

Tuberkulozni meningitis u odraslih: rezultati 12-godišnjeg praćenja

**Božana MIKLAUŠIĆ^{1,*}, dr. med.,
specijalizant infektologije**
**Davorka DUŠEK², dr. med., specijalist
infektologije**
**Rok ČIVLJAK^{2,3}, prim., dr. med., specijalist
infektologije i pedijatrijske infektologije**
**Marina OLJAČA PRIBANIĆ², dr. med.,
specijalist infektologije**
**Miljena COPOIS², dr. med.,
specijalizant infektologije**
**Siniša SKOČIBUŠIĆ^{4,5,*}, mr. sc., dr. med.,
specijalist infektologije**
**Ljiljana ŽMAK^{3,6}, dr. sc., dr. med., specijalist
medicinske mikrobiologije s parazitologijom**
**Vera KATALINIĆ-JANKOVIĆ⁶, prim., dr.
med., specijalist medicinske mikrobiologije s
parazitologijom**
**Bruno BARŠIĆ^{2,3}, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektologije**

- ¹) Opća bolnica "Dr. Josip Benčević",
Slavonski Brod
- ²) Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran
Mihaljević", Zagreb
- ³) Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Zagreb
- ⁴) Klinika za infektivne bolesti, Sveučilišna
klinička bolnica Mostar, Mostar, Bosna i
Hercegovina
- ⁵) Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru,
Mostar, Bosna i Hercegovina
- ⁶) Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Odjel za
dijagnostiku tuberkuloze, Zagreb
- ^{*}) BM i SS sudjelovali su u izradi rada tijekom
specijalističkog usavršavanja u Klinici za in-
fektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u
Zagrebu

Ključne riječi

tuberkuloza
meningitis
tuberkulozni meningitis
dijagnoza
liječenje

Znanstveni rad

Uvod. Tuberkulozni meningitis (TBM) jedan je od najtežih oblika bolesti uzrokovane bakterijama kompleksa *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) i značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u odraslih i djece. Unatoč napretku neuroradioloških i mikrobioloških dijagnostičkih metoda, dijagnoza TBM se još uvijek temelji na epidemiološkim i kliničkim podacima te nalazu cerebrospinalnog likvora (CSL).

Cilj. Procijeniti epidemiološke, kliničke, laboratorijske i neuroradiološke značajke odraslih bolesnika s TBM te usporediti značajke bolesnika s etiološki dokazanim i nedokazanim TBM.

Metode. Provedena je retrospektivna analiza podataka odraslih bolesnika liječenih zbog TBM tijekom 12 godina (2000.–2011. godine) u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu. Dijagnoza se temeljila na dijagnostičkim kriterijima dogovorenim u Cape Townu (Južnoafrička Republika) 2009. godine. Statistička analiza obavljena je uz pomoć programskog paketa SAS za statističku obradu podataka, a za provjeru statističke značajnosti razlika korišten je Fisherov egzaktni test i Mann-Whitney test.

Rezultati. U ispitivanje je bilo uključeno 42 bolesnika. Analizirani su podaci o dobi, spolu, komorbiditetu, kliničkoj slici, nalazu CSL, vremenu početka i ishodu liječenja. Bolesnici su svrstani u dvije skupine: njih 25 u kategoriju dokazanih (potvrđena etiološka dijagnoza dokazom *M. tuberculosis* u kulturi), a 17 u kategoriju etiološki nedokazanih (1 vjerojatni i 16 mogućih) TBM. U dvije analizirane skupine nađena je statistički značajna razlika u težini kliničke slike, pozitivnim meningealnim znakovima, pleocitozi te udjelu mononukleara u CSL. Od prvih simptoma do početka odgovarajućeg antimikrobnog liječenja proteklo je 19 (raspon 3–450) dana. Smrtnost je iznosila 36 %, bez statistički značajne razlike između dvije ispitivane skupine.

Zaključak. Uočene su statistički značajne razlike u težini kliničke slike, pozitivnim meningealnim znakovima i nalazu CSL između etiološki dokazanih i nedokazanih TBM. Jedan od mogućih razloga je što na pozitivne kulture i izravni mikroskopski pregled CSL i/ili iskašljaja utječu proširenost bolesti i težina kliničke slike.

Tuberculous meningitis in adults: results from a 12-year retrospective study

Scientific paper

Tuberculous meningitis (TBM) is one of the most severe forms of disease caused by bacteria from the *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) and an important cause of morbidity and mortality in adults and children. Despite advances in diagnostic neuroradiology and microbiology methods, the diagnosis of TBM is still based on epidemiological and clinical data as well as cerebrospinal fluid (CSF) findings.

Aim. To evaluate epidemiological, clinical, laboratory and neuroradiological characteristics of adult patients with TBM and to compare findings between groups of patients with etiological proven and unproven TBM.

Methods. A retrospective analysis of medical records of adult patients treated at "Dr. Fran Mihaljević" University Hospital for Infectious Diseases in Zagreb in the period 2000–2011 was performed. The diagnosis was based on diagnostic criteria for TBM adopted in Cape Town (South African Republic) in 2009. The following data were analyzed: age, sex, comorbidity, clinical characteristics, CSF finding, time of treatment initiation and outcome. The statistical analysis

Key words

tuberculosis
meningitis
tuberculous meningitis
diagnosis
treatment

Primljeno: 2013-04-04

Received: 2013-04-04

Prihvaćeno: 2013-06-30

Accepted: 2013-06-30

was performed by using the SAS software, and statistically significant difference was determined with Fischer's exact test and Mann-Whitney test.

Results. Out of 42 patients, 25 were classified as proven (confirmed etiological diagnosis of MTBC), and 17 as etiologically undetermined (1 probable and 16 possible) TBM cases. All patients were older than 18 years of age, and 26 (62 %) younger than 65 years of age, with no significant differences according to sex. By comparing the proven and unproven groups, we found no statistically significant difference among patients who were in contact or had a history of TB. HIV-infection was not recorded in any of the patients. A statistically significant difference between the two groups was found in the severity of the clinical presentation, positive meningeal signs, pleocytosis and the number of mononuclear cells in the CSF. Neuroradiological methods revealed hydrocephalus in 10 (24 %) patients, tuberculoma in 6 (14 %), brain abscess in 3 (7 %) and vasculitis in 2 (5 %) patients. The average time from the onset of symptoms until the initiation of appropriate antimicrobial therapy was 19 (range 3–450) days. Mortality was 36 %, with no statistically significant difference between the two groups.

Conclusion. Statistically significant differences were observed in the severity of clinical presentation, positive meningeal signs and CSF findings between proven and unproven TBM patients, probably because of the relation between positive microbiological findings with disease distribution, and consequently the severity of clinical presentation. Timely diagnosis and early initiation of appropriate antimicrobial therapy can significantly reduce the morbidity and mortality associated with this difficult and severe illness.

Uvod

Tuberkuloza (TBC) je kronična infektivna bolest uzrokovana bakterijama kompleksa *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tbc*) i jedna od najraširenijih zaraznih bolesti u svijetu još od najranijih vremena [1]. Razlog tome je intenzivniji protok ljudi koji šire zarazu, epidemija HIV/AIDS-a te pojava mikobakterija rezistentnih na antituberkulotike [2, 3]. Većina zaraženih osoba ima latentnu infekciju, a u onih koji razviju bolest najčešći klinički oblik je tuberkuloza pluća; samo u 15–20 % bolesnika dolazi do diseminacije infekcije u druga tkiva i organe. Izvanplućna TBC se često razvija u imunokompromitiranih osoba i male djece, a najčešća sijela su pleura, bubrezi, zglobovi, kosti, limfni čvorovi i središnji živčani sustav. Tuberkuloza središnjeg živčanog sustava podrazumjeva tri kliničke kategorije: tuberkulozni meningitis (TBM), intrakranijski tuberkulom i obliterativni vaskulitis [4, 5]. TBM je rana ili kasna komplikacija primarne infekcije. Unatoč napretku neuroradioloških i mikrobioloških dijagnostičkih metoda, dijagnoza TBM se još uvijek temelji na epidemiološkim i kliničkim podacima te nalazu cerebrospinalnog likvora (CSL) [3, 4, 6]. Nespecifičnost kliničke slike i nedostatak osjetljivih i visoko specifičnih dijagnostičkih metoda često dovodi do kasnog prepoznavanja bolesti, zakašnjelog liječenja i veće smrtnosti.

Cilj ovog rada je bio procijeniti epidemiološke, kliničke, laboratorijske i neuroradiološke značajke odraslih bolesnika s TBM i usporediti značajke bolesnika s etiološki dokazanim i nedokazanim TBM.

Metode

Provedena je retrospektivna analiza podataka odraslih bolesnika liječenih zbog TBM tijekom 12 godina (2000.–2011. godine) u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu. Dijagnoza se temeljila na dijagnostičkim kriterijima dogovorenim u Cape Townu (Južnoafrička Republika) 2009. godine [3]. Prema tim kriterijima bolesnici su podijeljeni u skupinu onih s bakteriološki dokazanim TBM i grupu s meningitisom koji prema laboratorijskim i kliničkim značajkama odgovara tuberkuloznom, ali bez mikrobiološkog dokaza uzročnika, s dvije podskupine: vjerojatnim i mogućim TBM.

U mikrobiološkoj dijagnostici korištene su standardne metode za primarno sterilne uzorke. Svi uzorci su paralelno zasijavani na krute i tekuće podloge i inkubirani kroz šest tjedana. U identifikaciji *M. tbc* korišten je biokemijski niacinski test.

Kod bolesnika su analizirani podaci o dobi, spolu, komorbiditetu, kliničkoj slici, kliničkom stadiju bolesti, nalazu CSL, vremenu početka liječenja i ishodu liječenja. Težina bolesti procijenjena je prema neurološkim simptomima u I. stadij (bez neuroloških ispada i poremećaja svijesti), II. stadij (somniaencija ili promjena ponašanja, nadražaj meninga, manji neurološki ispadi) i III. stadij (konvulzije, poremećaj svijesti do sopora ili kome, teški neurološki ispadi) [7].

Statistička analiza obavljena je pomoću programskog paketa SAS za statističku obradu podataka, a za provjeru

statističke značajnosti razlika korišten je Fisherov egzakt-ni test i Mann-Whitney test.

Rezultati

Ispitivanjem je obuhvaćeno 42 bolesnika koji su zadovoljavali uključne kriterije, od kojih je 25 svrstano u kategoriju dokazanih (potvrđena etiološka dijagnoza dokazom *M. tbc* u kulturi), a 17 u kategoriju etiološki nedokazanih, od kojih 1 vjerojatni i 16 mogućih TBM. U istraživanje su uključeni odrasli bolesnici, stariji od 18 godina i razvrstani prema dobnim skupinama. Od ukupno 42 bolesnika njih 3 (7 %) je bilo u dobi od 18 do 34 godine, 23 (55 %) u dobi od 35 do 65 godina, a 16 (38 %) bolesnika je bilo u dobi iznad 65 godina. Sveukupno 26 (62 %) bolesnika su bili mlađi od 65 godina. Nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti pojedinog spola u promatranim skupinama. Rizični čimbenici za stjecanje TBM su prikazani u Slici 1. Niti jedan bolesnik nije bio zaražen HIV-om.

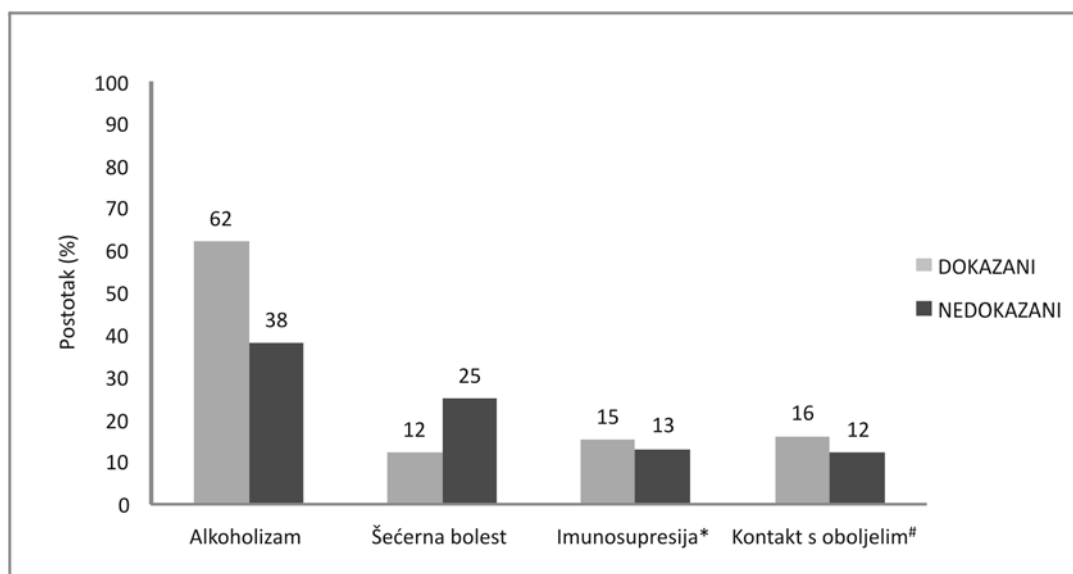
Usporedbom skupine dokazanih i nedokazanih, nije bilo statistički značajne razlike obzirom na ranije preboljelu tuberkulozu ili kontakt s drugom oboljelijom osobom.

Najčešće kliničke manifestacije TBM u oboljelih su bile: febrilitet u 34 (81 %), neurološke manifestacije u početku bolesti u 30 (71 %), glavobolja u 23 (55 %) te mučnina i povraćanje u 15 (36 %) bolesnika (Slika 2). U dvije analizirane skupine bolesnika nađena je statistički značajna razlika u težini kliničke slike obzirom na *Glascow*

Coma Score (GCS) ($p = 0,002$) i pozitivne meningealne znakove kod prijema ($p = 0,001$). U skupini dokazanih TBM prosječna vrijednost GCS iznosila je 9, dok je u skupini nedokazanih iznosila u prosjeku 13. U Tablici 1 prikazani su rezultati analize CSL bolesnika s TBM u obje ispitivane skupine. Neuroradiološke slikovne metode učinjene su u svih hospitaliziranih bolesnika (Tablica 2). U 10 (24 %) bolesnika nađen je hidrocefalus, u 7 (17 %) edem mozga, u 6 (14 %) tuberkulom, u 3 (7 %) apsces mozga i u 2 (5 %) vaskulitis.

Tablica 3 prikazuje podatke o težini i ishodu bolesti. Ukupno je 11 (26 %) bolesnika imalo I. stadij bolesti, 16 (38 %) II. stadij, a 15 (36 %) III. stadij bolesti. U skupini bakteriološki dokazanih meningitisa, 22/25 bolesnika imali su izraženu neurološku simptomatologiju: 13/25 bolesnika imalo je III. klinički stadij bolesti s pojavom konvulzija i/ili težih neuroloških ispada (hemi- ili parapareza), a 9/25 bolesnika imalo je II. klinički stadij bolesti s poremećajima ponašanja i/ili ispadima kranijalnih živaca. Samo 3/25 bolesnika s bakteriološki dokazanim TBM nije imalo neurološki ispad. U skupini bakteriološki nedokazanih TBM, neurološke simptome imalo je 9/17 od čega je 7/17 imalo II., a 2/17 III. klinički stadij bolesti. Od 42 bolesnika uključena u studiju u 18 (43 %) došlo je do napredovanja neuroloških ispada tijekom hospitalizacije.

Od pojave prvih simptoma bolesti do početka odgovarajućeg liječenja antituberkuloticima proteklo je prosječno 19 (raspon 3–450) dana. Smrtnost je u naših boles-

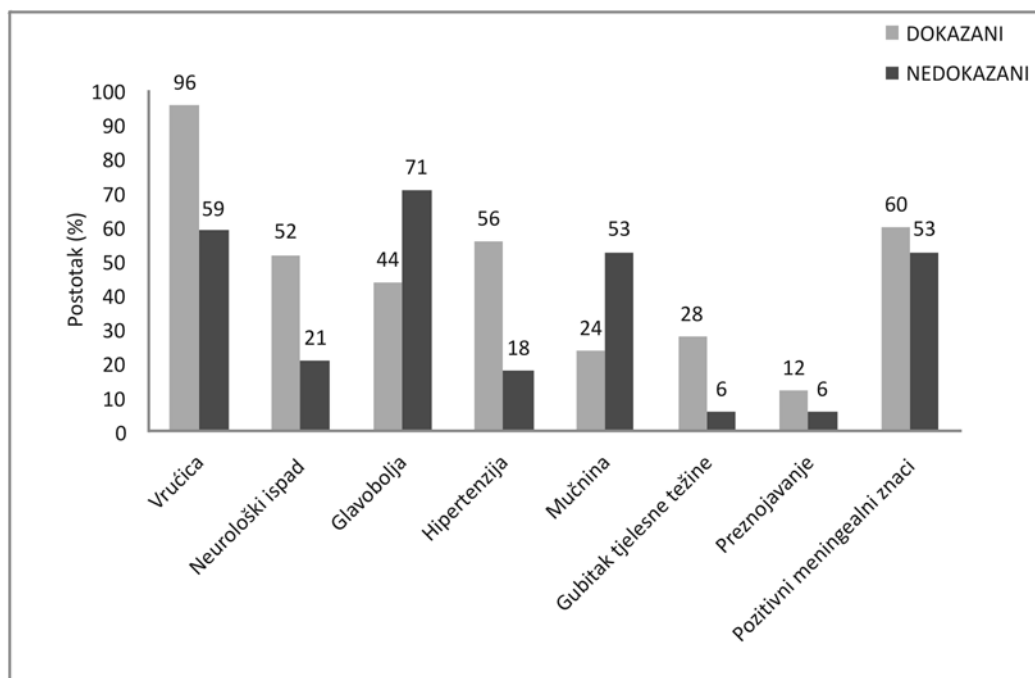


* šest bolesnika je u trenutku obolijevanja bilo na terapiji kortikosteroidima, a tri je imalo malignu bolest / six patients at the time of contracting the disease received corticosteroid therapy, and three had a malignant disease

anamnestički podatak o prethodnom kontaktu s bolesnikom koji je imao tuberkulozu/ history of a previous contact with a patient suffering from tuberculosis

Slika 1. Udio bolesnika s najčešćim rizičnim čimbenicima za stjecanje tuberkuloznog meningitisa

Figure 1. The proportion of patients with the most common risk factors for acquiring tuberculous meningitis



Slika 2. Najčešći simptomi u bolesnika s tuberkuloznim meningitisom

Figure 2. The most frequent symptoms of tuberculous meningitis among studied patients

Tablica 1. Analiza nalaza cerebrospinalnog likvora u bolesnika s etiološki dokazanim i nedokazanim tuberkuloznim meningitisom

Table 1. Cerebrospinal fluid findings among patients with etiologically proven and undetermined tuberculous meningitis

Nalaz cerebrospinalnog likvora/ CSF Finding*	Dokazani/ Proven TBM#	Nedokazani/ Undetermined TBM#	<i>P</i>
Leukociti (broj/mm ³)/ WBC (count/ mm ³)	208	269	0,042
Mononukleari/Mononuclears (%)	62,8	81,5	0,024
Omjer glukoze u likvoru i glukoze u serumu/ Glucose ratio in CSF and serum glucose	0,22	0,35	0,002
Proteini/Proteins (mg/dL)	341,0	276,6	0,546

* vrijednosti u tablici prikazuju srednje vrijednosti / data in the table show mean values

TBM – tuberkulozni meningitis/tuberculous meningitis; u kategoriji dokazanih su oni s mikrobiološki potvrđenom etiološkom dijagnozom, a u kategoriji nedokazanih oni bez mikrobiološkog dokaza *M. tbc* (vjerojatni i mogući) / proven TBM cases are those with microbiologically confirmed etiologic diagnosis, undetermined TBM cases are those without microbiological evidence of *M. tbc* (probable and possible)

nika iznosila 36 %, bez statistički značajne razlike između skupine bolesnika s dokazanim i nedokazanim TBM.

Rasprava

Ovim su istraživanjem prikazane epidemiološke, kliničke, laboratorijske i neuroradiološke značajke odraslih bolesnika s TBM te razlike između skupine bolesnika s etiološki dokazanim i nedokazanim TBM. U dvije analizirane skupine bolesnika nađena je statistički značajna razlika u težini kliničke slike obzirom na GCS ($p = 0,002$), po-

zitivnim meningealnim znakovima ($p = 0,001$), pleocitozi ($p = 0,042$) te udjelu mononukleara u CSL ($p = 0,024$). Ova razlika ukazuje na to da je u bolesnika s dokazanim TBM bolest bila teža, a pleocitoza i zastupljenost mononukleara u CSL manja u odnosu na bolesnike s nedokazanim TBM.

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, incidencija tuberkuloze u Republici Hrvatskoj je srednje visoka, približno 20/100 000 stanovnika, a svega oko 14 % bolesnika ima izvanplućni oblik TBC. U Hrvatskoj od TBC obolijeva veći broj muškaraca u odnosu na žene [8]. Ovo je istraživanje pokazalo podjednaku spolnu distribuciju u bolesnika s TBM.

Tablica 2. Analiza nalaza neuroradioloških slikovnih metoda u bolesnika s tuberkuloznim meningitisom (N = 42)**Table 2.** Neuroradiological findings among patients with etiologically proven and undetermined tuberculous meningitis

Nalaz CT ili MR mozga / Brain CT or MRI findings	Dokazani / Proven TBM [#] (n = 25)	Nedokazani / Undetermined TBM [#] (n = 17)	Ukupno/Total TBM [#] (N = 42)
Hidrocefalus/hydrocephalus	8 (32 %)	2 (12 %)	10 (24 %)
Edem mozga/brain edema	5 (20 %)	2 (12 %)	7 (17 %)
Tuberkulom/tuberculoma	5 (20 %)	1 (6 %)	6 (14 %)
Apsces mozga/brain abscess	3 (12 %)	0	3 (7 %)
Vaskulitis/vasculitis	2 (8 %)	0	2 (5 %)
Ukupno/Total	23 (92 %)	5 (29 %)	28 (67 %)

[#]TBM – tuberkulozni meningitis / tuberculous meningitis; u kategoriji dokazanih su oni s mikrobiološki potvrđenom etiološkom dijagnozom, a u kategoriji nedokazanih oni bez mikrobiološkog dokaza *M. tbc* (vjerojatni i mogući) / proven TBM cases are those with microbiologically confirmed etiologic diagnosis while undetermined TBM cases are those without microbiological evidence of *M. tbc* (probable and possible)

Tablica 3. Analiza bolesnika s tuberkuloznim meningitisom obzirom na klinički stadij i ishod bolesti (N = 42)**Table 3.** Comparisson of patients with tuberculous meningitis regarding clinical presentation and outcome

Klinički stadij bolesti / Clinical stage of disease*	Dokazani / Proven TBM [#] (N = 25)		Nedokazani / Undetermined TBM [#] (N = 17)		Ukupno / Total TBM [#] (N = 42)	
	N (%)	Smrtni ishod / Fatal outcome n (%)	N (%)	Smrtni ishod / Fatal outcome n (%)	N (%)	Smrtni ishod / Fatal outcome n (%)
I. stadij/stage [§]	3 (12)	1 (33)	8 (47)	0	11 (26)	1 (9)
II. stadij/stage [§]	9 (36)	5 (55)	7 (41)	2 (29)	16 (38)	7 (44)
III. stadij/stage [§]	13 (52)	5 (38)	2 (12)	2 (100)	15 (36)	7 (47)
Ukupno/Total[†]	25	11 (44)	17	4 (24)	42	15 (36)

*klinički stadij bolesti je određen prema neurološkim simptomima / clinical stage of disease was determined according to neurological symptoms present

[#]TBM – tuberkulozni meningitis/tuberculous meningitis; u kategoriji dokazanih su oni s mikrobiološki potvrđenom etiološkom dijagnozom, a u kategoriji nedokazanih oni bez mikrobiološkog dokaza *M. tbc* (vjerojatni i mogući) / proven TBM cases are those with microbiologically confirmed etiologic diagnosis while undetermined TBM cases are those without microbiological evidence of *M. tbc* (probable and possible)

[§]p vrijednost I. stadij vs II. stadij vs III. stadij iznosi 0,009; / p value I. stage vs II stage vs III stage is 0.009

[†]p vrijednost dokazani TBM vs nedokazani TBM iznosi 0,207; / p value proven TBM vs undetermined TBM is 0.207

U obje analizirane skupine naših bolesnika značajni čimbenici rizika bili su komorbiditeti: alkoholizam, šećerna bolest, imunosupresija i kontakt s oboljelom osobom. No dok je u bolesnika s mikrobiološki dokazanim TBM bilo više bolesnika s alkoholizmom (62 % : 38 %), imunosupresijom (15 % : 13 %) i onih koji su naveli kontakt s osobom oboljelom od TBC (16 % : 12 %), u bolesnika s nedokazanim TBM je bilo više dijabetičara (12 % : 25 %).

Ovim su istraživanjem bili uključeni samo odrasli bolesnici, u dobi iznad 18 godina. Najviše je oboljelih bilo u dobnoj skupini od 35 do 65 godina (55 %) što je u suprotnosti s rezultatima studije provedene u Turskoj gdje se pokazalo da je najveći broj oboljelih u mlađoj životnoj dobi, do 35. godine života [6, 9, 10]. U potpunosti bi se naši

rezultati mogli usporediti s ovima da je u istraživanje bila uključena i dječja populacija.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su neke značajne razlike između skupine bolesnika s dokazanim i nedokazanim TBM. Bolesnici s bakteriološki dokazanim TBM prosječno su imali niži GCS (GCS 9) u odnosu na bolesnike s nedokazanim TBM (GCS 13) u kojih stanje svijesti uglavnom nije bilo teže poremećeno, predmišljujući da je bolest u skupini bolesnika s dokazanim TBM bila teža. Jedan od mogućih razloga je što su pozitivne kulture i izravni mikroskopski pregledi uzoraka (CSL i/ili iskašljaja) u izravnoj vezi s proširenošću bolesti, odnosno većim brojem uzročnika, a shodno tome i težom kliničkom slikom.

Prema dostupnim podacima iz literature, smrtnost bolesnika s TBM iznosi prosječno 25 % [11]. U našoj je studiji prosječna smrtnost bila nešto viša (36 %), što dovodimo u vezu s kasnije postavljenom dijagnozom TBM. Naime, u trenutku postavljanja dijagnoze 74 % naših bolesnika imalo je teži oblik bolesti (II. ili III. stadij). Težina kliničke slike pri prezentaciji bolesti bila je važan prognostički čimbenik ishoda (Tablica 3) što je u skladu s podacima iz drugih studija [6, 12, 13, 14].

Više od polovice bolesnika imala je radiološki vidljive promjene središnjeg živčanog sustava na CT/MR mozga, a znatno više bolesnici s dokazanim TBM, što pokazuju i rezultati drugih istraživanja [6, 15, 16].

Zaključak

Tuberkulozni meningitis je ozbiljna i teška infektivna bolest s visokom smrtnošću te je od iznimne važnosti pravilno i pravodobno postavljanje dijagnoze kako bi se pravodobno započelo odgovarajuće liječenje antituberkuloticima. Prema rezultatima ovog istraživanja se može zaključiti da je etiološki dokazani TBM bolest koja se prezentira težom kliničkom slikom, znaci meningealnog podražaja se češće registriraju, a u CLS se registrira niži omjer glukoze u likvoru i krvi te nešto niže vrijednosti pleocitoze i manja zastupljenost mononuklearnih stanica. Jedan od mogućih razloga za navedeno jest pretpostavka da na proširenost bolesti i težinu kliničke slike utječe broj *M. tuberculosis* koji se u takvim situacijama češće detektiraju u analiziranim uzorcima. Bilo bi potrebno istražiti utječe li vrijeme trajanja bolesti prije početka odgovarajućeg liječenja na ishod bolesti i dugoročne posljedice.

Literatura

- [1] Jones-Lopez EC, Ellner JJ. Tuberculosis and atypical mycobacterial infections. U: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. Tropical infectious diseases. Principle, pathogens and practice. 3. izd. Edinburgh: Saunders Elsevier, 2011: 228–47.
- [2] Cecchini D, Ambrosioni J, Brezzo C, i sur. Tuberculous meningitis in HIV-infected and non-infected patients: comparison of cerebrospinal fluid findings. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 269–71.
- [3] Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, i sur. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 803–12.
- [4] 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. *British Infection Society. J Infect* 2009; 59: 167–87.
- [5] Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary Tuberculosis; an overview. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1761–8.
- [6] Pehlivanoglu F, Yasar KK, Sengoz G. Tuberculous meningitis in adults: a review of 160 cases. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 169028.
- [7] Beus I, Baršić B. Kronični meningitis. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schoenwald S, ur. *Infektologija*. Zagreb: Profil International, 2006: 254–7.
- [8] Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2012. godinu. 2013: 191–204.
- [9] Sengoz G, Yasar KK, Yildirim F. Evaluation of 121 adult cases of tuberculous meningitis. *Neurosciences* 2008; 13: 402–7.
- [10] Hoşoglu S, Geyik MF, Balik I, i sur. Tuberculous meningitis in adults in Turkey: epidemiology, diagnosis, clinic and laboratory. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 337–43. Erratum in: *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 463.
- [11] Brancusi F, Farrar J, Heemskerck D. Tuberculous meningitis in adults: a review of a decade of developments focusing on prognostic factors for outcome. *Future Microbiol* 2012; 7: 1101–16.
- [12] Erdem H, Aksoy B, Kilic S, i sur. Profiles of biochemical parameters in central nervous system fluid during the therapeutic courses of adult Mycobacterium tuberculosis meningitis. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 710–2.
- [13] Ersöz M, Yildirmak MT, Gedik H, i sur. Tuberculous meningitis: a report of 60 adult cases. *West Indian Med J* 2012; 61: 592–7.
- [14] Sher K, Firdaus, Abbasi A, Bullo N, Kumar S. Stages of tuberculous meningitis: a clinico-radiologic analysis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2013; 23: 405–8.
- [15] Kalita J, Prasad S, Maurya PK, Kumar S, Misra UK. MR angiography in tuberculous meningitis. *Acta Radiol* 2012; 53: 324–9.
- [16] Ranjan P, Kalita J, Misra UK. Serial study of clinical and CT changes in tuberculous meningitis. *Neuroradiology* 2003; 45: 277–82.