

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarında Tüberküloz Varlığının Değerlendirilmesi: Beş Yıllık Sonuçlar

İdris Kandemir¹, Süleyman Durmaz², Mustafa Altay Atalay³, Selcan Çolakoğlu⁴, Safiye Delice³, Hüseyin Kılıç³, Ayşe Nedret Koç³

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

²Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

⁴İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Eur J Basic Med Sci 2014;4(1): 12-15

Received: 30-04-2014

Accepted: 04-06-2014

Correspondence (Yazışma Adresi):

Süleyman DURMAZ

Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

E mail: sdurmaz@mevlana.edu.tr

Tel: 4444243-1228

Retrospective Evaluation of Tuberculosis in Central Nervous System Infections: Five-Years Results

ABSTRACT

In this retrospective study, we evaluate the probability of tuberculosis in central nervous system infections. Six hundred forty one (641) central nervous system clinical samples were examined retrospectively in the Erciyes University Faculty of Medicine Hospital microbiology laboratory. Between 2006-2010 microscopic examinations after the NaOH-NALC method, all specimens except brain spinal fluid were examined for acid-fast bacillus were done with Ehrlich Ziehl Neelsen stain and all specimens were cultured on Lowenstein-Jensen (L-J) and BACTEC 12B medium. Strains identified as *M. Tuberculosis* as a consequence of NAP testing, were tested for sensitivity to anti-tuberculosis drugs with a BACTEC 460 TB radiometric method. The tuberculosis detection rate was 2.6% for all samples. Among culture positive samples 16 were *Mycobacterium tuberculosis* complex and 18 were non-tuberculous mycobacterium. Of *Mycobacterium* isolated samples 3 were Ziehl-Neelsen positive. Mean age of the patients with tuberculosis was 29.6±20.53. Of *M. tuberculosis* strains 18.7% was resistant to at least one or more of the drugs (streptomycin 12.5%, resistant to two drugs 6.2%. Tuberculosis of central nervous system has high mortality and morbidity rate among extrapulmonary tuberculosis forms. Early diagnosis and treatment is reduced mortality and morbidity rates.

Key Words: Central nervous system, tuberculosis, *m. tuberculosis*

ÖZET

Santral sinir sistemi enfeksiyonlarında tüberkülozun etken olma ihtimalinin incelenmesi amacıyla mikobakteri laboratuvarına gelen klinik örnekler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarında 641 santral sinir sistemi klinik örneği retrospektif olarak incelenmiştir. 2006-2010 tarihlerinde gelen BOS hariç tüm örnekler NaOH-NALC uygulaması sonrası yayma preparat hazırlanmış, Lowenstein-Jensen (L-J) katı besiyerine ve BACTEC 12B sıvı besiyerine ekimleri yapılmıştır. Mikroskopik olarak aside dirençli bakteri varlığı Ehrlich Ziehl Neelsen yöntemi

mi ile araştırılmıştır. NAP testi ile *M. tuberculosis* kompleks olarak tespit edilen suşlar BACTEC 460 TB radyometrik yöntemi ile ilaç duyarlılık testi uygulanmıştır. İzole edilen 16 suş *Mycobacterium tuberculosis complex*, 18 suş *non-tuberculosis mycobacterium* olarak tanımlandı. Kültür pozitif 3 örnekte Ziehl-Neelsen pozitifliği tespit edildi. Tüberküloz tespit edilen hastaların yaş ortalaması 29.6 ± 20.53 olarak bulundu. En az bir ilaca direnç %18.7, streptomisin %12.5, ikili ilaç direnci %6.2 bulundu. Akciğer dışı tüberküloz enfeksiyonlarının en öldürücü formu santral sinir sistemi tüberkülozudur. Erken tanı ve tedaviyle mortalite ve morbidite oranları azalmaktadır.

Anahtar kelimeler: Santral sinir sistemi, tüberküloz, *m.tuberculosis*

GİRİŞ

Tüberküloz (TB) gelişmekte olan ülkelerde sık görülen bir hastalık olmakla birlikte, HIV epidemisi ve üçüncü dünya ülkelerinden göç nedeniyle, gelişmiş ülkelerde de toplum sağlığını tehdit etmeye devam eden, *Mycobacterium tuberculosis*'in neden olduğu bir enfeksiyon hastalığıdır (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 'nün 2013 yılı raporunda; 2012'de dünyada 8.6 milyon tüberküloz hastasının mevcut olduğu, 1.3 milyonunun TB hastalığından dolayı öldüğünü ayrıca 1.1 (%13) milyonunun HIV pozitif hastalardan oluştuğunu ve bunların büyük çoğunluğunun Afrika'da yer aldığını bildirmiştir. TB olgularının çoğunluğunu erkekler oluştururken, kadınlarda en sık ölüm nedenleri arasında ilk 3 sırada yer aldı. Çocuklarda yıllık tahmini 530.000 TB olgusu görülürken bunların 74.000'nin mortalite ile sonuçlandığı belirtildi. WHO ayrıca yıllar içinde (1990-2012) TB hastalığının insidansında yavaşlama olduğunu bildirdi (2). Tüberküloz izoniazid (INH), rifampisin (RIF), etambutol (ETM) ve streptomisin (SM) gibi major ilaçlarla yaklaşık 50 yıldan beri tedavi edilmesine rağmen, günümüzde antitüberküloz ilaç direnci önemli bir sorun oluşturmaktadır (3). Yıllık yaklaşık 450.000 çoklu ilaç dirençli (ÇİD) TB geliştiğini ve bunların 170.000'nin tedaviye dirençten dolayı mortal seyrettiği bildirilmiştir. (2)

Santral sinir sistemi (SSS) tüberkülozu; yüksek ölüm oranı ve ciddi nörolojik komplikasyon ve sekel gelişim riski nedeniyle sistemik tüberkülozun en tehlikeli tipidir. Tüm TB hastalarının %1-2'sinde, HIV ilişkili TB hastalarının ise yaklaşık %10'nda görülür. SSS tüberkülozu her yaşta görülse de %60-70 oranında 20 yaş altında görülür (4). Bu çalışmada; SSS enfeksiyonlarında tüberkülozun et-

ken olma ihtimalinin incelenmesi amacıyla mikobakteri laboratuvarına gelen klinik örneklerde mikobakteri izolasyonu ve izole edilen suşlarda antitüberkülotik ilaçlara direnç durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

2006-2010 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 641 SSS örneği çalışmaya alındı. Klinik örnekler Erlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyama yöntemi ile incelenerek aside dirençli basil (ARB) yönünden değerlendirildi. Klinik örneklerin kültürlerinde katı Löwenstein-Jensen (LJ) ve radyometrik sıvı kültür sistemleri (BACTEC 12B) kullanıldı. Klinik örnekler BACTEC 12B (Becton Dickinson, USA) sıvı besiyerinde 45 gün 37°C, LJ katı besiyerinde 60 gün 37°C ve 25 °C de inkübe edildi. BACTEC 12B sıvı besiyerleri inkübasyon süresinin ilk iki haftasında haftada iki kez, sonraki dört haftada ise haftada bir kez sistemde okutuldu. LJ besiyerleri haftada bir kez kontrol edildi. Kültürlerde üreme olduğunda, aside dirençli bakteri varlığı EZN boyama yöntemi ile kontrol edildi ve subkültürleri yapıldı. Mikobakterilerin tür tanısı BACTEC NAP testi ile çalışıldı. Suşların İsoniazid (INH), rifampisin (RIF), streptomisin (SM) ve etambutol (ETM) karşı duyarlılıkları BACTEC 460TB sistemi ile çalışıldı. Duyarlılık çalışılması için ilaç konsantrasyonları SM için µg/ml, INH 0.2 µg/ml, RIF 2.0 µg/ml, ETM 7.5 µg/ml şeklinde kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 614 SSS örneğinin 451 (%73.5)'i beyin omurilik sıvısı (BOS), 43 (%7)'ü intrakraniyal apse (IKA), 120'si (%19.5) doku örneği olarak belirlendi (Tablo 1). SSS örneklerinde *M. tuberculosis complex* üreyen 16 hastanın yaş ortalaması 29.6 ± 20.53 yıl, bunların 10 (%62.5)'nin erkek, 6 (37.5)'sının kız olduğu belirlendi.

Kültürü yapılan 614 klinik örneğin 34 (%5.5)'nde LJ katı besiyeri ya da BACTEC sıvı besiyerinin en az birinde mikobakteri üredi. Üremesi olan örneklerin yalnızca 3 (%8.8)'nde aside dirençli bakteri (ARB) görüldü. Üreyen mikobakteri suşlarının tiplendirilme yapıldıktan sonra 16 (%47)'sının *M. tuberculosis complex*, 18 (%53)'inin *M. tuberculosis* dışı mikobakteri (MOTT) olduğu tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 1. Laboratuvara gelen örneklerin dağılımı ve dirençli suş sayısı

Örnek türü	Örnek sayısı	%	Üreyen MTC sayısı	Dirençli MTC sayısı	İlaç direnci
BOS	451	73.4	8	1	SM
IKA	43	7	1		
SSS Doku örneği	120	19.5	7	1	SM SM+INH

MTC: M.tuberculosis complex BOS: beyin omurilik sıvısı IKA: intrakranial abse

Duyarlılık çalışılan 16 M. tuberculosis complex suşunun 8'i BOS, 7'si doku örneği, 1'i beyin absesi örneğiydi. Suşların 3 (%18.7)'ü en az bir majör antitüberkülotik ilaca karşı dirençli olarak bulunurken, 13(%81.3)'ü tüm ilaçlara duyarlı bulundu. Dirençli suşların birisi BOS örneğinden, ikisi doku örneğinden izole edildi. İlaç direnç oranları SM için %12.5, birden fazla ilaca (SM+INH) direnç oranı %6.2 idi. RIF ve ETM için direnci görülmedi. Ayrıca ikiden fazla ilaca direnç görülmedi (Tablo 1).

TARTIŞMA

Tüberkülozun akciğer dışı yerleşimlerinden olan SSS tüberkülozu daha çok çocuklarda görülmekte ancak özellikle HIV ile enfekte erişkinlerde de SSS tüberkülozuna sık rastlanmaktadır. Türkiye ve ABD'de tüberküloz insidansının yıllar içinde gerilemiş olmasına karşın SSS tüberkülozu vaka sayılarında istenilen bir azalma olmamıştır. Etkili tedavi ile bile hala fatalite hızı yüksek (%15-40) seyretmektedir (5,6).

5 yıllık verilere dayanan çalışmamızda 641 SSS örneğinin %2.6'nda M. tuberculosis ürettiği tespit edildi. Taşdelen ve ark. (7)'nin çalışmasında %9.5, M. Taşkesen-M. A. Taş (8)'in pediyatrik hastalar ile yaptığı çalışmada %9.5, Alışkan ve ark. (9) %0.7, Yaman ve ark. (10) %22.2, Qureshi ve ark. (11) ise %5 oranında SSS örneklerinde M. tuberculosis ürettiği belirtmişlerdir. Oranlar arasında farkların oluşu çalışma sürelerinin, çalışılan hasta sayılarının ve çalışma yapılan bölgelerin farklı olmasına bağlandı.

Tablo 2. Üreyen mikobakterilerin türleri

Üreyen mikobakteri	Örnek sayısı	%
MTC	16	47
MOTT	18	53
Toplam	34	100

MTC: M.tuberculosis complex MOTT: Mycobacteria other than tuberculosis

Klinik örneklerde mikroskopik olarak ARB tespiti, uygulama kolaylığı, ucuzluğu ve hızlı olması gibi nedenlerle yaygın olarak kullanılmaktadır (12). Mikroskopta basilin gösterilebilmesi için örneğin mililitresinde en az 5000 bakteri bulunmalıdır. Örnekte daha az sayıda basil bulunması halinde EZN boyama ile yanlış negatif sonuçlar alınabilmektedir (13). Ayrıca çalışan kişinin tecrübesi, materyalin türü ve yayma kalınlığı gibi faktörler de sonucu etkileyebilmektedir. Çalışmamızda ARB pozitifliği oranı % 0.5 olarak bulundu, bu oran ülkemizde yapılan çalışmalarda %2-8.1 arasında değişmekte olup bu veriler tüm klinik örneklerdeki içeren çalışmalardaki oranlardır (14,15,16). Bizim verilerimizde ARB pozitifliği düşük olmasının nedeni sadece SSS örneklerini içeren çıkışma olduğu için bu tür steril örneklerde basil yükünün diğer vücut örneklerine göre daha az olmasına bağlandı.

SSS tüberkülozunun toplumda tüberkülozun yaygınlığına paralel olarak genellikle primer enfeksiyonun komplikasyonu olarak geliştiğinden en sık 0-4 yaş arasında görülür (HIV olguları hariç). Erişkinlerde ise en sık 15-25 yaşları arasında görülür (17,18). Çalışmamızda ise SSS tüberkülozu tespit edilen hastaların yaş ortalaması 29.6±20.53 olduğu belirlendi. Çalışmamızda en az bir majör antitüberkülotik ilaca karşı direnç oranı %18.7, birden fazla ilaca direnç %6.2, en fazla direnç SM (%12.5) için görüldü. Dal ve ark. (19)'ünün ile Durmaz ve ark.(20)'nin yaptığı çalışmada sırasıyla en az bir ilaca direnç %40.69 ve %33, SM direnci %12.79 ve %8, birden fazla ilaç direnci %31.4 ve %1.1 oranlarında tespit edilirken, en fazla direnç INH(sırasıyla %27.9 ve %10.2) için görüldü. WHO'nun tüberküloz menenjitte etambutolun yerine daima streptomisin kullanılmalı (21) şeklindeki önerisine karşın çalışmamızdaki SM direnci endişe vericiydi.

Tüberküloz menenjit tedavisi için erken tanı çok önemlidir ve tıbbi aciliyet taşır. Henüz nörolojik bulguların ortaya çıkmadığı evredeki hastalar sekelsiz iyileşirken, komada olan, hemipleji, parapleji gibi bulgular gelişmiş evredeki hastalarda mortalite ve şiddetli sekeller sıktır (22). Yaptığımız çalışmada dikkatimizi çeken husus;

özellikle mikobakterilerin enfeksiyon etkenleri arasında düşünülmemesinden dolayı özellikle doku örneği alınan hastalardan alınan klinik materyallerin diğer laboratuvarlar ile eş zamanlı mikobakteri laboratuvarına gönderilmemiş olmasından dolayı tanı koymada aylarca gecikme olmasındı.

Sonuç olarak Erciyes Üniversitesi mikobakteri laboratuvarına gelen SSS örneklerinden izole edilen *M. tuberculosis complex* suşlarının herhangi bir anti-tüberkülotik ilaca direnç oranı azımsanamayacak ölçüde yüksek saptanmıştır. Çalışılan suş sayısı, gerçek direnç durumunu göstermek için yetersiz olsa da saptanan ilaç direnç oranları, tedaviye doğru yön vermek adına, ilaç duyarlılık testi çalışmalarının yapılması gerektiğini göstermesi bakımından önemlidir. Ülkemizde SSS tüberkülozu ilaç direnç durumu için, daha çok suşla yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca risk faktörü olan hastalarda meydana gelebilecek SSS enfeksiyon hastalıkları arasında tüberküloz öncelikle düşünülmesi gereken hastalıklardandır. Enfekte kişilerin tedavilerinin geciktirilmemesi için alınan örneklerin mikobakteri laboratuvarına da gönderilip ARB açısından hızla değerlendirilmesi, izolasyon, identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testlerinin en kısa süre içinde yapılarak sonucun bildirilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Gropper MR, Schulder M, Duran HL, Wolansky L. Cerebral tuberculosis with expansion into brainstem tuberculoma. Report of two cases. *J Neurosurg* 1994; 81:927-931
2. World Health Organization, *Global Tuberculosis Control: WHO Report*, WHO, Geneva 2011
3. Montoro E, Rodriguez R. Global burden of tuberculosis, pp:263-82. Palomino JC, Leao SC, Ritaco V, *Tuberculosis 2007: From Basic Science to Patient Care. Sao Paulo, Brazil* (Erişim: tuberculosis textbook.com).
4. Verma A, Solbrig MV. Infections of the nervous system. In: Bradley WG, et al. Eds. *Neurology in Clinical Practice*. 4th edn. Butterworth Heinemann, 2004: pp 1475-513
5. Göçmen A, Cengizlier R, Ozcelik U, Kiper N, Senuyar R. Childhood tuberculosis: a report of 2,205 cases. *Turk J Peditr* 1997;39:149-58
6. CDC. *Reported Tuberculosis in United States, 2005*. Atlanta GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, September 2006.
7. Taşdelen Fişgin N, Tanyel E, Zıvaloğlu M, Tüle N. Santral sinir sistemi enfeksiyonları: üçüncü basamak bir üniversite hastanesi deneyimi. *Turkish J of Infection* 2007; 21 (4): 169-74
8. Taşkesen M, Taş M.A. Çocuklarda merkezi sinir sistemi enfeksiyonları. *Dicle Tıp Dergisi*, 2007 Cilt: 34, Sayı: 2, (123-6)
9. Alışkan H.E, Bostanoğlu E, Turunc T, Colakoğlu Ş, Demiroğlu Y.Z, Kurşun E, Gocmen J.S, Demirbilek M. Retrospektif olarak tüberküloz laboratuvarının altı yıllık sonuçları ve antimikobakteriyel ilaçlara direnç oranları. *Turk Toraks Derg* 2013; 14: 53-8
10. Yaman G, Parlak M, Demiroğlu M, Gündüçoğlu H, Berktaş M. Çeşitli klinik örneklerin ezn boyama ve tüberküloz kültür sonuçlarının değerlendirilmesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi* 4 (1): 19-22 2012
11. Qureshi HU, Merwat SN, Nawaz SA, et al. Predictors of inpatient mortality in 190 adult patients with tuberculous meningitis. *J Pak Med Assoc* 2002; 52: 159-63
12. Mak16-1. Kıyan M. Mycobacteriaceae. In: Ustaçelebi Ş. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Güneş Kitabevi, Ankara. 1999:420-37.
13. Mak16-4. Albay A. Mycobacterium: Genel Özellikleri, Laboratuvar Tanısı ve Boyama İşlemleri. In: Başustaoğlu A. *Klinik Mikrobiyoloji* 1.cilt. Atlas Kitapçılık, Ankara. 2009:543-72.
14. Mak17-18. Bozkurt H. Türkiye'de Verem Savaşı 2010 Raporu.
15. Mak17-19. Okutan O. Yetişkin Çağda Akciğer Tüberkülozu: 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun.
16. Mak17-21. Başkesen T, Surucuoğlu S, Ozkutuk N, Ecemiş T. Comparison of Lowenstein Jensen Medium and BACTEC 460TB culture system for diagnosis of tuberculosis. *Türkiye Klinikleri J Medical Sciences* 2010;30:1469-75.
17. Çağatay AA, Ozsut H, Gulec L, et al. Tuberculous meningitis in adults experience from Turkey *Int J Clin Pract* 2004; 58: 469-A73.
18. Anbas ET, Yılmaz A, Erayman i, Bitirgen M. Tüberküloz menenjit: 38 olgunun değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sei* 1998; 18: 156-60.
19. Dal T, Özcan N, Tekin R, Tekin A, Çelen Mk, Özekıncı T. Anti-Tuberculosis Drug Resistance In Southeast Of Turkey. *Acta Medica Mediterranea*, 2013, 29: 41.
20. Durmaz R, Ozerol IH, Durmaz B, Gunal S, Senoglu A, Evliyaoglu E: Primary drug resistance and molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis isolates from patients in a population with high tuberculosis incidence in Turkey, *Microb Drug Resist* 2003;9(4):361-6.
21. Harries A. What are current recommendadions for standard regimens?. In: Frieden T, ed. *Toman's tuberculosis case detection, treatment, and monitoring: questions and answers*. 2nd ed. Hong Kong: World Health Organization, 2004: 124-7.
22. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. *British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children*. *J Infect* 2009; 59: 167-87.