Mikroorganizmanın beyin omurilik sıvısında gösterilme sıklığı, hem araştırmaya ayrılan zamana, hem de örnek sayısına bağlı olarak geniş şekilde değişir. Kültürler % 45-90 arasında pozitiftir.

Anormal göğüs grafisi ve beyin omurilik sıvısında pleositoz ile (genellikle lenfosit egemenliği) yüksek protein elde edilebilir. Kalsifiye tüberküloma veya sütürlerin açılması ile artan basınç yoksa, kafa grafisi normaldir. Beynin komüterize tomografisi sıkılıkla beynin tabanındaki menenjiti, ödemii, infarktüs ve hidrosefalus gösterir. Olguların % 40'ında tüberkülin deri testi negatiftir (16).

Etkili kemoterapötik ilaçların olmasına rağmen, tüberküloz menenjitte morbidite ve mortalite oranları yüksektir. Erken ölüm veya ilaca zayıf klinik cevap hastalığın erken safhasında uygun tedaviye başlanmamasındandır. Bu genellikle ya hastanın erken doktora başvururmamasından veya klinisyenin tüberküloz infeksiyonunu tanıda yeterince erken gözönüne almamasından kaynaklanır. Tedavinin gecikmesi nörolojik komplikasyonda ve ölümde büyük miktarda artmaya yol açacağından, tedavinin başlaması hiçbir şekilde dört-altı hafta arası süren kültür neticeleri elde edilene kadar geciktirilmemelidir. Bu nedenle, klinik şüphe ve laboratuvar verileri tanımı desteklediği zaman, empirik tedaviye başlanmalıdır. Bu yaklaşım sonraki beyin omurilik sıvı örneğinde mikroorganizmaların görülmemesiyle kesin tanı konmasını tehlikeye atmaz.

Mycobacterium tuberculosis'in metabolik aktivite seviyeleri ve replikasyon dereceleri farklıdır. Metabolizmayı esas etkileyen çevre pH'sı ve O₂ miktarıdır. Tüberküloz için dört major bakterisidal ilacın; isoniazid (INH), rifampin (RIF), streptomisin (STM), pirazinamid (PZA)'in bu farklı bakteriyel popülasyona karşı aktivitesi değişiktir. Her bir bakterisidal ilacın spesifik etkisi antitüberküloz ilaçların mantıklı kullanımına yol gösterir. Potent bakterisidal ilaçların kombine kullanımı, tüberküloz kemoterapisinde geleneksel uygulamadır. INH ikinci bir ilaçla birlikte verilince (etambutol veya paraaminosalisilik asid) INH'a direnç ortaya çıkması önlenir. Kombinasyon tedavilerinin amacı, mikroorganizmaları mümkün olduğu kadar çabuk öldürerek, lezyonu steril yapmaktır. Bazı ilaçlar, PZA gibi, sterilizasyon elde etmede etkilidir, fakat diğer ilaçlara direnç oluşumunu önlemede etkili olmayıabilir (Tablo 1) (14).

Tablo 1. Tüberküloz ilaçlarının aktiviteleri.

Aktivite genişliği	Bakterisidal	Sterilize edici	Direnci önlemeye
EN YÜKSEK	Isoniazid	Rifampin	Isoniazid
	Etambutol	Pirazinamid	Rifampin
	Rifampin	Isoniazid	Etambutol
	Streptomisin	Streptomisin	Streptomisin
EN DÜŞÜK	Pirazinamid	Etambutol	Pirazinamid

İsoniazid (INH): Tedavinin esasını oluşturur. INH verilmesi tüberküloz menenjitin prognozunu kesin değiştirir. INH, çoğalan intra ve ekstrasellüler mikroorganizmaları öldürür; yalnız verildiği zaman tüberküloz bakterisi direnç kazanabilir (5).

INH, meningeal infeksiyonun varlığında veya yokluğunda beyin omurilik sıvısına hemen yayılır. Elde edilen konsantrasyonlar serum seviyesinin % 20-90'ı kadardır. Bu seviyeler duyarlı *M.tuberculosis* suşlarının pek çoğu için minimal inhibitör konsantrasyondan daha yüksektir.

Meningeal inflamasyon varlığında beyin omurilik sıvısındaki INH konsantrasyonu kandakine eşit olur (3). Anne sütünde düşük seviyeler meydana getirir (12). INH tabletleri sıklıkla gıda ile alınır; bir yayında bazı çocuklarda bu şekilde iyi absorbe olmadığı bildirilmiştir (10). INH erişkinlerde semptomatik piridoksin eksikliğine sebep olabilir. Çocuklarda piridoksin seviyesi düşebilir, fakat klinik bulgular görülmez. INH fenitoin metabolizmasını bloke ederek seviyesini arttırmır, toksisiteye neden olur (4). INH'in major toksisitesi hepatiktir; karaciğerde metabolize olur, başlıca böbrekle atılır. Öncelikle metabolik olarak değişen ilaç idrarla atılır, hatta idrarda değişimyen INH da bulunur. Doz değişikliği karaciğer ve böbrek yetmezliğinde genellikle gerekli değildir; fakat şiddetli hepatik yetmezlikte dozun yarısı, belirgin böbrek yetmezliğinde 150-200 mg/gün'e indirilmesi tavsiye edilir (Tablo 2) (1). INH metabolizması başlangıçta karaciğer N-asetil-transferaz enzimi iledir. Erişkinlerde INH'in yavaş asetilasyonu nedeni ile hepatotoksitese daha sık olabilir, çocukların asetilasyonun rolü az veya hiç yoktur (8). INH alan çocukların % 3-10'unda karaciğer transaminaz seviyelerinde geçici yükselme olur, derecesi erişkin-dekinden çok düşüktür. Bu seviyeler, tedavinin devamı ile düzelir. Hepatotoksitese herhangi zamanda olabilir, fakat tedavinin başlamasından dört ve sekiz hafta sonra olması daha siktir. Yaşa yakın ilgilidir. Hepatit B'nin neden olduğu kronik infeksiyon profilaktik INH kullanımı için kontrendikasyon değildir (1).

Tablo 2. Renal ve hepatik yetmezlikte antitüberküloz ilaçlarda doz değişikliği.

Antimikrobiyal	Karaciğer yetmezliği	Böbrek yetmezliği
Etionamid	Evet	Hayır
İsoniazid	Evet	Az
Pirazinamid	Evet	Evet
Rifampin	Evet	Hayır
Amikasin	Hayır	Evet
Kapreomisin	Hayır	Evet
Sikloserin	Hayır	Evet
Etambutol	Hayır	Evet
Kanamisin	Hayır	Evet
Streptomisin	Hayır	Evet

Klinik olarak kesin hepatotoksisite adolesan ve çocuklarda tüberkülozun şiddetli formları (milier ve meningeal) ile daha çok meydana gelir (4, 11). Çocukların çoğunda toksisite klinik bulgu ve belirtilerle denetlenir, rutin biyokimyasal kontrol lüzumlu değildir. Hepatit semptomları görülür görülmez INH tedavisinin durdurulması tavsiye edilmelidir (1). Genellikle önerilen günlük 10 mg/kg doz aşısı zaman toksisite artar (11). Karaciğer fonksiyon testleri şu durumlardan biri veya fazlası varsa yapılmalıdır: 1- Aynı anda veya son zamanda karaciğer hastalığı, 2- Hepatotoksisitenin klinik belirtileri, 3- INH yüksek günlük doz ve RIF ile birlikte kullanılıyorsa.

Terapötik doz alan çocuklarda periferal nöritis veya konvülsiyonlar gibi SSS toksisite belirtileri piridoksin metabolizması inhibisyonu nedeni ile direkt ilgili değildir, fakat bunun verilmesine cevap verir. Piridoksin eklenmesi sadece et ve sütten eksik beslenen çocuklara, adolesanlara ve hamilelik esnasında önerilir (13). INH alanlarda hipersensitivite reaksiyonu olarak ANA pozitifliği ve bazen INH'a bağlı lupuslike sendrom olabilir; ilaç kesimi ile geri döner (1).

Yüksek dozlu şemalar ağır infeksiyonlarda süt çocukların ve çocukların için kullanılabilir. Günlük tek doz tercih edilmelidir; bölünmüş dozlar neticesinde plazma konsantrasyonu önerilen tedavi edici seviyenin altında kalmaktadır.

Rifampin: İkinci major antitüberküloz ajandır. *M.tuberculosis*'e etkisi bakterisidalıdır. Meningeal infeksiyon yokluğunda beyin omurilik sıvısına penetrasyonu zayıftır. Tüberküloz menenjitli hastalarda beyin omurilik sıvısındaki konsantrasyonu serum seviyesinin % 50'sine ulaşır. Duyarlı suşlar için bildiren inhibitör konsantrasyonun üstüne çıkar.

Rifampin, safra ile gastrointestinal kanala ve idrarla atılır. Serum konsantrasyonu ve idrarla atılım, hepatik yetmezlikte artar. Karaciğer yetmezlikli hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır; böbrek yetmezliğinde gerek yoktur.

Gıdalarla birlikte alınmamalıdır; absorbsiyonu düzensiz olmaktadır. Esas toksik etkisi karaciğerdir, fakat bu da nadiren meydana gelir (13). Lökopeni, trombositopeni ve influenzaya benzer sendrom meydana gelmesi diğer problemlerdir. Rifampin kırmızı boyalıdır ve vücut sıvularını; idrar, ter, göz yaşını portakal rengine boyar. Yumuşak kontak lensde diskolarasyona sebep olur. Rifampin oral kontraseptiflerin etkisini azaltır ve bazı ilaçlarla da intreaksiyon yapar (kinidin, kumadin, kortikosteroidler).

M.tuberculosis'in rifampine direnci başlangıçta sık değildir.

Çocuklarda rifampine bağlı ciddi hepatotoksisite riski artar görünüse de, bu nispeten yüksek doz nedeni iledir.

Tüberküloz menenjitli çocuklarda sarılık siktir (% 27), fakat bu çocuklar rifampini kombinasyon şeklinde almaktadırlar. Bu kombinasyonda hepatotoksisitenin yalnız INH alanlara nazaran ortalama dört kat fazla görüldüğü bildirilmektedir (7). Yalnız INH alanlarda sarılık nadiren ilk ayda meydana gelir; sıklıkla ikinci veya daha sonraya gecikir; ikili kombinasyon alanda sıklıkla tedavinin

başladığı bir ve üçüncü haftalarda olur ve hızla ilerler. INH ve RIF kombinasyonu alan hastalarda hepatit meydana gelince her iki ilaç da karaciğer fonksiyon testleri normale dönene kadar kesilmelidir.

Streptomisin: Meningeal inflamasyonun yokluğunda beyin omurilik sıvısında çok az veya hiç streptomisin görülmemesine rağmen, menenjitli hastalarda beyin omurilik sıvısındaki seviyesi serum konsantrasyonunun % 20'sine ulaşabilir. Streptomisin tüberkülöz menenjitin, bulunduğu ana kadar değişmez ölümcül seyrini değiştiren ilk ilaçtır.

Streptomisinin toksisitesi diğer aminoglikozid antibiyotiklerinkine benzer; fakat nefrotoksisitesi daha az, vestibüler toksisitesi çoğunlukla fazladır. Bulantı, başdönmesi ve nistagmus ile karakterize vestibüler fonksiyon bozuklukları görülür ve bunlar olguların çoğunla irreversibledir (15).

Streptomisine primer gelişen çapraz direnç çoğunlukla yüksek sıklıkta INH direnci gelişen popülasyon hastaları arasındadır.

Diğer aminoglikozidlerden, amikasin ve dibukasinin *M.tuberculosis*'e karşı streptomisinden daha üstün aktiviteleri görülmektedir. Fakat alışkanlık, düşük toksisite ve makul fiyatı nedeni ile streptomisin tüberkülöz için tercih edilen aminoglikoziddir (1).

Streptomisin, tüberkülöz tedavisinde eskiye oranla daha az kullanılmaktadır. İlaca direnç hastalıkta önemlidir ve kombine ilaç tedavisi gereklidir. Streptomisin genellikle dört hafta kullanılır; oniki haftadan fazla kullanılmamalıdır, çünkü artan total doz ile vestibüler ve koklear hasar sıklığı artar. Uzun süreli ve yüksek dozlar kullanıldığında böbrek fonksiyon hasarı olanlarda dikkatli olmalıdır.

Pirazinamid: Pediatristler tarafından iyi tanınmayan önemli bir ilaçtır. *M.tuberculosis* için bakterisidaldir ve beyin omurilik sıvısında ve makrofajlarda tedavi edici konsantrasyonlara ulaşır. Ağız yoluyla absorbsiyonu iyidir. Doz 20 mg/kg/gün veya daha az olunca nadiren hepatotoksiktir ve çocukların tarafından iyi tolere edilir. Şüpheli karaciğer hastalığı olanlarda, semptomlar ve karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmeden ilaç verilmemelidir. Pirazinamid ile tedavi edilen erişkinlerin % 10 kadardında hiperurisemi, artralji, artrit veya gut gelişmiştir. Bu yan etkiler çocukların bildirilmemiştir. Fakat farmakokinetik çalışmalar ve klinik çalışmalar yapıldan kadar pirazinamidin çocuklarda rutin kullanımı tam olarak uygun bulunmamaktadır (14). Son yıllarda PZA tüm dünya tarafından kısa süreli kemoterapide kombine tedavinin bir parçası olarak kullanılmaktadır (1). Metabolik olarak inaktive mikroorganizma PZA'ya direnç oluşturduğundan, uzun süreli tedavi için uygun değildir. Primer direnç % 1'den azdır.

Etambutol: İyi absorbe olan, iyi yayılan ve idrarla atılan bir anti-tüberkülöz ilaçtır. Normal meninksli hastaların beyin omurilik sıvısında çok az veya hiç etambutol görülmekten, tüberkülöz menenjitli kişilerde beyin omurilik sıvısındaki konsantrasyonu serum seviyesinin % 10-50'si civarındadır. Günde 15 mg/kg'lık doz sadece

bakteriyostatiktir ve esas rolü ilaca dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkışını önlemektir. Doz 25 mg/kg olunca etki bakterisidaldir ve büyük çocuklarda uygun oftalmolojik değerlendirme mümkün olacağı için kullanılır. Etambutol reversibl optik nöritise sebep olur. Bu ilacı alan hastaların görme alanı, görme keskinliği ve kırmızı-yeşil renk ayırımı için aylık kontrollerinin yapılması gereklidir. Bu testler için hasta ile kooperasyon esasdır, bu nedenle etambutol küçük çocuklarda emniyetle kullanılamaz (13).

Etionamid: Bakteriyostatik antitüberküloz ilaçtır. Çocuklar tarafından iyi tolere edilir. Tedavi edici beyin omurilik sıvısı konsantrasyonlarına erişir; bazen ilaca dirençli olgulara da faydalıdır.

Antitüberküloz aktiviteye sahip diğer ilaçların minimal etki, toksik özellik veya her ikisinin bulunması nedeni ile faydası sınırlıdır. Aminoglikozidler (amikasin, kapreomisin, kanamisin) ve sikloserin bazen ilaca dirençli olgularda veya diğer ilaçları tolere edemeyen hastalarda faydalı olabilir.

Kortikosteroidler: Tüberküloz menenjit tedavisinde bugünlerde tartışılan konulardan birisi de kortikosteroidlerin kullanımıdır. Etkili antitüberküloz ilaç kullanılmaya başlamadan asla başlanmamalıdır. Konağın inflamatuar reaksiyonu, fonksiyon bozukluğuna veya doku hasarına neden olduğu zaman kortikosteroidlerin faydalı olması beklenir. Steroide cevap, bilincin çabuk açılması, beyin omurilik sıvısındaki anomalilerin gerilemesi, baş ağrısının kaybı ile dramatik olabilir. Kontrollu çalışmalar, steroid tedavisini takiben yaşam süresinin düzeldiğini istatistik olarak göstermemiştir (9). Intrakranial basıncın arttığı tüberküloz menenjitli hastalarda, kortikosteroidlerin hastalara yardımcı olduğunu gösteren inandırıcı deliller elde edilmiştir (5). Intrakranial basıncın düşürülmesi ile doku hasarı önlenir, serebral sirkülasyon artar, beyin ve meninks'lere doğru ilaçların geçişi fazlalaşır (14).

Birçok araştıracı, ikinci veya üçüncü evredeki hastalara yardımcı tedavi olarak kortikosteroidlerin verilmesini önermektedirler. Günlük 60-80 mg veya 1-3 mg/kg başlangıç tedavisi ile başlanır ve hastanın semptomlarına göre bir veya iki hafta sonra doz azaltılır. Genellikle dört ve altı hafta içinde ilacın tamamen kesilmesi ile uygun cevap alındığı bildirilmektedir (3).

Tedavi planlanmasında INH ve rifampin esas önerilen ilaçlardır. INH'a direnç olduğu başlangıçta düşünülen hastalarda veya dirençli mikroorganizma çıkma şansını azaltmak için üçüncü etkili ilaç ilk iki ay için tedaviye eklenmelidir. Beş yaşın üstündeki çocuklarda üçüncü ilaç pirazinamid, streptomisin veya etambutoldür. Tüberküloz menenjitte pirazinamid tercih edilmelidir, çünkü streptomisine ve etambutole göre beyin omurilik sıvısında daha iyi konsantrasyon meydana getirir. Tedavinin ilk birkaç ayı içinde en yüksek aktiviteyi gösterir. Kusma ile birlikte olan ağır hastalarda INH veya rifampin İM veya IV verilebilir. Doz, verilen oral doz ile aynıdır. İllaca dirençli mikroorganizma riski olan çocuklarda dört ilaçlı kombinasyon düşünülmelidir.

INH	10-20 mg/kg/gün	en çok 300 mg/gün
Rifampin	10-20 mg/kg/gün	en çok 600 mg/gün
Pirazinamid	15-30 mg/kg/gün	en çok 2 g/gün
Etambutol	15-25 mg/kg/gün	en çok 2.5 g/gün

Başlangıç tedavisi iki ay devam etmelidir, sonraki tedavi isoniazid artı rifampin ile sürdürülmelidir.

Tüberkülöz menenjitte tedavi süresi oniki ay olarak önerilmektedir (13).

KAYNAKLAR

- 1- Alford R H: 'Antimycobacterial agents "G Mandell, R G Douglas, J E Benett (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3. baskı" kitabında s. 350, Churchill Livingston, Edinburg-NewYork (1990).
- 2- Behrman R E, Vaughan V C: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 13. baskı, s. 629, W B Saundres Co, Philadelphia (1987).
- 3- Desprez R M, Heim C R: *Mycobacterium tuberculosis* " G Mandell, R G Douglas, J E Benett (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3. baskı" kitabında s. 1877, Churchill Livingston, Edinburg-NewYork (1990).
- 4- Donald P R, Schoeman J F, O'Kennedy A: Hepatic toxicity during chemotherapy for severe tuberculous meningitis, *Am J Dis Child* 141: 741 (1987).
- 5- Escobar J A, Belsey M A, Duenas A et al: Mortality from tuberculous meningitis reduced by steroid therapy, *Pediatrics* 56: 1051 (1975).
- 6- Harris H W: Pulmonary tuberculosis "P D Hoeprich, M C Jordan (eds): *Infectious Diseases*. 4. baskı" kitabında s. 405, Lippincott Co, Philadelphia (1989).
- 7- Lorin M I, Hsu K H K, Jacob S C: Treatment of tuberculosis in children, *Pediatr Clin North Am* 30: 333 (1983).
- 8- Martinez-Roig A, Cami J, Llorens-Terol J, de La Torre R, Perich F: Acetylation phenotype and hepatotoxicity in the treatment of tuberculosis in children, *Pediatrics* 77: 912 (1986).
- 9- Molavi A, Le Frock J L: Tuberculous meningitis, *Med Clin North Am* 69: 315 (1985).
- 10- Notterman D A, Nardi M, Saslow J G: Effect of dose formulation on isoniazid absorption in two young children, *Pediatrics* 77: 850 (1986).
- 11- O'Brien R J, Long M W, Cross F S, Lyle M A, Snider D E Jr: Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin among children treated for tuberculosis, *Pediatrics* 72: 491 (1983).
- 12- Olson W A, Pruitt A W, Dayton P G: Plasma concentrations of isoniazid in children with tuberculous infections, *Pediatrics* 67: 876 (1981).
- 13- Peter G, Hall C B et al: *Report of the Committee on Infectious Diseases*. 21 st ed, s. 429, Illinois (1988).
- 14- Starke J R: Modern approach to the diagnosis and treatment of tuberculosis in children, *Pediatr Clin North Am* 35: 441 (1988).
- 15- Steele R W, Kearns G L: Antimicrobial therapy for pediatric patients, *Pediatr Clin North Am* 36: 1321 (1989).
- 16 - Steiner P, Portugaleza C: Tuberculous meningitis in children, *Am Rev Respir Dis* 107: 22 (1973).