

Tüberküloz Menenjitte Beyin-Omurilik Sıvısında Antijen 60'a karşı Oluşan IgG Sınıfı Antikorların Tanı Değeri

Fuat Çetinkaya¹, Muzaffer Fincancı¹, Nurten Kazgöl²

Özet: Tüberküloz menenjitte (TbM) beyin-omurilik sıvısında (BOS) *Mycobacterium tuberculosis* antijen 60'a karşı oluşan IgG sınıfı antikorların tanı değerini göstermek amacıyla, ikisi ispatlı toplam 19 TbM olgusunda ve kontrol grubunu oluşturan TbM dışı menenjit nedeniyle tedavi gören 31 hastayla, menenjit bulguları göstermeyen ve dokuz tanesinde aktif akciğer tüberkülozu bulunan 36 hastanın BOS örneklerinde spesifik IgG antikorları ELISA tekniği ile araştırılmıştır. Bulgularımıza göre TbM'teki kesin tanı parametreleri olan BOS'ta aside dirençli basil (ADB) görülmesi ve kültürde *M.tuberculosis*'in üretilmesi ile kıyaslandığında; BOS örneklerinin 1/20 dilüsyonunda % 47 sensitivite ve % 96 spesifite gösteren bu ELISA testi TbM'in hızlı tanısında yardımcı olabilir. Ancak prediktif değerler dikkate alındığında, bölgemiz için antijen 60 testi ile pozitif sonuç elde edildiği zaman hastanın gerçekten TbM olma olasılığı % 19 iken (pozitif prediktif değer % 19) bu testle negatif sonuç alındığında TbM tanısından uzaklaşma olasılığı % 87'dir (negatif prediktif değer % 87). Bu durumda testin negatif sonuç vermesi, pozitif sonuç vermesine göre TbM olasılığının uzaklaştırılması yönünden çok daha anlamlıdır.

Anahtar Sözcükler: Tüberküloz menenjit, ELISA, antijen 60.

Summary: The diagnostic value of cerebrospinal fluid IgG antibodies against antigen 60 in tuberculous meningitis. Diagnostic utility of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to detect specific IgG antibodies against *Mycobacterium tuberculosis* antigen 60 in cerebrospinal fluid (CSF) was studied in two patients with proven tuberculous meningitis (TbM), 17 patients with clinical symptoms and laboratory findings highly suggestive of TbM, in 31 patients with non-tuberculous meningitis and in 36 patients with no signs and symptoms of meningitis nine of whom had active pulmonary tuberculosis. Although the ELISA test had a sensitivity of 47% and a specificity of 96% at a CSF dilution of 1/20 which appeared to be useful in rapid diagnosis of TbM, predictive values had shown that given a positive antigen 60 test the probability that TbM is present would be 19% (positive predictive value 19%) whereas given a negative test the probability that the disease is not present would be 87% (negative predictive value 87%). We therefore suggest that, in our region, a negative test is much more useful in excluding the diagnosis of TbM whereas a positive test is less helpful in confirming its presence.

Key Words: Tuberculous meningitis, ELISA, antigen 60.

Giriş

Tüberküloz menenjit (TbM)'in kesin tanısı sadece beyin-omurilik sıvısı (BOS)'unda aside dirençli basil (ADB) görülmesi veya *Mycobacterium tuberculosis*'in BOS'ta üretilmesi ile konulabilir; ancak en iyi merkezlerde bile ADB görülme oranının % 10-40, kültür pozitifliğinin ise % 45-90 gibi düşük oranlarda olduğu bildirilmektedir (1-3). Öte yandan bu hastalıkta semptomlar ve BOS bulguları son derece değişken olup tedavi genellikle olası klinik tanıya dayanmaktadır. TbM tanısında lomber ponksiyonla elde edilen BOS örneğinde, sisternal veya ventriküler BOS'a oranla daha az sayıda bakteri bulunması, gelişen eksüda nedeniyle oluşan bazal sisternal ve leptomeningeal tıkanıklığın yeterli lomber BOS sirkülasyonuna izin vermemesi ve belki de en önemlisi kliniğe başvuru öncesi yetersiz uygulanmış tedavi nedeniyle BOS'ta ADB görülebilmesi ve mikobakteri kültürlerinin negatif kalması alternatif tanı metodlarını gerektirmektedir (4). Son yıllarda TbM'in hızlı tanısı amacıyla bazı metodlar geliştirilmektedir. Ancak henüz pratikte kolayca uygulanabilen ve üzerinde yeterli sayıda çalışılmış standard bir test yoktur (4,5).

Serolojik hızlı tanı amacıyla yapılan çalışmalarda Samuel ve arkadaşları (6) radyoimmünoessey tekniği ile yaptıkları çalışmada TbM'de BOS'ta tespit edilebilen mikobakteriyel antijenlere kıyasla buna karşı oluşan antikorların diyagnos-

tik öneminin daha fazla olduğunu ve bu antikorların lokal meningeal lenfositlerce sekrete edildiğini söylemektedirler. Yine bu teoriyi destekler şekilde Plouff ve arkadaşları (7) TbM'te PPD tarafından uyarılan proliferatif yanıtın kandaki lenfositlere oranla, BOS'taki lenfositlerde daha fazla ortaya çıktığını, Kalish ve arkadaşları (8) da BOS'ta yükselen spesifik IgG'nin TbM tanısında önemli bir avantaj sağladığını belirtmişlerdir. Sindic ve arkadaşları (9) BOS ve serumların eşit IgG konsantrasyonlarını kullanarak antijen 60 (A-60) ile kaplı nitroselüloz tabaka üzerinde yaptıkları kontrollü çalışmada, BOS'ta serumda olmayan fazladan iki IgG bandı göstererek TbM'te spesifik IgG'nin intratekal sentezlendiğini ispatlamışlardır. Yine BOS/serum albümin ve IgG miktarları ile ortaya konan IgG indeksinin 0.6'dan büyük olduğunu gösteren araştırmalarla TbM'te spesifik IgG'nin intratekal sentezlendiği belirtilmiştir (10,11).

Serolojik araştırmalarda kullanılan antijenlerden birisi olan A-60, 1986 yılında Cocito ve Vanlinden (12) tarafından *M.bovis* BCG suşunun sitoplazmasından purifiye edilmiş termostabil bir antijendir. 1-10 milyon dalton molekül ağırlığında olup, "old" tüberkülin ve PPD'nin ana componentidir. Yapısında yaklaşık eşit oranlarda protein, karbonhidrat ve lipid vardır (13). Tüm mikobakterilerde bulunduğu gibi *M.leprae*, *Nocardia*, *Corynebacterium* ve *Leishmania* türleri ile immünojenik olarak çapraz reaksiyon göstermektedir (14).

Bu çalışmada TbM'li hastaların BOS'larında *M.tuberculosis* A-60'a karşı oluşan IgG sınıfı antikorlar ELISA metoduyla araştırılarak tanı değeri saptanmaya çalışılmış ve diğer tanı parametreleri ile karşılaştırılarak irdelenmiştir.

(1) Haydarpaşa Numune Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Haydarpaşa-İstanbul

(2) Heybeliada Sanatoryumu, Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi, Heybeliada-İstanbul

Tablo 1. Hasta Grupları ve Özellikleri

Gruplar	Olgu sayısı	K/E	BOS ADB	L-J	Kit	Hücre	Lf	Prot	Gli	AC Gr	BBT	Tb Td
1/A	2	1/1	0	2	0	490	2	220	32	0	2	2
1/B	5	1/4	0	0	0	153	5	295	31	3	3	5
1/C	12	7/5	0	0	0	301	10	90	38	3	3	12
2	15	6/9	-	-	8	>999	1	65	60	0	0	0
3	16	5/11	-	-	0	127	12	39	67	0	2	0
4	9	0/9	-	-	0	3	9	30	55	9	0	9
5	13	6/7	-	-	0	9	13	37	58	0	4	0
6	14	7/7	-	-	0	6	14	33	86	1	0	0

Açıklamalar

Gruplar, Yöntemler bölümünde tanımlanmıştır.

- 1/A : İspatlı TbM olguları
 1/B : Kuvvetle olası TbM olguları
 1/C : Şüpheli TbM olguları
 2 : Pürülen menenjit olguları
 3 : Viral menenjit olguları
 4 : Menenjit bulguları olmaksızın aktif akciğer tüberküloz
 5 : Non-infeksiyöz nöropatoloji gösteren olgular
 6 : Meningoensefalit ya da nörolojik hastalık olmaksızın çeşitli nedenlerle lomber ponksiyon yapılanlar

- K/E : Kadın/erkek oranı
 BOS ADB : BOS'ta direkt preparatta ADB görülen olgu sayısı
 L-J : Löwenstein-Jensen besiyerinde üreme olan olgu sayısı
 Kit : Çikolata besiyerinde bakteri üreyen olgu sayısı
 Hücre : BOS'ta milimetreküp'te sayılan hücre ortalaması
 Lf : BOS'ta mononükleer hücre hakimiyeti gösteren olgu sayısı
 Prot : BOS protein miktarı ortalaması (mg/dl)
 Gli : BOS glikoz miktarı ortalaması (mg/dl)
 AC Gr : Akciğer grafisinde tüberküloz lehine patoloji gösteren olgu sayısı
 BBT : Bilgisayarlı beyin tomografisinde TbM lehine patoloji gösteren olgu sayısı
 Tb Td : Anti-tüberküloz tedavi alan hasta sayısı

Yöntemler

Hastalar: Çalışmaya Mayıs 1990 ile Eylül 1991 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi ve Heybeliada Sanatoryumu Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi'nin çeşitli kliniklerinde yatırılarak tedavi edilen ve BOS örneklerinde hücre sayısı ve karakteri, protein ve glikoz miktarı saptanan ve Gram, Ziehl-Neelsen boyama gibi rutin işlemlerin yanı sıra bakteriyolojik inceleme yapılan 19'u TbM olmak üzere toplam 86 hasta, altı gruba ayrılmıştır (Tablo 1).

TbM'li hastalar (Grup 1). Bu grupta bulunan ve TbM tedavisi uygulanan 3-76 yaşları arasında toplam 19 hasta kendi aralarında klinik ve laboratuvar bulgularına göre üç alt-gruba ayrıldı. Bunları (A) ispatlı TbM alt-grubunda BOS'unda ADB görülen ve/veya *M.tuberculosis* üretilen iki hasta; (B) kuvvetle olası TbM alt-grubunda TbM için tipik BOS bulgularına ilaveten, hastaya ait herhangi bir materyalde ADB görülmesi ve/veya *M.tuberculosis* üretilmesi, tüberkülin deri testinin pozitifliği, pulmoner tüberküloz, bilgisayarlı beyin tomografisinde tüberkülomların varlığı gibi bulgulardan en az ikisine sahip beş hasta; (C) şüpheli TbM alt-grubunda yukarıdaki her iki alt-gruba da girmediği halde klinik olarak şüphelenerek spesifik tedavi uygulanan yedisi 14 yaş altındaki 12 hasta oluşturuyordu.

Pürülen menenjit (Grup 2). Sekizi 14 yaş üzerinde olmak üzere 1-81 yaşları arasında, BOS örneklerinde mm³'te 1000'den çok ve biri hariç polimorfonükleer lökosit hakimiyetinde hücre bulunan, sekizinde patojen bakteri izole edilen, ikisinde kültürde üreme olmadığı halde direkt Gram boyama ile bakteri görülen, geriye kalan beşinde de klinik ve biyokimyasal bulgulara dayanılarak pürülen menenjit kabul edilen ve bu yönde tedavi gören toplam 15 hasta.

Viral menenjit (Grup 3). Altısı 14 yaş ve üzerinde olan, 1-60 yaşları arasında, bakteriyolojik kültürlerinde üreme olmayan ve direkt Gram boyama ile bakteri görülmeyen, ancak BOS değişiklikleri ve klinik bulgularla viral menenjit kabul

edilerek bu yönde tedavi edilen 16 hasta.

Menenjit bulguları olmaksızın aktif akciğer tüberkülozu (Grup 4). 17-48 yaşları arasında, balgamlarında ADB görülen ve akciğerlerinde tüberküloz lehine aktif radyolojik bulguları olan, Heybeliada Sanatoryumu Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi'nde yatarak spesifik tedavi uygulanan ve herhangi bir meningeal iritasyon bulgusu göstermeyen dokuz hasta.

Noninfeksiyöz bir nöropatoloji gösteren olgular (Grup 5). 1-60 yaşları arasında meningoensefalit bulguları olmaksızın, hipertansiyon, vasküler infarkt, hidrosefali, epilepsi, multipl skleroz, güneş çarpması, kafa travması, myalji tanrıları ile yatırılarak tedavi edilen 13 hasta.

Meningoensefalit ya da nörolojik bir hastalık olmaksızın çeşitli nedenlerle lomber ponksiyon yapılanlar (Grup 6). 0-44 yaşları arasında AIDS, bruselloz, akut gastroenterite bağlı dehidratasyon, bronkopnömoni, kızamık tanrıları ile yatarak değişik nedenlerle lomber ponksiyon yapılan ancak BOS'larında patolojik değişiklik saptanmayan 14 hasta.

Antikorların Araştırılması: TbM'te BOS'ta oluşan IgG sınıfı antikorların araştırılmasında ticari olarak elde edilen mikroelisa sistem araştırma kitleri (A-60 Tb Test Anda Biologicals, Strasbourg, Fransa) kullanılmıştır.

Sandviç prensibine dayanan bu ELISA yönteminde, lomber ponksiyon ile elde edilen ve -20 °C'de saklanan BOS örneklerinin, oda ısısına getirilerek hazırlanan 1/10 ve 1/20 dilüsyonları kullanılmıştır. BOS örneklerindeki spesifik IgG antikorları *M.tuberculosis* A-60 ile kaplı mikrotitrasyon plaklarında anti-human-IgG konjügesi ile gösterilmiştir. Kit içerisinde standard olarak bulunan 1, 2, 4, 8 ve 16 ünitelik pozitif kontroller ve test sonucunda bunlara karşılık gelen absorbans değerleri kullanılarak referans eğrisi çizilmiştir. Her örnek için test sonunda elde edilen absorbans değeri "Y eksenini" üzerinde bulunduktan sonra bu noktadan referans eğ-

risine yatay bir çizgi çekilip, kesişme noktasından "X eksenine"ne dikey bir çizgi indirilerek bulunan spesifik IgG konsantrasyonu, sulandırma faktörü ile çarpılarak ELISA ünitesi (EÜ) değerleri elde edilmiştir.

İstatistik Testleri: Sensitivite= $\frac{GP}{GP + YN} \times 100$ formülü ile; spesifite= $\frac{GN}{YP+GN} \times 100$ formülü ile (GP= gerçek pozitif; YP= yalancı negatif; GP= gerçek negatif; YP= yalancı pozitif) hesaplanmıştır. Prediktif değerler ise Bayes teoremine göre:

$$PPV = \frac{(\text{prevalans}) (\text{sensitivite})}{(\text{prevalans}) (\text{sensitivite}) + (1 - \text{prevalans}) (1 - \text{sensitivite})}$$

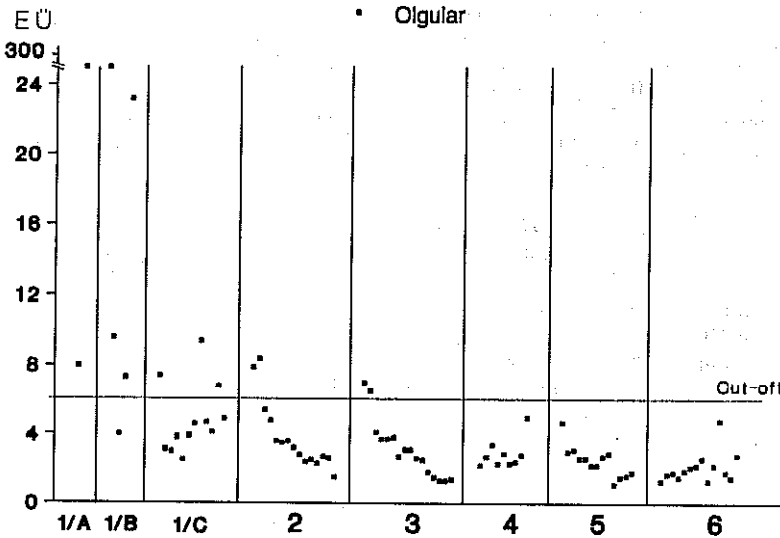
$$NPV = \frac{(1 - \text{prevalans}) (\text{spesifite})}{(1 - \text{prevalans}) + (\text{spesifite}) + (\text{prevalans}) (1 - \text{sensitivite})}$$

formülleri kullanılarak hesaplanmıştır (15). TbM'in "relatif prevalansını" bulmak amacıyla 1984-1988 yılları arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'nde yatan toplam 217 menenjit olgusunun türlerine göre dağılımı retrospektif olarak araştırılmıştır.

Sonuçlar

"Cut-off" değeri kontrol gruplarının test sonuçlarının aritmetik ortalaması + (2 x standard sapma) olacak şekilde 1/10 ve 1/20 BOS dilüsyonları için ayrı ayrı hesaplanmıştır. BOS'ların 1/10 sulandırılmaları için "cut-off" değeri 6.09 EÜ; 1/20 sulandırım için ise "cut-off" değeri 6.91 EÜ olarak bulunmuştur. Bu rakamların altında bir EÜ değerine sahip olgular negatif, üzerinde olanlar ise pozitif kabul edilmiştir (Şekil 1 ve 2).

Şekil 1 ve 2'de görüldüğü gibi, 1/A alt-grubunda bulunan iki ispatlı TbM olgusuna ait BOS örneklerinin 1/10 ve 1/20 dilüsyonlarında spesifik IgG değerleri "cut-off"un üzerindedir. 1/B alt-grubundaki kuvvetle olası TbM'li beş hastadan dördünde, 1/C alt-grubundaki klinik olarak şüpheli 14 TbM ol-



Şekil 1. BOS'ların 1/10 dilüsyonu ile TbM ve kontrol gruplarında elde edilen IgG değerleri

Tablo 2. TbM Olgularında Spesifik Tedavi Başladıktan Sonraki İlk Üç Gün İçinde ve Üçüncü Günden Sonra BOS Örnekleri Çalışmaya Alınan Hastalarda Antijen 60 Testi Pozitif Bulunma Oranı

BOS Örnekleri Alınma Zamanı	Hasta Sayısı	A-60 Testi Pozitif Bulunan BOS sayısı
Tedavi öncesi (ilk üç gün içinde)	7	5
Tedavi sonrası	12	4

gusunun üç tanesinde "cut-off" değerinin üzerinde IgG düzeyleri bulunmuştur.

Grup 2'yi oluşturan pürülan menenjitli hastalar arasında her iki dilüsyonda da, meningokoksik menenjit olduğu bakteriyolojik olarak ispat edilmiş iki hastada "cut-off" değerinin üzerinde IgG değerleri saptanmıştır. Bu grupta yalancı pozitiflik 2/15 (% 13)'dir.

Grup 3'ü oluşturan viral menenjit olguları içinde yalancı pozitiflik 1/10 dilüsyonda 2/16 (% 12.5) (kızamık + ensefalit ve etyolojisi belirlenemeyen bir viral menenjit olgusunda); 1/20 dilüsyonda ise 1/16 (% 6.2) olarak (sadece kızamık + ensefalit olgusunda) saptanmıştır.

Grup 4, 5 ve 6'da bulunan ve menenjit bulguları göstermeyen olguların hepsinin BOS örneklerinin 1/10 ve 1/20 dilüsyonlarında spesifik IgG değerleri "cut-off"un altında bulunmuştur.

BOS örnekleri antitüberkülob tedavi başladıktan ilk üç gün içinde çalışmaya alınabilen toplam yedi hastanın beşinde A-60 testinin pozitif olduğu, üçüncü günden sonra alınabilen toplam 12 hastadan ise sadece dördünde A-60 testinin pozitif olduğu belirlenmiştir (Tablo 2).

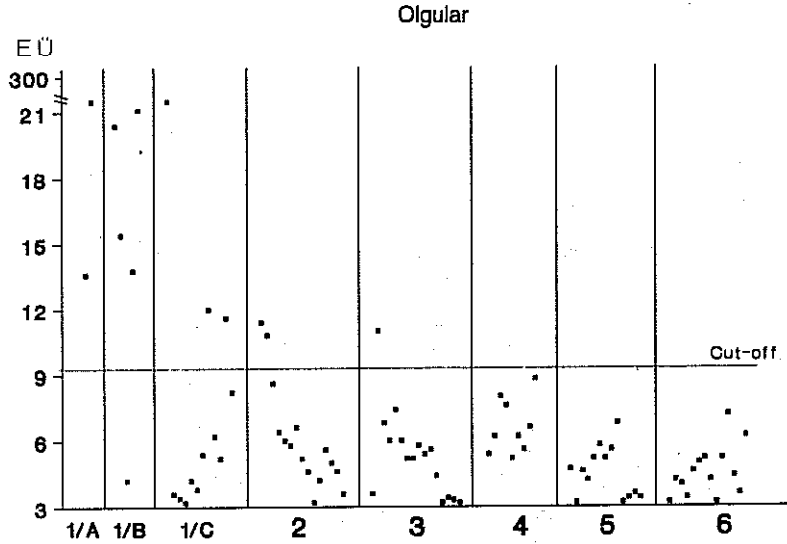
Dört yıl içinde Haydarpaşa Numune Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'ne menenjit tanısı ile yatırılan 217 olgudan 47'sinin (% 21) TbM tanısı aldığı ve bu yönde tedavi edildiği saptanmıştır.

İrdelenme

Çalışmamıza alınan ve klinik, BOS ve radyolojik bulguları ile TbM kabul edilen ve antitüberkülob tedavi uygulanan 19 olgumuzdan hiçbirisinde ADB görülmemiş, sadece ikisinde *M.tuberculosis* üretilenmiştir.

Yeni bir testin diyagnostik değeri hakkında fikir yürütürken araştırmada kullanılan hastaların tanısı şüphe götürmemelidir. Ancak TbM'de istatistik olarak yeterli sayıda bakteriyolojik olarak kanıtlanmış olgu bulunmak mümkün olmadığından pek çok araştırmada olduğu gibi (5, 16, 17) çalışmamıza klinik olarak belirlenen TbM olguları da katılmıştır.

BOS'lar 1/10 ve 1/20 dilüsyonlarda ayrı ayrı çalışıldığında, pozitif sonuç veren TbM'li hastaların sayısı her iki dilüsyonda da değişmezken, 1/20 dilüsyonda viral menenjit tanısı alan hastalardan oluşan üçüncü gruptaki bir hastada yalancı pozitifliğin kaybolduğu saptanmıştır (Şekil 1 ve 2). Buna göre A-60 testi için optimal BOS dilüsyonu-



Şekil 2. BOS'lann 1/20 dilüsyonu ile TbM ve kontrol gruplarında elde edilen IgG değerleri

Tablo 3. Grupların Ortalama IgG Sonuçları (EÜ±Standard Hata)

Gruplar	1/10 Dilüsyon Ortalama EÜ±SH	1/20 Dilüsyon Ortalama EÜ±SH
1/A	58.0±29.3	88.3±43.7
1/B	17.1±15.3	14.9±6.8
1/C	11.6±2.5	18.3±42.6
2	3.8±1.8	5.9±2.0
3	3.0±1.5	5.2±2.6
4	2.9±0.5	6.8±1.9
5	2.4±0.6	4.4±0.5
6	2.1±0.6	4.6±0.5

nun 1/20 olduğu söylenebilir. Gevaudan ve arkadaşları (16) da benzer bir çalışmada BOS'ları 1/10'dan 1/640'a dek dilüe etmişler ve 1/20'de en iyi sonuca ulaştıklarını belirtmişlerdir. Kalish ve arkadaşları (18) PPD antijeni ile yaptıkları çalışmada 1/32, Watt ve arkadaşları (17) BCG antijeni ile, 1/40 dilüsyonda daha iyi sonuç almışlardır.

Araştırmamızda ortalama spesifik IgG düzeyleri ispatlı ve diğer TbM olgularında kontrol gruplarına göre anlamlı ölçüde yüksektir (Tablo 3). Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen bu değerlerin karşılaştırılması yoluyla birbirlerine üstünlükleri saptanabilir, ancak o zaman testin tanısallık faydasını kestirmek olası değildir (19).

BOS'ların 1/20 dilüsyonunda A-60 testinin sensitivitesi % 47, spesifitesi % 96 bulunmuştur. Bu değerler Gevaudan ve arkadaşları (16)'nın, 19'u klinik TbM olgusu olmak üzere toplam 84 hastada yaptıkları benzer çalışmada buldukları % 43 sensitivite ve % 100 spesifite değerlerine yakındır. BOS'ta *M.tuberculosis* üretilen iki hastanın ikisinde de A-60 testinin pozitif olması, kuvvetle olası TbM grubundaki hastaların 4/5'inde pozitif bulunması hasta sayısının azlığından dolayı bir genellemeye olanak vermese de testin duyarlılığının % 43'ten daha yüksek olabileceğini düşündürülebilir.

Tüberküloz insidansının yüksek olduğu ülkelerde yapılan TbM tanısına yönelik serolojik çalışmalarda nispeten düşük

spesifite değerleri bulunurken (2,20,21) tüberkülozun nadir görüldüğü ülkelerde spesifite % 100 olarak bildirilmektedir (16,22,23). Bu da kişilerin daha önceden bu antijenle çapraz reaksiyon gösterebilen diğer mikobakteri, *M.leprae*, *Corynebacterium* veya *Leishmania* infeksiyonları ile karşılaşmış olabileceğini akla getirir (2,14).

Maniar ve arkadaşları (24) ile Watt ve arkadaşları (17) tüberküloz tedavisinin antikor gelişimini baskılayabileceğini ve bazen de fulminan seyreden hastalığın yeterli immün cevaba yol açmadığını, bu nedenle yalnızca negatiflikten kurtulmak için BOS örneklerinin tedavi öncesi alınması gerektiğini ve negatif sonuçların aralıklarla tekrarlanması faydalı olacağını ve sensitivitenin artacağını belirtmektedirler. Çalışmamızdaki BOS örneklerinin tedavi öncesi (tedavinin başladığı günden itibaren üçüncü güne kadar) veya tedavi sonrası alınmış olması, A-60 testinin pozitifliğini etkilemekle beraber istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0.005$). Gevaudan ve arkadaşları (16) A-60 ile yaptıkları

çalışmada tedavi öncesi alınan BOS örneklerinde sensitivitenin % 43'ten % 83'e yükseldiğini görmüşlerdir.

Sensitivite ve spesifite elde edilen sonuçlardan çıkarılan önemli test karakteristikleridir. TbM ile ilgili bir tanı testi için düşük spesifite oldukça "tehlikeli" olduğu halde düşük sensitivite daha kabul edilebilir bir durumdur, çünkü tanı konulamayacağından klinisyen tanıya yönelik çabalarına devam edecektir (2).

ELISA tekniği ile elde edilen spesifite ve sensitivite değerleri TbM'in diğer tanı kriterleri olan tüberkülin deri testi pozitifliği, BOS sitolojisi (% 50'den fazla lenfosit bulunması), BOS glikoz konsantrasyonunun 40 mg/dl'nin altında olması ve özellikle ADB görülmesi ve/veya *M.tuberculosis*'in üretilmesine ait spesifite ve sensitivite değerleri ile kıyaslandığında BOS'ta antikor araştırılmasının TbM tanısında yardımcı olabileceği görülmektedir (Tablo 4).

Ancak bir hastalığın araştırılmasında kullanılan bir yöntem için sensitivite ve spesifite sadece araştırdığımız karakter hasta olanların hepsinde bulunuyorsa ve hasta olmayanların hiçbirinde bulunmuyorsa anlamlıdır (15). Tüberküloz basili için böyle bir olasılık, ancak basilin görüldüğü ya da üretilebildiği durumlarda geçerli olacaktır. Serolojik tanı yöntemleri böyle bir duruma henüz izin vermemektedir. Bir ELISA testinin yararlılığını saptayabilmek için hastalığın tahmini prevalansına dayanılarak hesaplanan prediktif değerler kullanılmalıdır (17). Pozitif prediktif değerler "test poziti-

Tablo 4. TbM Tanısında Kullanılan Metodlarla ELISA Testinin Sensitivite ve Spesifitesinin Karşılaştırılması

Test	Sensitivite	Spesifite
Tüberkülin deri testi	% 64	% 82
BOS sitolojisi (> % 50 lenfosit)	% 73	% 27
BOS glikoz içeriği (< 40 mg/dl)	% 58	% 86
BOS'da ADB görülmesi ve/veya <i>M.tuberculosis</i> üretilmesi	% 10.5	% 10
BOS'ta antijen 60'a karşı oluşan IgG araştırılması (ELISA) 1/20 dilüsyon	% 47	% 96

tifse hastalığın var olma olasılığının ne kadar olduğu", negatif prediktif değerler ise "test negatif ise hastalığın var olmama olasılığının ne kadar olduğu" sorularına yanıt verirler (17). Dolayısıyla TbM prevalansı çok yüksek bir ülkede bir tanı testi için yüksek pozitif prediktif değer, çok yararlı olacağı halde; düşük negatif prediktif değer pek bir anlamı olmayacaktır. Oysa düşük prevalanslı bir ülkede negatif test sonucu, tanıdan uzaklaşmak için çok değerli olmasına rağmen; pozitif test sonucu, TbM tanısı konmasında çok yardımcı olmayacaktır.

Endemik bölgelerde bile tüberkülozun genel popülasyonda prevalansı, ancak % 1 kadardır (15). Bu yüzden spesifitesi ve sensitivitesi, örneğin % 95 olan iyi bir test için bile böyle bir toplumda dahi pozitif prediktif değer, ancak % 16.1 olabilecektir (15). Pozitif prediktif değer yükseltilebilmesi için ya "cut-off" değeri yükseltilerek spesifite yükseltilir; ya yalnızca seçilmiş bir gruba test uygulanarak relatif prevalans değeri ile hesap yapılır (gerçek prevalans "aktüel prevalans" değiştirilemeyeceği için); ya da yüksek sensitiviteli bir test uygulandıktan sonra bu testte pozitif çıkanlara yüksek spesifiteli başka bir test uygulanır ("combination test") (15).

Biz de hastanemize menenjit bulgularıyla başvuran hastalar arasında yaptığımız dört yıllık retrospektif araştırmaya dayanarak TbM'in relatif prevalansının % 21 olduğunu saptadık. Bayes teoremiyle hesaplandığında (15) pozitif prediktif değer % 19, negatif prediktif değer ise % 87 olarak bulunmuştur. Buna göre A-60 testi ile pozitif sonuç elde edildiğinde hastanın gerçekten TbM olma olasılığı % 19 iken bu testle negatif sonuç alındığında TbM tanısından uzaklaşma olasılığı % 87'dir. Araştırmamızda bölgemiz için testin negatif sonuç vermesinin pozitif sonuç vermesinden çok daha (yaklaşık 4 kat) anlamlı olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak, TbM tanısında A-60 ELISA testinin ancak yardımcı bir test olarak kullanılabileceğini ve testin negatif sonuç vermesinin pozitif sonuç vermesinden daha değerli olduğunu söyleyebiliriz.

Kaynaklar

- Molavi A, LeFrock JL. Tuberculous meningitis. *Med Clin North Am* 1985; 69: 315-31.
- Daniel TM. New approaches of the rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 1987; 155: 599-602.
- Salman N. Milier tüberküloz ve tüberküloz menenjit. *Klimik Derg* 1989; 2: 22-4.
- Mathai A, Radhakrishnan VV, Thomas M. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis with a dot enzyme immunoassay to detect antibody in cerebrospinal fluid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 10: 440-3.
- Neelam MW, Avinash KV. Diagnosis of neurotuberculosis. *Indian J Pediatr* 1990; 57: 657-66.
- amuel AM, Kadival GV, Ashtekar MD. Serodiagnostic tests in tuberculosis. *Indian J Tuberc* 1985; 32: 19-28.
- Plouff JF, Silva J, Fekety R, Baird I. CSF lymphocyte transformation in meningitis. *Arch Intern Med* 1979; 139: 191-4.
- Kalish SB, Radin RC, Phair JP, et al. Use of an enzyme-linked immunosorbent assay technique in differential diagnosis of active tuberculosis in humans. *J Infect Dis* 1983; 147: 523-30.
- Sindic CJM, Boucquy D, Van Antwerpen MP, Baelden MC, Latte C, Cocito C. Intrathecal synthesis of anti-mycobacterial antibodies in patients with tuberculous meningitis. An immunoblotting study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 662-6.
- Prabhakar S, Basha A, Bhagyalakshmi G, et al. Blood-brain-barrier and intrathecal immunoglobulin changes in tuberculous meningitis and demyelinating disorders: a preliminary report from a South Indian hospital. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 448-51.
- Tourtellote WW, Staugaitis SM, Walsh MJ, et al. The basis of intra-blood-brain barrier IgG synthesis. *Ann Neurol* 1985; 17: 21-7.
- Cocito C, Vanlinden F. Preparation and properties of antigen 60 from *Mycobacterium bovis*. *Clin Exp Immunol* 1986; 66: 262-8.
- Cocito C, Vonimden F. Subcellular localisation and sedimentation behaviour of antigen 60 from *Mycobacterium bovis* BCG. *Med Microbiol Immunol* 1988; 127: 15-25.
- Cocito C, Baelden MC, Benoit CH. Immunological properties of antigen-60 of BCG. *Scand J Immunol* 1987; 25: 579-85.
- Grange JM, Laszlo A. Serodiagnostic tests for tuberculosis: a need for assesment of their operational predictive accuracy and acceptability. *Bull WHO* 1990; 68: 571-6.
- Gevaudan MJ, Bollet C, Goldstein A, Mallet MN, Micco Ph. The enzyme-linked immunoabsorbent assay method for IgG antibody to antigen-60 in cerebrospinal fluid of patients tuberculous meningitis [abstract]. In: *First International Conference on Pathogenesis of Mycobacterial Infections* (June 27-29, 1990, Stockholm, Sweden) Abstract Book.
- Watt G, Zaraspe G, Bautista S, Laughlin LW. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by using an enzyme-linked immunosorbent assay to detect mycobacterial antigen and antibody in cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 1988; 158: 681-6.
- Kalish SB, Radin RC, Levitz D, et al. The enzyme-linked immunosorbent assay method for IgG antibody to purified protein derivative in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis. *Ann Intern Med* 1983; 99: 630-3.
- Daniel TM, Debanne SM. The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial diseases by enzyme-linked immunosorbent assay. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1137-51.
- Coovadia YM, Dawood A, Ellis ME, Coovadia HM, Daniel TM. Evaluation of adenosine deaminase activity and antibody to *Mycobacterium tuberculosis* antigen 5 in cerebrospinal fluid and the radioactive bromide partition test for the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Arch Dis Child* 1986; 61: 428-35.
- Dole M, Maniar P, Lahiri K, Shah MD. Enzyme-linked immunoassay for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* specific IgG antibody in the cerebrospinal fluid in cases of tuberculous meningitis. *J Trop Pediatr* 1989; 35: 218-20.
- Hernandez R, Munoz O, Guiscafre H. Sensitive enzyme immunoassay for early diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 533-5.
- Kadival GV, Samuel AM, Mazarello TBMS, Chaparas SD. Sensitivity and specificity of enzyme-linked immunosorbent assay in the detection of antigen in tuberculous meningitis cerebrospinal fluids. *J Clin Microbiol* 1986; 23: 901-4.
- Maniar P, Joshi L. ELISA: its evaluation in diagnosis of tuberculous meningitis. *Indian J Pediatr* 1990; 57: 667-72.