

# Tüberküloz Menenjit Hastalarında Beyin Omurilik Sıvısında Elisa ile Antijen 6 ve Antijen 60'a Karşı Antikor Araması ve Sonuçların Kültür ile Karşılaştırılması

Sıla AKHAN (\*), Özdem ANG (\*\*)

## ÖZET

Tüberküloz menenjit kültür dışı tanı yöntemlerine erken tanı ve tedavi için çok ihtiyaç duyulan bir infeksiyon hastalığıdır.

Bizim çalışmamızda Mycobacterium bovis BCG suşundan elde edilmiş olan ve bugün ticari kit şeklinde bulunan antijen 60 ile Daniel tarafından Mycobacterium tuberculosis'in doğal kültüre sekrete ettiği antijen 6 olmak üzere iki antijene karşı tüberküloz menenjit hastalarında beyin omurilik sıvısında antikor arandı ve sonuçlar kültür ile karşılaştırıldı.

Hem antijen 6 hem de antijen 60 için duyarlılık %38, özgüllük %98, pozitif kestirim değeri %95 ve negatif kestirim değeri %61 olarak saptandı. Kültür için ise duyarlılık %4, özgüllük %100, pozitif kestirim değeri %100 ve negatif kestirim değeri %51 olarak bulundu.

Bütün çalışmalarda ve bizim çalışmamızdan da çıkan sonuç kültür dahil hiçbir yöntemin tek başına yeterli olmadığı ancak erken tanıda kullanılan serolojik testlerin klinik, radyolojik verilerle birlikte değerlendirildiğinde sağladığı yararların yadsınamayacağıdır.

Anahtar kelimeler: Tüberküloz menenjit, serolojik tanı, antijen 6, antijen 60, kültür, M.tuberculosis

## SUMMARY

It should be used rapid and reliable diagnostic methods for early identification and treatment of tuberculous meningitis, except culture.

In our study, we detected antibodies against two antigens in cerebrospinal fluids of tuberculous meningitis patients and compared the results with culture. The antigens were antigen 60 which was obtained from Mycobacterium bovis BCG strain as commercial kit and antigen 6 which was send from Daniel for this study and occured in culture media secreted Mycobacterium tuberculosis antigen.

The results were same for both of the antigens. The sensitivity was found 38%, the specificity 98%, positive predictive value 95%, negative predictive value 61%. For culture, the sensitivity was 4%, the specificity 100%, positive predictive value 100%, negative predictive value 51%.

As conclusion, none of the methods were enough alone for diagnosis of tuberculous meningitis including culture. But it couldn't be rejected that the benefit of serological tests for the diagnosis of tuberculous meningitis evaluating with the clinical and radiological parameters.

Key words: Tuberculous meningitis, serological diagnosis, antigen 6, antigen 60, culture, M.tuberculosis

## GİRİŞ

Bir toplumdaki Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tüberkülozu sıklığı o toplumdaki tüberküloz infeksiyonu prevalansı ile paralellik göstermekte, bu nedenle aralarında yurdumuzun da bulunduğu gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır(1,2). Çocuklarda sık olarak primer infeksiyonun bir komplikasyonudur. Erişkinlerde ise diğer organ tüberkülozları ile birlikte veya izole tüberküloz menenjit (TM) olarak ortaya çıkar.

berküloz menenjit (TM) olarak ortaya çıkar.

TM'in olası tanısı beyin omurilik sıvısında (BOS) aside dirençli bakteri (ARB) görülmesiyle ve kesin tanısı kültürde Mycobacterium tuberculosis'in üretilmesiyle konur. Boyama yöntemleriyle tanı çeşitli çalışmalarda %10-40, kültür ile tanı %45-90 arasında bildirilmiştir (3,4). Akciğer dışı tüberkülozun semptomları nonspesifik olabileceğinden tanıyı kolaylaştırabilecek her türlü yardıma ihtiyaç vardır. Bu yüzden TM'in hızlı tanısı için ELISA yöntemiyle antijen ya da antikor aramaya yönelik çalışmalar ön plana çıkmıştır. Fakat bu yöntemlerde henüz bir standardizasyon yoktur(5-10). Kullanılan bütün anti-

(\* ) Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD

(\*\* ) İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Mikrobiyoloji AD

jenler ile benzer duyarlılık sonuçları elde edilmektedir. Fark, yüksek ve düşük tüberküloz prevalansının görüldüğü bölgeler arasında olmaktadır. Özgüllük ise kullanılan antijene bağlıdır. Antijenin saflaştırılması arttıkça geniş serilerde 1'e ulaşan özgüllük değerleri elde etmek mümkün olabilmektedir.

Bu çalışmada 1986 yılında Cocito tarafından *Mycobacterium bovis* BCG suşundan elde edilmiş olan ve bugün ticari kit şeklinde bulunan antijen 60 ile Daniel tarafından amonyum sülfat presipitasyonu iyon-değişim kromatografisi ve ters faz yüksek performanslı likit kromatografisi yoluyla tek bir 29-30kd'luk komponent elde edecek şekilde saflaştırılarak hazırlanmış *M.tuberculosis*'in doğal kültüre sekrete ettiği antijen 6 olmak üzere iki antijen kullanılmıştır(11). Mikroplaklar antijen 6 ile kaplanarak, antijen 60 için ise bu antijen ile kaplı hazır kitler kullanılarak BOS'da bu antijenlere karşı antikor aranmıştır. Bu iki antijenle elde edilen sonuçlar birbirleriyle, kültür ve boyama sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 1991-1992 yıllarında Tüberküloz Bilim Dalı'na Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları ve İç Hastalıkları servislerinde yatmakta olan, klinik olarak TM düşünülmüş ve BOS örneği alındıktan sonra klinik bulguları, BOS'nun biyokimyasal özellikleri ve kranyal BT bulguları değerlendirilerek tüberküloz tedavisi başlanan klinik evrelendirmede Evre 2 ve 3'e giren, 50 hastanın BOS örneği ve Nöroşirurji Anabilim Dalı'nda infeksiyon dışı bir neden ile yatmakta olan kişilerden miyelografi yapılırken alınan 50 kontrol BOS örneği alındı.

100 BOS'da ZN yöntemi ile ARB varlığı araştırıldı. Klinik olarak TM düşünülen 50 BOS örneği BACTEC 12B kültür şişelerine (Becton Dickinson Diagnostic Instruments, Sparks, Md, USA) 0.5 ml ekildi. 12B kültür şişeleri BACTEC 460 radyometrik okuyucu (Becton Dickinson Diagnostic Instruments) ile 6 hafta boyunca okundu. Üreme indeksi olarak >10 değerine ulaşan 12B kültür şişelerinden doğrulamak için ZN ile boyanan bir preparat hazırlandı. Serolo-

jik tetkik için BOS'lar -70°C'da saklandı.

TM'te BOS'daki IgG sınıfı antikorların araştırılmasında ELISA yöntemi ile iki antijen denendi. Birincisi ANDA Biologicals (F 67067 Strasbourg) tarafından A60 Tb Test şeklinde kullanıma sunulmuş mikroELISA sistem araştırma kitleri idi. Sandviç yöntemine dayanan bu ELISA yönteminde solid faz antijen 60 ile kaplıdır. İkincisi ise antijen 6'dır. Bu antijen Thomas Daniel tarafından ekstrakte edilmiş olup çalışma için gönderilmişti. Antijen 6 ile mikroplakları kaplayıp ardından BOS'nda bu antijene karşı antikor olup olmadığı araştırıldı. Her iki antijen de daha önce serum için denemişti. Antijen 60 ve antijen 6 ile çalışırken BOS sulandırılmadan kullanıldı.

## Testin yapılışı

**Antijen 6:** Antijen liyofilize halde iken kılavuzuna uygun olarak distile su ile sulandırıldıktan sonra her kuyucuğa 50ml antijen 6 konuldu ve üzerlerine 25ml %0.1 gluteraldehid eklendi. Bir gece (iki haftaya kadar uzatılabilir) nemli ortamda +4°C'de inkübe edildi. Mikroplaklardaki antijen ve gluteraldehid ters çevrilerek döküldü. Her kuyucuğa taze hazırlanmış %0.1 sığır serum albümini konuldu. Bir saat oda ısısında inkübe edildikten sonra mikroplaklar ters çevrilerek boşaltıldı. Bir kurutma kağıdı üzerine konularak kurutuldu.

Tween-80'den (polioksietilen 20 sorbitan monooleat) 0.5 ml, 1 lt fosfat tamponu (72 ml 0.15 molar  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  21.29g/lt ve 28ml 0.15 molar  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$   $\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{H}_2\text{O}$  20.70g/lt içinde pH 7.2 olacak şekilde) içine eklenerek Tween fosfat tamponu (PBS) hazırlandı. Mikroplaklar beş kez Tween PBS ile yıkandıktan sonra Tween PBS içerisinde 1/4000 oranında sulandırılan %1 sığır serum albüminli konjüge 50ml (keçi anti insan IgG) eklendi. 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. Tween PBS ile beş kez yıkandı.

Substrat solüsyonu, 5mg substrat tableti 5ml substrat tamponu içinde eritilerek hazırlandı. Her kuyucuğa 50ml substrat solüsyonu konuldu. 15-20 dakika oda ısısında inkübe edildi. Reaksiyon sülfürik asit ile durdurulduktan sonra spektrofotometrede absorbans

okundu.

Antijen 60: BOS'ları ANDA Biologicals A-60 Tb Test mikroELISA kullanım kılavuzuna uyularak çukurcuklara 100'er ml dağıtıldı. Negatif ve 1,2,4,8 ve 16 ünitelik pozitif kontroller için iki çukur olacak şekilde 100'er ml konuldu ve bir saat 37°C'de inkübe edildi. Üç kez otomatik olarak yıkandıktan sonra her çukura 100 ml konjüge eklendi ve 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Sürenin sonunda tekrar üç kez yıkandı.

Substrat olarak kullanılan tetra-metil-benzidin 1/9 oranında hidrojen peroksit ile sulandırılarak her çukura 100 ml konuldu ve 37°C'de 15 dakika bekledikten sonra üzerlerine 100 ml sülfürik asit eklenerek reaksiyon durduruldu. 15 dakika içinde spektrofotometre ile 450 nm absorban değerleri okundu.

## BULGULAR

Antijen 60 ve Antijen 6 ile yapılan ELISA testlerinin "cut-off" değerleri kontrol gruplarının test sonuçları +2 standard sapma olacak şekilde ayrı ayrı hesaplandı. Antijen 6 ile 0.149'un, antijen 60 ile ise 0.131'in üzerindeki optik dansite değerleri pozitif, altındaki değerler ise negatif olarak değerlendirildi. Antijen 60 ve antijen 6 ile 50 hastadan 19'ar pozitif sonuç elde edildi. Elde edilen 19 pozitif sonucun 11'i her iki antijen için ortak (Tablo 1).

Kontrol grubunda yanlış pozitif sonuç her iki antijen grubunda birer taneydi. ZN ile boyama sonucunda 100 BOS'un hiçbirinde ARB görülmedi. BACTEC ile yapılan kültürde ise iki BOS'nda M.tuberculosis üredi. Üreme saptanan bu iki BOS hem antijen 6 hem de antijen 60 ile pozitif sonuç veren 11 BOS'nın içinde yer almaktaydı.

Her iki antijen için de duyarlılık 0.38, özgüllük 0.98, doğru tanı 0.68, pozitif kestirim değeri 0.95 ve negatif kestirim değeri 0.61 olarak saptandı. Kültür için ise duyarlılık 0.04, özgüllük 1., doğru tanı 0.52, pozitif kestirim değeri 1. ve negatif kestirim değeri 0.51 olarak saptandı (Tablo 2). Antijen 6 ve antijen 60 ile değerlerin dağılımı Tablo 3 ve Tablo 4'te gös-

terilmiştir.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Tüberküloz menenjit prognoz ve sekel açısından spesifik tedaviye bağlama zamanı ile yakından ilişki-

Tablo 1. ELISA ve kültür ile elde edilen pozitif sonuçlar

	Antijen 6	Antijen 60	Kültür
1			
2			
3			
4	+		
5		+	
6			
7			
8	+	+	
9		+	
10			
11	+		
12			
13	+	+	
14			
15			
16	+		
17			
18			
19	+		
20	+		
21			
22			
23			
24			
25	+		
26	+		
27			
28			
29		+	
30	+	+	+
31	+	+	
32			
33		+	
34			
35	+	+	
36	+	+	
37	+	+	
38			
39			
40			
41		+	
42			
43		+	
44		+	
45		+	
46	+		
47	+	+	
48	+	+	+
49	+	+	
50	+	+	

**Tablo 2. Antijen 6 ve Antijen 60'ın duyarlılık ve özgüllüğü**

%	Antijen 6	Antijen 60	Kültür
Duyarlılık	38	38	4
Özgüllük	98	98	100
Doğru tanı	68	68	52
Pozitif kestirim	95	95	100
Negatif kestirim	61	61	51

lidir. Mikroskopik inceleme ve kültür yöntemleri özellikle akciğer dışı tüberküloz ve çocuklardaki tüberküloz formları için yeterli olmamaktadır. Bu durumlarda immünolojik tanı yöntemlerinin önemli bir rolü olacak gibi gözükmemektedir.

Serolojik teknikler içinde de ELISA BOS'da antimikobakteriyel antikorların aranması için en uygun yöntemdir. Bununla beraber yayınlanmış çalışmalarda önemli farklar gözlenmektedir. BOS'da mikobakteriyel antijenlerin gösterilmesine yönelik çalışmalarda %39-100'e varan duyarlılık ve %96-100 arasında özgüllük bildirilmiştir. BOS'da spesifik antikorların araştırılmasına yönelik çalışmalarda ise %38-100 duyarlılık ve %90-100 özgüllük bildirilmiştir(12-17). Bu belki M.tuberculosis'in karmaşık antijenik bileşimi, kullanılan farklı antijenler, yöntemlerde standardizasyon eksikliği ve tanı kriterlerinin tek tip olmaması ile açıklanabilir.

30'dan fazla mikobakteriyel antijen çapraz immünoelektroforez kullanımında tanımlanmıştır. Bunlardan bir tanesi de antijen 60 kompleksidir. Bu makromoleküler bileşim serbest yağlar, lipopolisakkaridler ve lipoproteinlerden oluşan üç yapı içermektedir. Antijen 60 M.bovis'in sitoplazmasından saflaştırılmıştır. Büyüme fazı sırasında bakterinin sitoplazmasında bulunur. Durağan fazda bakteri duvarında birikir ve daha sonra hücre dışına salınır. Fareye injekte edildiğinde birincil ve ikincil humoral yanıtları ve gecikmiş immün cevabı çok güçlü uyaran bir immünojen dir(18).

Bizim olgu grubumuz pürülan menenjitli hasta içermemekteydi. Bunun nedeni çalışmanın intratekal spesifik antikor yapımını göstermeyi amaçlayan bir çalışma olmaması ve pürülan menenjitin tüberküloz menenjit ayırıcı tanısında önemli bir problem oluşturmamasıdır. İntratekal spesifik IgG yapımını

kanıtlayan çalışmalarda BOS antikor titresi/serum antikor titresi'nin BOS albümin değeri/serum albümin değeri'ne oranının 0.8'in üzerinde olması pozitif olarak kabul edilmektedir(18-20).

TM, akut seyirli bir hastalık olmadığı için hastaneye yatırıldığında hasta genellikle Evre 2 ya da 3'te olmaktadır. Bizim çalışma grubumuz da tedavide gecikmiş ve böylelikle ilerlemiş tüberküloz menenjit olgularını içermekteydi. Klinik ve laboratuvar bulguları ayırıcı tanının zor olabileceği aseptik menenjit olgularını ekarte ettirmiş olduğundan çalışma grubumuz içinde aseptik menenjitli hasta yer almamaktaydı.

Lopes-Cortes ve ark.'nın(18) yaptığı çalışmada antijen 60'a karşı IgM, IgG, IgA antikorları değişik etiyojilerdeki menenjit olgularının BOS'da aranmıştır. Hastaneye ilk başvuru ve takipleri sırasındaki tüberküloz, pürülan, aseptik menenjitli 83 ve MSS enfeksiyonu olmayan 44 hastadan alınan normal BOS'ları çalışmaya alınmıştır. Aseptik ve tüberküloz menenjitli hastaların ayırıcı tanısında, tüberküloz menenjitte IgG ve IgA'nın her ikisinin birlikte pozitifliğinin kriter olarak alınması ile özgüllük %100 ve pozitif kestirim değeri 1'e ulaşmış ancak duyarlılık %37.5 ve negatif kestirim değeri 0.81 olarak bulunmuştur.

Çetinkaya'nın(21) tüberküloz menenjit düşünülen hastalarda antijen 60'a karşı BOS'nda oluşmuş IgG antikorlarını ELISA yöntemiyle aradığı tez çalışmasında %47 duyarlılık ve %96 özgüllük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hem antijen 6 hem de antijen 60 için duyarlılık %38, özgüllük %98, doğru tanı %68, pozitif kestirim değeri %95 ve negatif kestirim değeri %61 olarak saptandı. Kültür için ise duyarlılık %4, özgüllük %100, doğru tanı %52, pozitif kestirim değeri %100 ve negatif kestirim değeri %51 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda kültürde M.tuberculosis üreyen iki hastanın BOS'nda direkt ZN boyama ile ARB görülmedi. Büyük hacimlerde tekrarlanan BOS'nın direkt incelemesi ile ARB aranması hızlı tanı için en çok önerilen yöntemdir. Çok zaman kazandırması ve pozitif sonucun anlamlı olması bunda en büyük etken

dir. Bu şekilde direkt boyama ile pozitif sonuç elde edilmesi çeşitli serilerde %37-87 arasında bildirilmekle beraber, Verdon ve ark'nın(22) 11 yılı kapsayan 48 tüberküloz meninjit olgulu çalışmasında %12.5 bulunmuştur. Bu çalışmada lomber ponksiyon ile alınan ve direkt boyamada negatif sonuç veren dört hastadan ventrikülden BOS örneği alınarak incelenmiş ve ARB görülmüştür. Bu durum ventrikül drenajı ile lomber ponksiyona göre daha fazla miktarda BOS alınabilmesine bağlanmıştır.

BCG aşısı antikor üretimini stimüle etmediğinden eski BCG aşıllı veya pozitif PPD sonucu olan kişilerde ELISA sonucu pozitif ya da negatif yönde etkilenmemektedir. PPD testinin pozitif olması dört durumdan birine işaret eder: [1]tüberkülozun klinik bulgusu olsun veya olmasın, aktif çoğalan M.tuberculosis ile infekte kişiler, [2]tüberkülozun klinik bulgusu olmayan, canlı fakat metabolik olarak dormant M.tuberculosis ile infekte kişiler, [3]canlılığını kaybetmiş M.tuberculosis'i barındıran kişiler, [4]BCG aşısı olmuş veya tüberküloz dışı mikobakterilerin yol açtığı yanlış pozitif sonuç görülen kişiler(23). Tüberküloz olmayan olgularda da ELISA ile pozitif sonuçların görülebilmesi çevrede bulunan mikobakteriyel antijenlere karşı, ki bu antijenler kullanılan ELISA preparasyonlarında da yer alabildiği için normal sağlıklı kişilerde de yanlış pozitif sonuç elde edilebilir. Bizim çalışmamızda infeksiyonu olmayan kontrol grubunda her iki antijenle de birer yanlış pozitif sonuç elde edildi.

Duyarlılık immün yetmezlik olup olmaması ile yakından ilişkilidir. İmmün yetmezliği olmayan hastalarda duyarlılık %60 iken AIDS'li hastalarda bu oran %33'e düşmektedir. Simonney ve ark.'nın(24) aktif tüberküloz olan 50 HIV seronegatif ve 46 HIV seropozitif hastanın serumlarında antijen 60'a karşı IgM ve IgG, anti-LOS, anti-DAT ve anti-PGLTb1 antikorlarını karşılaştıran çalışmasında antijen 60'a (IgM:%17.7, IgG:%28.1) karşı ELISA'nın duyarlılığı LOS (%64.6), DAT (%61.5) ve PGLTb1'e (%54.2) göre istatistik olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Çalışma antijen 60'ın HIV seropozitif hastalardaki sınırlı kullanılabilirliğine karşın üç glikolipid antijenin potansiyalini doğrulamıştır. Bizim çalışmamızdaki hasta grubunun im-

mün yetmezliği olan hasta içermemesine karşın BOS'larında hem antijen 6 hem de antijen 60 ile elde edilen duyarlılık %38'di.

Antijen 60, akciğer tüberkülozu ve akciğer dışı tüberküloz tanısında birçok çalışmada kullanılmıştır. Bunun sebebi antijen 60'ın total mikobakteriyel antijenlerin önemli bir fraksiyonunu temsil etmesi ve immünodominant olmasından kaynaklanmaktadır. Zou ve ark'ı (25) akciğer ve akciğer dışı tüberküloz olan 560 hastada yaptıkları çalışmada kan, plevra mayi ve BOS'nda antijen 60'a karşı IgA, IgG ve IgM antikorları aramışlardır. IgM ve IgG pozitiflikleri primer aktif akciğer tüberkülozu olan hastalarda %80 ve %36, aktif postprimer akciğer tüberkülozu olanlarda 0 ve %41, aktif olmayan akciğer tüberkülozu olanlarda %30 ve %61, akciğer dışı organ tüberkülozu olanlarda %69 ve %86 olarak saptamışlardır. TM'i olan hastaların çoğunda intratekal sentezin kanıtı olarak antijen 60'a karşı IgG antikorları kan ve BOS'nda eş zamanlı bakıldığında BOS'nda daha yüksek miktarda bulunmuştur. Buna karşın kan ve plevra mayi eş zamanlı karşılaştırıldığında antijen 60'a karşı IgA antikorları eşit miktarda saptanmıştır. Bu çalışmada elde edilen duyarlılık %52-91, özgüllük ise %97-100 değerindedir.

Antijen 6, M.tuberculosis'in kültür filtratlarından açık kolon iyon-değişim kromatografisi ile elde edilmiş bir antijenidir. Daha önceden a antijen olarak tanımlanmış olan a2, MPT-59 ve MPB-59 ile antijen 6 ve 85B aynı antijenlerdir. Altı monoklonal antikor sadece M.tuberculosis'e sınırlı olmayan aynı epitop yolu ile bütün hepsi ile reaksiyon verir(11). Antijen 6 ile akciğer tüberkülozu ve akciğer dışı tüberküloz tanısı için geniş serilerde yapılmış çalışmalara rastlanılmamıştır. Bizim çalışmamızda ilk kez antijen 60 ve antijen 6 birlikte uygulanmış ve kültür sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Yüksek özgüllüğü olan bir serolojik test tüberkülozdan şüphelenilen olgularda kültür sonuçlarını beklemeden antitüberküloz tedaviye başlama hakkını vermektedir.

Günümüzde türe özgü nükleik asid problemleri ile kültürde üreyen mikobakterilerin hızlı idantifikasyonu mümkün olmaktadır. Ancak burada bakterinin üremesi için gereken süre değişmemektedir. Polimeraz

zincir reaksiyonu (PZR) ile çeşitli hedef nükleik asid bölgeleri saptanarak DNA amplifikasyonu yoluyla klinik örnekte *M.tuberculosis*'in direkt araştırılması mümkün olabilmektedir. Tonjum ve ark'nın(26), 741 hastadan alınan 960 solunum yolu örneğinde 16S rDNA hedef birim olarak kullandıkları çalışmada aynı örnekler Norveç ve İsveç'te olmak üzere iki ayrı laboratuvarda denenmiştir. 56 örnekte *M.tuberculosis* kültürde üretilmiş ve bunların 49'u(%87.5) PZR ile de saptanabilmiştir. 904 kültür negatif olgunun 897'si(%99) de PZR ile negatif sonuç vermiştir. 7'si(%0.8) ise PZR ile pozitif sonuç vermiştir. Kültür ile karşılaştırıldığında duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değeri birinci laboratuvarda %91.7, %99.6, %92.4 ve %99.4; ikinci laboratuvarda ise %80, %98.7, %76.2 ve %99 bulunmuştur. Güvenilir veriler elde edebilmek için her hastadan iki, üç örneğin test edilmesi ve kuvvetli klinik şüphenin olduğu hastalara uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Tüberküloz meninjit kültür dışı tanı yöntemlerine erken tanı ve tedavi için çok ihtiyaç duyulan bir infeksiyon hastalığıdır. *M.tuberculosis* infeksiyonlarının tanısına yönelik serumda veya BOS'da bakterinin karmaşık yapısı sayesinde çeşitli antijenler kullanılarak antikor aranması ya da çeşitli antikorlar kullanılarak antijen aranması serolojik yöntemlerle özellikle ELISA ile birçok çalışmada denenmiştir. Son yıllarda PZR ile daha yüksek duyarlılık elde edilmektedir. Bütün bu yöntemler kültürün özgüllüğüne (%100) ulaşmamasına karşın oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllük sonuçları elde edilmektedir. Bütün çalışmalarda ortak kanı kültür dahil hiçbir yöntemin tek başına yeterli olmadığı ancak erken tanı için kullanılan serolojik testlerin klinik, radyolojik verilerle birlikte değerlendirildiğinde sağladığı yararların yadsınamayacağıdır.

Bizim çalışmamızda antijen 6'nın ELISA ile serolojik tanı için antijen 60 kadar etkin olduğu, ancak tüberküloz tanısının klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve immünolojik bulguların kombinasyonu ile yapılması gerektiği, hiçbirinin tek başına yeterli ve güvenilir olmadığı sonucu bir kez daha doğrulandı.

## KAYNAKLAR

1. **Ang Ö, Uzun M:** Türkiye'de tüberkülozun son durumu, *Klinik Derg* 1:3-5 (1998)
2. **Öger O:** Tüberküloz epidemiyolojisi ve Türkiye'de tüberküloz durumu *Klinik Derg* 2:42-4 (1989)
3. **Kasimoğlu Ö:** Tüberküloz mikrobiyolojisi *Klinik Derg* 2:3-5 (1989)
4. **Citron DM, Edelstein MAC, Garcia LS, Roberts GD, Thomson RB, Washington II JA:** *Mycobacteria* " EJ Baron, LR Peterson, SM Finegold (eds.): **Diagnostic Microbiology**", p590-633 Mosby, Missouri (1994)
5. **Haas DW, Des Prez RM:** *Mycobacterial Diseases* "GL Mandell, JE Bennett, R Dolin (eds.): **Principles and Practice of Infectious Diseases**" p2213-43, Churchill Livingstone, New York (1995)
6. **Daniel T:** Antibody and antigen detection for the immunodiagnosis of tuberculosis: why not? What more is needed? Where do we stand today? *J Infect Dis* 158:678-80 (1988)
7. **Kiehn TE :** The diagnostic mycobacteriology laboratory of the 1990s *Clin Infect Dis* 17(Suppl 2):S447-54 (1993)
8. **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* 158:681-6 (1988)
9. **Wilkins EGL, Ivanyi J:** Potential value of serology for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis *Lancet* 336:641-4 (1990)
10. **Chandramuki A, Bothamley GH, Brennan PJ, Ivanyi J:** Levels of antibody to defined antigens of *Mycobacterium tuberculosis* in tuberculous meningitis *J Clin Microbiol* 27:821-5 (1989)
11. **Salata RA, Sanson AJ, Malhotra IJ, Wiker HG, Harboe M, Phillips NB, Daniel T:** Purification and characterization of the 30 000 dalton native antigen of *Mycobacterium tuberculosis* and characterization of six monoclonal antibodies reactive with a major epitope of this antigen *J Lab Clin Med* 118:589-98 (1991)
12. **Radhakrishnan VV, Sehgal S, Mathai A:** Correlation between culture of *Mycobacterium tuberculosis* and detection of mycobacterial antigens in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis *J Med Microbiol* 33:223-6 (1990)
13. **Daniel TM, Debanne SM:** The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial diseases by enzyme-linked immunosorbent assay *Am Rev Respir Dis* 135:1137-51 (1987)
14. **Kadival GV, Mazarelo TBMS, Chaparas SD:** Sensitivity and specificity of enzyme-linked immunosorbent assay in the detection of antigen in tuberculous meningitis cerebrospinal fluids *J Clin Microbiol* 23:901-4 (1986)
15. **Chandramuki A, Allen PRJ, Keen M, Ivanyi J:** Detection of mycobacterial antigen and antibodies in the cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis *J Med Microbiol* 20:239-47 (1985)
16. **Hernandez R, Munoz O, Guiscafere H:** Sensitive enz-

yme immunoassay for early diagnosis of tuberculous meningitis *J Clin Microbiol* 20:533-5 (1984)

**17. Balestrino EA, Daniel TM, Latini MDS, Latini OA, Ma Y, Scocozza JB:** Serodiagnosis of pulmonary tuberculosis in Argentina by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) of IgG antibody to *Mycobacterium tuberculosis* antigen 5 and tuberculin purified protein derivative World Health Organization 755-61 (1984)

**18. Lopez-Cortes LF, Nogales-Perez MC, Gomez-Mateos J, Jimenez-Hernandez D, Jimenez-Mejias E, Pachon-Diaz J:** Antibodies to antigen A60 in cerebrospinal fluid from patients with tuberculous meningitis *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13:490-5 (1994)

**19. Wallace JR, Luchi M:** The high mortality rate associated with tuberculous meningitis [letter] *Clin Infect Dis* 20:1429-30 (1995)

**20. Lopez-Cortes LF, Cruz-Ruiz M, Gomez-Mateos J, Jimenez-Hernandez D, Jimenez-Mejias E, Pachon J, Castillo J:** Adenosine deaminase activity in the CSF of patients with aseptic meningitis: utility in the diagnosis of tuberculous meningitis or neurobrucellosis *Clin Infect Dis* 20:525-30 (1995)

**21. Çetinkaya F:** Haydarpaşa Numune Hastanesi Tez Çalışması (1991)

**22. Verdon R, Chevret S, Laissy JP, Wolff M:** Tuberculous meningitis in adults: review of 48 cases *Clin Infect Dis* 22:982-8 (1996)

**23. Nardell EA:** Tuberculosis "E Abrutyn, DA Goldman, WE Scheckler (eds.): **Saunders Infection Control Reference Service**" p195-224, Saunders, Philadelphia (1998)

**24. Simonney N, Molina JM, Molimard M, Oksenhendler E, Lagrange PH:** Comparison of A60 and glycolipid antigens in an ELISA test for tuberculosis *Clin Microbiol Infect* 2:214-22 (1996)

**25. Zou YL, Zhang JD, Chen MH, Shi GQ, Prignot J, Cocito C:** Serological analysis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis with enzyme-linked immunosorbent assays for anti-A60 immunoglobulins *Clin Infect Dis* 19:1084-91 (1994)

**26. Tonjum T, Klintz L, Bergan T, Baann J, Furuberg G, Cristea M, Petrini B, Hoffner S:** Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory samples from patients in Scandinavia by polymerase chain reaction *Clin Microbiol Infect* 2:127-31 (1996)