

## ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜBERKÜLOZ MENENJİTİNDE TEDAVİ SONUÇLARI

Nuran GÜRSES, Fazlı YILMAZER, Ayhan Gazi KALAYCI,  
Fadıl ÖZTÜRK, Davut ALBAYRAK

### ÖZET

Haziran 1986-Eylül 1995 arasında tüberküloz menenjit tanısı alan 58 hastanın tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı  $4.9 \pm 3.8$  yaş (3 ay-16 yaş) olmak üzere 36'sı erkek (%62), 22'si kız (%38) idi. Hastaların %55'i 3 ay-4 yaş arasındaydı. Başvuru anında hastaların 6'sı evre I, 30'u evre II ve 22'si evre III olarak kabul edilmiştir. Bütün hastalar, izoniazid (12 ay), rifampisin (12 ay), pirazinamid (2 ay) ve streptomisin (60 doz) standart tedavi protokolü ile takip edilmiştir. Ayrıca hastalara 1-2 ay süreyle düşük doz steroid tedavisi verilmiştir. Takip sırasında ventriküloperitoneal şant uygulanan 22 hastanın 5'inde infeksiyon nedeni ile şant çıkarılmıştır. Tedavi süresince 27 hastada karaciğer fonksiyon testlerinde hafif veya orta derecede bozulma görülmüştür. Tedavisi tamamlanan 24 hastadan 9'u tam şifa ve 15'i de sekelli olarak iyileşmiş, 13 hasta kaybedilmiş, 21 hasta çeşitli nedenlerle takip dışı kalmıştır. Evre-sonuç ilişkisinin değerlendirilmesinde, evre yükseldikçe mortalite ve sekel oranının arttığı, medikal tedavi alan hastalar ile medikal+cerrahi tedavi alan hastaların karşılaştırılmasında ise, sekel bakımından önemli bir farklılık olmamasına rağmen, mortalitenin sadece medikal tedavi alan grupta belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür.

### SUMMARY

#### *Results of treatment in childhood tuberculous meningitis.*

Fifty-eight children with tuberculous meningitis treated between July 1986, and September 1995, were evaluated retrospectively. Patients ranged from 3 months to 16 years of age with a mean age of  $4.9 \pm 3.8$  years and 32 patients were less than 4 years of age. There were 36 boys and 22 girls. Of these 58 patients, six were admitted in the first stage, 30 in the second stage, and 21 in the third stage. All patients received standard antituberculous drug therapy including isoniazid (12 months), rifampin (12 months), pyrazinamid (two months) and streptomycin (60 doses). Additionally a glucocorticoid was given to all patients (4 to 8 weeks). Twenty-two patients with hydrocephalus had ventriculoperitoneal shunts inserted, but five of them were removed due to infection. Twenty-seven patients had mild or moderate transient elevation of serum transaminases. Twenty-four patients completed therapy, nine of them had complete recovery and 15 of them had sequelae. Thirteen patients died and 21 patients left the follow-up. Our results demonstrated that, the stage of the disease is the most important factor of the tuberculous meningitis in children and early ventriculoperitoneal shunt inserted patients had better prognosis.

## GİRİŞ

Tüberküloz menenjit (TBM), bütün gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. TBM insidansı, genel tüberküloz infeksiyon prevalansına ve toplumların sosyoekonomik koşullarına bağlı olarak değişmektedir (11). Nörolojik sekel oranının oldukça fazla olduğu tüberküloz menenjitte, mortalite % 15-32 arasında değişmektedir (6-8). Hastalığın prognozu erken tanıya ve antitüberküloz tedavinin başarısına bağlıdır (5). Bu çalışmada, son on yıl içinde kliniğimizde TBM tanısı ile takip edilmiş 58 hastanın tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 1986-Eylül 1995 arasında TBM tanısı ile yatan 58 hastanın tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile, tedavi ve prognoz ile ilgili verileri dosyalarından elde edilmiştir.

TBM tanısı, lenfositik menenjit ile birlikte aşağıdaki bulgulardan bir veya birkaçının birlikte olması ile konmuştur (6,8,10,12): (I) Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda tüberküloz basilinin üretilmesi, (II) BOS, balgam veya açlık mide suyunda (AMS) Ziehl-Neelsen boyası ile aside dirençli bakteri (ARB) gösterilmesi, (III) PPD deri testinin pozitif olması, (IV) aktif tüberkülozlu aile bireyleri ile temas öyküsü, (V) akciğer grafisi ve bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) tüberküloz lehine bulgu olması. Hastalar başvuru anındaki klinik özelliklerine göre üç evreye ayrılmıştır (8); evre I, nörolojik bulgu olmaksızın nonspesifik ateşli hastalık belirtilerinin bulunması; evre II, belirgin şuur değişikliği olmaksızın nörolojik bulguların varlığı; evre III, bilinç değişikliği ve/veya koma ile birlikte belirgin nörolojik bulguların olması.

Tüberküloz basilinin kültürde üretilmesi ve direkt mikroskopik incelemede ARB araştırılması amacı ile bütün hastalardan BOS, balgam (en az üç defa) ve balgam çıkaramayanlardan ise AMS (en az üç defa) elde edilmiştir. Kültür amacı ile Lowenstein-Jensen besiyerine ekim, ayrıca bütün hastalarda akciğer grafisi ve BBT incelemesi yapılmıştır.

Hastalar, izoniazid 10-15 mg/kg/gün PO (12 ay), rifampisin 10-15 mg/kg/gün PO (12 ay), pirazinamid 20-30 mg/kg/gün PO (2 ay) ve streptomisin 20-30 mg/kg/gün IM (60 doz) standart tedavi protokolü ile takip edilmiştir. Tüm hastalarda tedavi öncesi ve takipte ilk ay her hafta, daha sonra 2-4 haftada bir olmak üzere karaciğer enzim düzeyleri ölçülmüştür. Transaminaz düzeyleri normalin iki katını aşan hastalarda öncelikle rifampisin ve pirazinamid dozları yarıya indirilmiş, enzim düzeyleri normale dönmeyen hastalarda rifampisin ve pirazinamide kısa süreli olarak (1-2 hafta) ara verilmiştir. Ayrıca hastalara 4-8 hafta süreyle steroid tedavisi uygulanmıştır.

İlerleyici hidrosefali olan hastalara BOS bulguları normale dönünceye kadar boşaltıcı lomber ponksiyonlar uygulanmış, BOS bulguları normale döndükten sonra ise ventriküloperitoneal şant takılmıştır.

Hastalarla ilgili verilerin istatistiki değerlendirilmesinde ki-kare yöntemi kullanılmıştır (20).

## BULGULAR

Ortalama yaş  $4.9 \pm 3.8$  yıl (3 ay-16 yaş) olan hastalardan, 36'sı erkek (%62), 22'si kız (%38) idi. Hastaların 32'si (%55) 3 ay ile 4 yaş arasında idi. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların 35'inde (%60) hasta ile yakın teması olan aile bireylerinde tüberküloz öyküsü saptanmıştır. BCG aşısı yapılmış olan hasta sayısı 38 (%66), PPD pozitif hasta sayısı 14 (%24) olmuştur. Başvuru anında hastaların 6'sı evre I (%10), 30'u evre II (%52) ve 22'si evre III (%38) olarak kabul edilmiştir.

Tablo 1. Hastaların yaş gruplarına dağılımı.

Yaş (ay)	Hasta sayısı
0 - 24	16
25 - 48	16
49 - 72	5
73 - 96	10
97 - 120	5
121 - 141	4
145 - 168	0
169 - 192	2

Başlangıçta bütün hastalar hastaneye yatırılarak takip edilmiş, takip süresince 36 hastada (%62) hiponatremi gelişirken 27 hastada (%47) transaminaz düzeylerinde hafif veya orta derecede yükselme görülmüştür. Transaminaz düzeyleri iki kat veya daha fazla yükselen hastalarda rifampisin ve pirazinamid tedavisine 1-2 hafta süre ile ara verilmesi sonucunda enzim düzeyleri normal sınırlara gelmiştir. Bir hastada ise transaminaz düzeyleri normale dönmemesi nedeniyle rifampisin tedavisi kesilerek etambutol başlanmış ve enzim düzeyleri giderek normal sınırlara inmiştir. Ventriküloperitoneal şant uygulanan 22 hastadan 5'inde (%23) infeksiyon nedeni ile şant çıkarılmıştır.

Hastalar ortalama  $1.3 \pm 1.8$  yıl (3 gün-7.8 yıl) takip edilmiştir. Yirmidört hastanın (%41) tedavisi tamamlanmış, bunların 9'u tam şifa (%16) ve 15'i sekelli olarak (%26) iyileşmiştir. Yirmibir hasta çeşitli nedenlerden dolayı takip dışı (%36) kalmış, geriye kalan 13 hasta kaybedilmiştir.

Evre-sonuç ilişkisinin değerlendirilmesinde, evre arttıkça mortalitenin arttığı görülmüştür. Bu verilerin istatistiki değerlendirmesinde, evre I-III arasında mortalite açısından anlamlı fark olduğu halde ( $p < 0.03$ ), evre I-II ve evre II-III arasında istatistiki fark bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ). Hastalarımızın evre-sonuç ilişkileri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Evrelere göre hasta sonuçları.

Sonuç	Evre I	Evre II	Evre III	Toplam	
				n	%
Tam iyileşme	2	7	0	9	16
Sekelli iyileşme	3	8	4	15	26
Ölüm	0	6	7	13	22
Takip dışı	1	9	11	21	36
Toplam	6	30	22	58	100



Standart antitüberküloz tedavi alan hastalar ile medikal tedaviye ek olarak cerrahi tedavi (ventriküloperitoneal şant) uygulanan hastaların sonuçlarının karşılaştırılmasında, medikal+cerrahi tedavi alan hasta grubunda, sadece medikal tedavi alan gruba göre mortalitenin belirgin olarak düşük olduğu ( $p<0.01$ ) bulunmuştur. Yaşayan hastalardaki sekel sıklığı ile her iki tedavi şekli arasında ilişki saptanamamıştır ( $p>0.05$ ). Medikal tedavi alan hastalar ile medikal+cerrahi tedavi alan hastalarımızın tedavi sonuçları tablo 3'de, hastalarda en sık karşılaşılan sekeller ise tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Tedavi şekline göre hasta sonuçları.

Sonuç	Medikal+cerrahi tedavi	Medikal tedavi	Toplam
Tam iyileşme	5	4	9
Sekelli iyileşme	10	5	15
Ölüm	1	12	13
Takip dışı	6	15	21
Toplam	22	36	58

Tablo 4. Tüberküloz menenjitli hastalarda görülen sekeller.

Sekel	Olgu sayısı	%
Mental retardasyon	13	54
Epilepsi	10	42
Rijidite	7	29
Psşik bozukluk	4	17
Tremor	4	17
Atetoz	4	17
Yüz felci	3	13
Şaşılık	2	8
Körlük	1	4
Sağırılık	1	4

## TARTIŞMA

Tüberküloz menenjitli hastaların tedavi sonuçları, tanı anındaki hastalığın evresi, antitüberküloz ilaç tedavisinin etkinliği ve nörolojik komplikasyonlar (özellikle hidrosefali ve serebral infarkt) gibi birçok faktörden etkilenmektedir (9,11).

Yapılan çalışmalarda özellikle evre I'deki hastalarda erken tanı ve tedavi ile %100 iyileşmenin sağlanabileceği gösterilmiştir (4,15,16,21). Çalışmamızda da, evre I'deki beş hastanın, üçü sekelli olmak üzere tamamı iyileşmiştir. Tanı ve tedaviye başladığında ikinci veya üçüncü evrede olan hastalarda ise, morbitide ve mortalite evreye paralel olarak artmaktadır (7,22). Evre II'de 21 hastadan altısı (%29) kaybedilmiş, sekizi sekelli olmak üzere 15'i iyileşmişti. Evre III'de ise 11 hastadan yedisi (%64) kaybedilmiş, dört hasta ise sekelli olarak iyileşme göstermiştir.

Tedavinin başarısında önemli olan diğer bir faktör, antitüberküloz ilaç tedavisinin etkinliğidir. En ideal antitüberküloz tedavi şekli izole edilen infeksiyon etkeninin ilaç duyarlılığına göre tedavinin verilmesidir. Ancak çocukluk çağı tüberküloz menenjitinde, gerek etkenin elde edilmesindeki güçlük ve gerekse basilin üremesi için uzun zamana ihtiyaç duyulması nedeniyle duyarlılık testinin yapılması çoğu zaman mümkün olmamaktadır (22). Bu nedenle çeşitli çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış antitüberküloz tedavi kombinasyonları kullanılmaktadır. Özellikle çocuk hastalarda gerek ilaç kombinasyonları ve gerekse tedavi süresi konusunda tam bir fikir birliği yoktur (13). Hastalarımızda başlangıçta iki ay süreyle dörtlü ilaç tedavisi (izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve streptomisin), takiben 10 ay süre ile ikili ilaç tedavisi (izoniazid ve rifampisin) uygulanmıştır.

Antitüberküloz tedavisinin yan etkileri konusunda, erişkin yaş grubunda ve özellikle kadınlarda izoniazide bağlı fatal hepatit bildirilmiştir (18). Kombine antitüberküloz ilaç alan hastaların %10-20'sinde tedavinin özellikle ilk altı ayında transaminaz düzeylerinde 2-3 kat artış olduğu ve tedaviye devam edilse bile enzimlerin normale döndüğü bildirilmiştir (19). Bu nedenle tüberküloz tedavisi alan hastalarda akut veya kronik hepatit yok ise tedavi öncesinde ve sonrasında transaminaz düzeylerine bakılmaksızın klinik olarak hepatit bulgularını takip etmek yeterlidir. Ancak özellikle menenjit veya milier tüberküloz gibi dissemine tüberküloz olgularında hepatotoksisite riskinin daha fazla olması nedeniyle böyle hastalarda tedaviye başladıktan sonraki ilk birkaç ay boyunca karaciğer enzim düzeylerinin takip edilmesi önerilmektedir (1,3). Nitekim hastalarımızın %47'sinde karaciğer enzimlerinde hafif veya orta derecede yükselme olmuş ve hafif yükselen olgularda tedavi protokolü değiştirilmemiştir. Ancak enzim düzeylerinde iki kat veya daha fazla yükselme olan olgularda bazı ilaçlar kısa süreli olarak kesilmiş ve tekrar başlandığında enzim düzeylerinde yükselme olmamıştır. Sadece bir hastada (%2) rifampisin kesilerek tedaviye etambutol ilave edilmiştir.

Tüberküloz infeksiyonu, çocuklarda genellikle az sayıda basil içeren kapalı kazeöz lezyonlar şeklinde görülür. Fazla miktarda mikobakteri içeren kaviter lezyonlar çocuklarda genellikle yoktur. İlaçlara karşı sekonder direnç, bakteri sayısı ile orantılı olduğu için, çocuklarda tedavi sırasında direnç gelişme riski erişkinlere göre daha azdır (19). Bu nedenle antitüberküloz ilaçların kısa süreli olarak kesilmesinin ilaç direncine neden olmayacağı düşünülmüştür.

İleri evrede olan tüberküloz menenjitli hastalarda, yoğun bakım teknikleri ve etkili antitüberküloz ilaç tedavilerine rağmen sonuçlar hâlâ yüz güldürücü değildir (22). Burada esas nedenler, serebral arterlerin arteritine bağlı olarak meydana gelen serebral infarktılar ve hidrosefaliye bağlı olarak gelişen şiddetli intrakraniyal basınç artışıdır (2,17,21). Tüberküloz menenjitli hastalarda şant tedavisinin yeri ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, şant tedavisinin başarısında en önemli faktörün şantın takılma zamanı olduğu ve erken evrelerde uygulanan şant tedavilerinin daha iyi sonuçlar verdiği ortaya konmuştur (14). Bulgularımız bu verileri desteklemektedir.

Sonuçlarımız, sıklıkla 3 ay-4 yaş arasında (%55) görülen çocukluk çağı tüberküloz menenjitinde, erken tanı ve uygun medikal ve cerrahi tedavi ile mortalite ve morbiditenin olumlu yönde değişebileceğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Ad Hoc Committee of the Scientific Assembly on Microbiology, Tuberculosis, and Pulmonary Infections: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children, *CID* 21: 9 (1995).
- 2- Bhagwati SN: Ventriculoatrial shunt in tuberculous meningitis with hydrocephalus, *J Neurosurg* 35: 309 (1971).
- 3- Donald PR, Schoeman JF, O'KennedyA: Hepatic toxicity during chemotherapy for severe tuberculosis meningitis, *Am J Dis Child* 141: 741 (1987).
- 4- Fitsimons JM: Tuberculous meningitis: A follow-up study on 198 cases, *Tubercle* 44: 87 (1963).
- 5- Hatun Ş, Haspolat E, Altıntaş B, Teziç T: Tüberküloz menenjit: 41 vakanın gözden geçirilmesi, *Çocuk Sağ Hast Derg* 36:29 (1993).
- 6- Idriss ZH, Sinno AA, Kronfol NM: Tuberculous meningitis in childhood: 43 cases, *A m J Dis Child* 130: 346 (1976).
- 7- Kennedy DH, Fallon RJ: Tuberculous meningitis, *JAMA* 241: 264 (1979).
- 8- Lincoln EM, Sordillo SVR, Davies PA: Tuberculous meningitis in children, *J Pediatr* 57: 807 (1960).
- 9- Lorin MI, Hsu KHK, Jacob SC: Treatment of tuberculosis in children, *Pediatr Clin N Am* 30: 333 (1983).
- 10- Mathew NT, Abraham J, Chandy J: Cerebral angiographic features ituberculous meningitis, *Neurology* 20: 1015 (1970).
- 11- Molavi A, LeFrock JI: Tuberculous meningitis, *Med Clin N Am* 69: 315 (1985).
- 12- Nai-Shin C: Tuberculous meningitis: Computerized tomographic manifestation, *Arch Neurol* 37: 458 (1980).
- 13- Newton RW: Tuberculous meningitis, *Arch Dis Child* 70: 364 (1994).
- 14- Palur R, Rajshekhar V, Chandy MJ, Joseph T, Abraham J: Shunt surgery for hydrocephalus in tuberculous meningitis: A long-term follow-up study, *J Neurosurg* 74: 64 (1991).
- 15- Rahajoe NN, RahajoeN, Boediman I, Said M, Lazuardi S: The treatment of tuberculous meningitis in children with a combination of isoniazid, rifampicin and streptomycin, *Tubercle* 60: 245 (1979).
- 16- Ramachandran P, DuraipandiaM, Nagarajan M: Three chemotherapy studies of tuberculous meningitis in children, *Tubercle* 67: 17 (1986).
- 17- Schoeman JF,Roux DL, Bezuidenhout PB, Donald PR: Intracranial pressure monitoring in tuberculous meningitis: Clinical and computerized tomographic correlation, *Dev Med Child Neurol* 27: 644 (1985).
- 18- Snider DE, Caras GJ: Isoniazid-associated hepatitis deaths: A review of available information, *Am Rev Respir Dis* 145: 484 (1992).
- 19- Starke JR: Current chemotherapy for tuberculosis in children, *Infect Dis Clin N Am* 6: 215 (1992).
- 20- Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V: *Bioistatistik*, Çağ Matbasi, s.125, Ankara (1987).
- 21- Visudhiphan P, Chiemchanya S: Hydrocephalus in tuberculous meningitis in children: Treatment with acetazolamide and repeated lumbar puncture, *J Pediatr* 95: 657 (1979).
- 22- Visudhiphan P, Chiemchanya S: Tuberculous meningitisin children: Treatment with isoniazid and rifampicin for twelve months, *J Pediatr* 114: 875 (1989).