

Tüberküloz Menenjit: **Patogenezi ve Tedavide Yeni Ne var?**

Dr Derya KORKMAZ

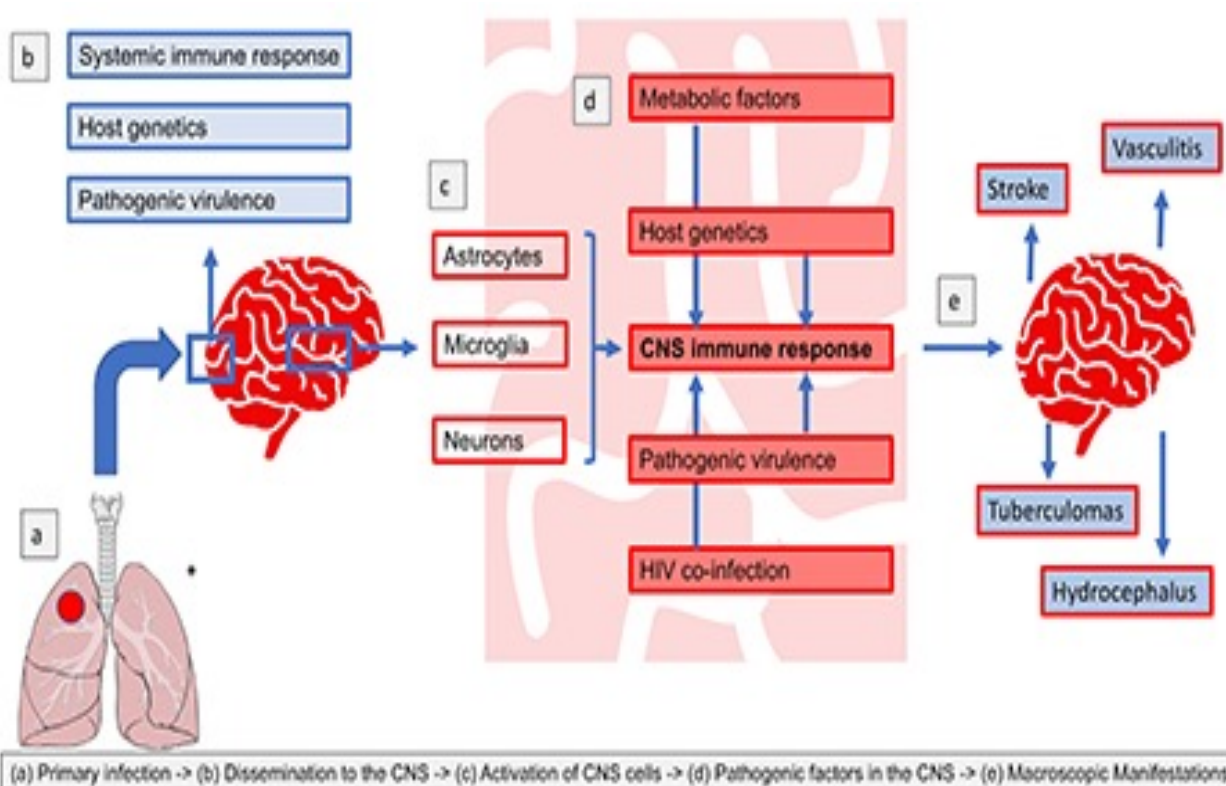
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri
Üniversitesi

Tüberküloz;

- Küresel olarak önemli bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir
- Beyine yayılması, yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla ilişkili tıbbi bir acil durum olan ve akciğer dışı tüberkülozun en şiddetli formu olan tüberküloz menenjit ile sonuçlanır.

Tüberküloz Menenjit gelişimine yatkınlığı arttıran faktörler;

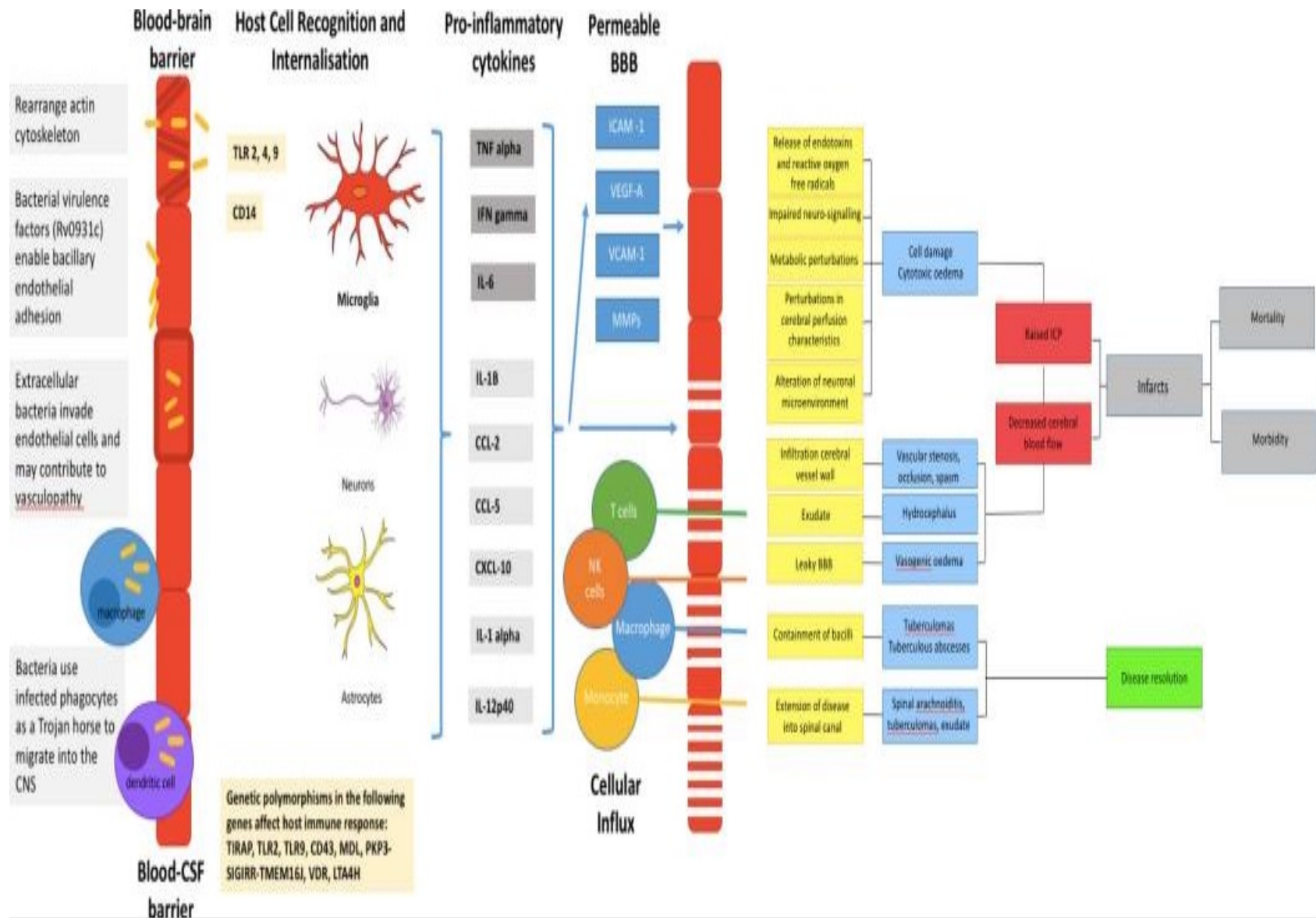
- Yoksulluk
- Kalabalık yaşam
- Düşük eğitim düzeyi
- Malnutrisyon
- Alkolizm
- Madde bağımlılığı
- Diyabetes mellitus
- İmmünsupresif tedavi
- Malignite
- Kafa travması
- HIV enfeksiyonu



* Image attribution: Patrick J. Lynch, medical illustrator JCC BY 2.0 (<https://medliccommons.org/licenses/by/2.0/>), via Wikimedia Commons

Basillerin lenfatik sisteme veya kan dolaşımına göç ettiği çeşitli mekanizmalar;

- Bakteriyel proteinler;
 - **early secretory antigenic target 6kDa (ESAT-6)**
 - **culture filtrate protein 10kDa (CFP-10)**hücre lizisine neden olarak,
 - **heparin binding haemagglutinin adhesion (HBHA)** ise hücre lizisi olmadan epitel boyunca M. Tuberculosis translokasyonuna yardımcı olur.



TB basilleri beyine ulaştığında;

- Sınırlanmış bir bağışık yanıt sayesinde hayatta kalmasına, replikasyonuna ve sessiz tüberküloz lezyonlarının gelişmesine izin verilir.
- Postmortem çalışmalara dayanarak,
 - Rich ve McCordock,
 - TBM'nin bu lezyonlardan birinin, kortikal pianın altında yer alan ve *M.tb* basilini sub-araknoid içine salan **Rich odağının** yırtılmasıyla başlatıldığını öne sürdüler

Donald PR, Schaaf HS, and Schoeman JF, Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: the Rich focus revisited. *J Infect*, 2005

- *Sitokinler*, *M.tb* ile enfeksiyona karşı konak savunmasında KRİTİK bir rol oynamasına rağmen , iltihaplanmaya da aracılık edebilirler.

TNF- α

- koruyucu bir rolü var
- ateşin indüklenmesi
- hipotalamo-adrenal aksın aktivasyonu
- diğer sitokinlerin salınımının tetiklenmesi
- KBB'nin geçirgenliğini ve dolayısıyla diğer immun mediatörlerin SSS'ye akışını artırır

TNF- α seviyeleri;

- BOS lökositozu,
- protein birikimi,
- meningeal enflamasyon,
- basil yükünün kalıcılığı ve
- klinik bozulma

Talidomid gibi **TNF- α antagonistleri??**

Tsenova L, et al., Tumor necrosis factor alpha is a determinant of pathogenesis and disease progression in mycobacterial infection in the central nervous system.

Schoeman JF, et al., Adjunctive thalidomide therapy for childhood tuberculous meningitis: results of a randomized study. *J Child Neurol*, 2004

- IL-6'nin BOS konsantrasyonları bağımsız olarak TBM'nin daha şiddetli sunumuyla ilişkilidir
- Proinflamatuar? Antiinflamatuar?

Simmons CP, et al., Pretreatment intracerebral and peripheral blood immune responses in Vietnamese adults with tuberculous meningitis: diagnostic value and relationship to disease severity and outcome. *J Immunol*, 2006.

Mikroglia;

- TNF- α , IFN- γ ve IL-6
- IL-1 β , CCL2, CCL5 ve CXCL-10 >>> proinflamatuvar sitokinler
- IL-1 α , IL-10, IL-12p40, G-CSF ve GM-CSF

Astrositler;

- sadece orta düzeyde CXCL10

- DAMP'ler (Hasarla İlişkili Moleküler Modeller);
Hasarlı konakçı bağışıklık hücreleri tarafından salınan
- PAMP'ler (Patojen İlişkili Moleküler Modeller); konak hücre reseptörleri tarafından tanınan patojenlerden salınan yan ürünlerdir

- Konak poli(ADP-riboz) polimeraz 1 (PARP1; ARTD1 olarak da bilinir), çeşitli DNA onarımını başlatmak için gerekli olan bir ADP-ribosilatlayıcı enzimdir
- Son çalışmalar, DAMP'lerin salınımını ve aktivasyonunu modüle etme potansiyeli aracılığıyla TBM'nin patogenezinde PARP1'in bir rolü olduğunu öne sürmüştür.
- Bu nedenle PARP1'in konağa yönelik tedavilerin geliştirilmesinde potansiyel yeni bir hedef olabileceğini düşündürmektedir

Review Immune Cell Regulatory Pathways Unexplored as Host-Directed Therapeutic Targets for Mycobacterium tuberculosis: An Opportunity to Apply Precision Medicine Innovations to Infectious Diseases.

Mahon RN, Hafner R

Clin Infect Dis. 2015 Oct 15; 61(Suppl 3):S200-16.

- **Vasküler Endotel Büyüme faktörü (VEGF);** Beynin iskemik durumlarında VEGF, ya mikrovaskülatür geçirgenliği üzerindeki etkisi ya da sonrasında onarıcı anjiyogenez üzerindeki etkisi nedeniyle **patojenik evreye bağlı olarak patolojik veya koruyucu bir role sahiptir.**
- **Hücreler arası ve vasküler yapışma moleküllerinin (ICAM'ler ve VCAM'ler) yanı sıra matriks metalloproteinazların (MMP'ler)** SSS içindeki enflamatuar hücrelerden salınmasının da KBB geçirgenliğini arttırdığı gösterilmiştir .

TBM'de nöroendokrin ilişkili metabolik anormallikler yaygındır.

- Hipofiz bezi, hipofiz sapı ve hipotalamusu çevreleyen interpeduncular fossa, sisterna ambiens ve sisterna pontis gibi bazal yapıları etkileme eğilimidir
- Buradaki eksüdalar, ödeme, perivasküler infiltrasyona ve toplu olarak '**borderzone ensefalit**' olarak bilinen mikrogliyal reaksiyonlara yol açar.

TBM'de nöroendokrin ilişkili metabolik anormallikler yaygındır.

- gonadotropin eksikliği,
- hiperprolaktinemi,
- tirotropin eksikliği,
- kortikotropin eksikliği
- somatotropik hormon eksikliği
- Hiponatremi; **Serebral tuz kaybı ve uygunsuz anti-diüretik hormon sendromu**

- **Glikoz ve metabolik etkileri** de ilgi çekicidir. Ek deksametazonun HIV-1 ile enfekte olmayan TBM'li hastalarda kısa vadeli mortaliteyi azalttığıнын bulunduğu önemli bir çalışmada, başvuru sırasındaki düşük glukoz, kötü prognoz ile ilişkili bulunmuş.

Thwaites GE, et al., Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*, 2004

- BOS glukoz, laktat ve protein seviyeleri kötü prognozla ilişkilendirilmiştir

Simmons CP, et al., Pretreatment intracerebral and peripheral blood immune responses in Vietnamese adults with tuberculous meningitis: diagnostic value and relationship to disease severity and outcome. *J Immunol*, 2006

Bang ND, et al., Clinical presentations, diagnosis, mortality and prognostic markers of tuberculous meningitis in Vietnamese children: a prospective descriptive study. *BMC Infect Dis*, 2016.

- Mason ve ark; ağır seyirli hastaların BOS'unda yaygın olarak gözlenen laktat düzeylerindeki artışın L-formunda olduğunu ve bu nedenle mikrobiyal orijinli olmaktan ziyade yalnızca konakçıdan enfeksiyona bir yanıt olduğunu göstermiştir

Mason S, et al., Cerebrospinal fluid in tuberculous meningitis exhibits only the L-enantiomer of lactic acid. *BMC Infect Dis*, 2016.

Astrositlerde;

>> glikoliz

>> laktik asit üretimi

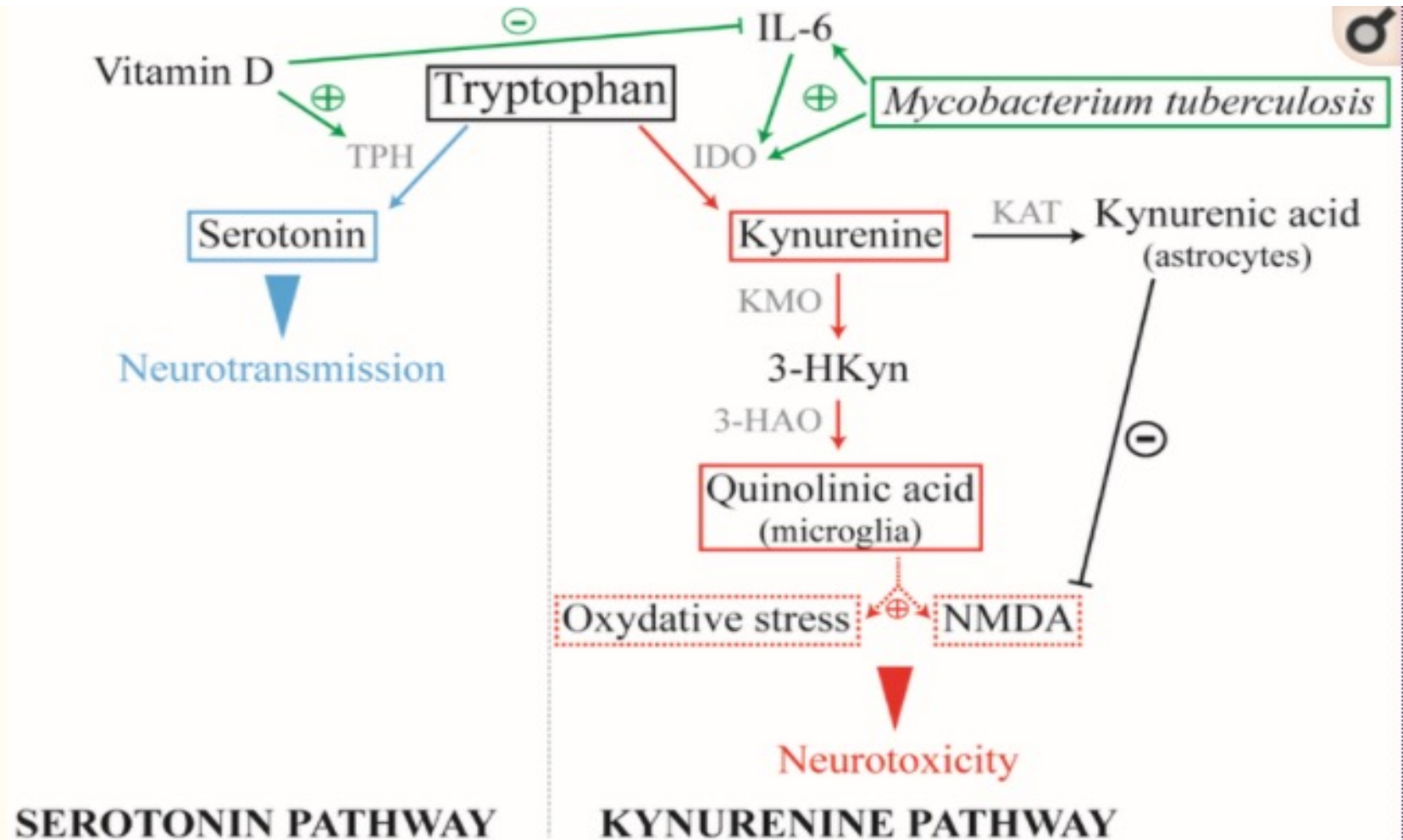
>> oksidatif fosforilasyon

>> yüksek seviyelerde adenosin trifosfat (ATP) üretimi

>> ve istilacı patojenin bozunması için gerekli ROS

>> aktive edilmiş bağışıklık

Triptofan metabolizması



Konakla ilgili genetik faktörler;

- TLR9 gen bölgesindeki tek nükleotid polimorfizmleri
- TIRAP SNP C558T>>makrofajları ve dendritik hücreleri aktive etmek için TLR1, -2, -4 ve -6'dan gelen sinyallere aracılık eden Toll Interleukin 1 reseptör alanı
- 558TT genotipi

Konakla ilgili genetik faktörler;

- **lökotrien A4 hidrolaz geni >> TNF- α** düzenlemesini etkiler
- *M.tb* adezyonu ve proinflamatuvar sitokin indüksiyonunda yer alan bir yüzey glikoproteinini kodlayan **CD43'teki polimorfizmler**, TBM'den sağkalımda azalma ile ilişkilendirilmiştir
- ***Mannoz bağlayıcı protein (MBP)***, opsonin görevi görür, *M.tb*'ye karşı ilk savunma hattında rol oynamasına rağmen , hücre içi patojenin yayılmasını da kolaylaştırabilir

Patojen virölans faktörleri ve patogeneze üzerindeki etkileri;

- Farklı soylar arasında klinik seyir?, soy 2 de hipervirölans ve artmış hastalık riski ??
- Modern soylarda (2, 3 ve 4) gözlemlenen erken proinflatuar yanıt eksikliğinin daha hızlı hastalık ilerlemesi ??
- TBM (n=106) ve PTB'li (n=216) HIV-1 ile enfekte olmayan 322 hastadan alınan *M.tb* suşlarının tam genom dizilimini gerçekleştirdi. Önceki çalışmalardan farklı olarak hastalık fenotipi ve soyu ile hiçbir ilişki yoktu

Kong Y, et al., Association between Mycobacterium tuberculosis Beijing/W lineage strain infection and extrathoracic tuberculosis: Insights from epidemiologic and clinical characterization of the three principal genetic groups of *M. tuberculosis* clinical isolates. *J Clin Microbiol*, 2007

HASTALIĞIN MAKROSKOPİK BELİRTİLERİ

- TBM'nin karakteristik özelliği >> postmortem >> beynin bazal sarnıçlarında ve subaraknoid boşluklarında kalın, jelatinimsi bir inflamatuvar eksüda
- Serebral damarlar eksüda ile kaplanır
- Eksüda BOS'un dolaşımını bloke eder
- Kraniyal sinir felçlerine yol açan lokal kraniyal sinirleri sarar ve sıkıştırır

HASTALIĞIN MAKROSKOPİK BELİRTİLERİ

- Vaskülit
- Hidrosefali
- Tüberkülomlar ve tüberküloz beyin absesi
- Omirilik tüberkülozu

Tedavide yeni neler var

- Mevcut ilaç seçimi ve dozları akciğer tüberkülozu tedavisine dayanmaktadır.
- Bazı ilaçların beyine dağılımı kan-beyin bariyeri nedeniyle sınırlıdır.
- Bu da yetersiz ilaç maruziyetine, beklenilenin altında tedavi yanıtlarına neden olabilir.
- Bazı ilaçların, özellikle rifampisinin dozlarının arttırılması ve kan-beyin bariyerini serbestçe geçen ilaçların kullanılmasıyla klinik sonuçların iyileştirilebileceği varsayılmaktadır.

- Vietnam’da yapılan bir çalışmada;
- 817 yetişkin TM hastası 1:1 oranında randomize edilmiş ve bir grup standart dört ilaçlı anti tüberküloz ilaç rejimini (10 mg/kg/gün rifampisin içeren), diğer grup ise tedavinin ilk iki ayı için yüksek doz rifampisin (15 mg/kg/gün) ve levofloksasin (20mg/kg/gün) içeren yoğun anti tüberküloz tedavi rejimini kullanmış
- yoğun rejimin hayatta kalma ya da başka bir klinik sonuç üzerine bir faydası gösterilmemiş.

Ding J, Thuong NTT, Pham TV, Heemskerk D, Pouplin T, Tran CTH et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intensive Antituberculosis Treatment of Tuberculous Meningitis. Clin Pharmacol Ther. 2020

- yüksek doz rifampisin maruziyeti ile sağkalım arasında ilişki saptanmamış,
- buna karşılık; izoniazid maruziyetinin sağkalım ile ilişkili olduğunu, düşük maruziyetin ölümün öngörüsü olduğu saptanmış.

- Tüberküloz menenjit'li Endonezya'lı yetişkinlerde yürütülen klinik ve farmakolojik çalışmalar,
- artan ilaca maruziyetle hayatta kalmanın arttığını ve sonuçları iyileştirmek için en az 20 mg/kg ve üzeri (35 mg/kg/gün'e kadar) rifampin dozlarının gerekli olabileceğini göstermiştir

Deksametazon

- Aslında kortikosteroidler, TBM'de hem yetişkinlerde hem de çocuklarda kanıtlanmış bir yararı olan yaygın olarak kullanılan tek konakçıya yönelik tedavidir.
- Kortikosteroidler, intraserebral inflamasyonu azaltır, kısa vadede, TBM'den ölümleri azaltır.

Deksametazon

- TBM için bir randomize, plasebo kontrollü deksametazon denemesine katılan 14 yaşından büyük 545 Vietnamlı bireyde, deksametazon, ölüm riskinin azalmasıyla ilişkilendirildi (göreceli risk 0.69, $p=0.01$)
- IL-6, IL-8 ve IL-10'un BOS konsantrasyonları, anti-TB kemoterapisinin başlamasından sonra yavaş yavaş düştü ve TNF-a, deksametazon tedavisinden bağımsız olarak hızla düştü.

Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, *et al.*: Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004

Simmons CP, Thwaites GE, Quyen NT, *et al.*: The clinical benefit of adjunctive dexamethasone in tuberculous meningitis is not associated with measurable attenuation of peripheral or local immune responses. *J Immunol.* 2005

Aspirin

- Serebral enfarktüs TBM vakalarının %25-71'inde görülür.
- **Hiperkoagülopati**
- TBM'de meydana gelen inflamatuvar durum inme patogenezinin katkıda bulunur. **Vaskülit** bağlamında tromboz yaygındır
- TBM'de önemli **trombosit disfonksiyonu** da gösterilmiştir . Bu parametreler önemli ölçüde enfarktüslerle ilişkilidir ve TBM'de **antiplatelet ajanların kullanımını önerir** .

Role of aspirin in tuberculous meningitis: a randomized open label placebo controlled trial

U K Misra ¹, J Kalita, P P Nair

- **Hindistan'daki randomize kontrollü çalışma;** 118 yetişkin TBM hastasında aspirin 150 mg, plaseboyla kıyaslanmış,
- Aspirin, plaseboya kıyasla %19,1'de **felç riskinde** mutlak azalma ve **mortalitede** önemli azalma ile sonuçlandı (%21.7'ye karşı %43.4, p=0.02)

Does adjunctive corticosteroid and aspirin therapy improve the outcome of tuberculous meningitis?

Usha Kant Misra ¹, Jayantee Kalita ¹, Betai Sagar ¹, Sanjeev Kumar Bhoi ¹

- Misra ve ark. Hindistan'da standart anti-TB tedavisine kıyasla 150 mg aspirin eklenmesiyle ölümlerde önemsiz bir azalma göstererek klinik yararı doğrulayamadı.
- Bununla birlikte, aspirin koluna randomize edilen hastaların %25'i (135 hastanın 11'i) 3 ayda tam iyileşme gösterirken, standart tedavi kolundaki %17,1'i (135 hastanın 7'si) gösterdi.

A randomised double blind placebo controlled phase 2 trial of adjunctive aspirin for tuberculous meningitis in HIV-uninfected adults

Nguyen Th Mai ^{1 2}, Nicholas Dobbs ³, Nguyen Hoan Phu ^{1 2}, Romain A Colas ⁴, Le Tp Thao ¹, Nguyen Tt Thuong ¹, Ho Dt Nghia ^{1 2}, Nguyen Hh Hanh ^{1 2}, Nguyen T Hang ¹, A Dorothee Heemskerk ^{1 5}, Jeremy N Day ^{1 6}, Lucy Ly ⁴, Do DA Thu ¹, Laura Merson ⁶, Evelyne Kestelyn ^{1 6}, Marcel Wolbers ¹, Ronald Geskus ^{1 6}, David Summers ³, Nguyen Vv Chau ^{1 2}, Jesmond Dalli ⁴, Guy E Thwaites ^{1 6}

- RCT: çift kör, Plasebo kontrollü
- Yetişkinler, HIV Olmayan, n = 120 Vietnam
- Alt grup analizi, plaseboya (%34) kıyasla 81 mg (%15) ve 1000 mg (%11) aspirin ile enfarktüs ve ölümdede azalma gösterdi; p = 0.06

Talidomid

- TNF- α antagonisti,
- TNF- α ; bir yandan enfeksiyonu kontrol altında tutmak için zorunludur, diğer yandan çok yüksek seviyelerde üretilirse ciddi bir hiperinflamatuvar duruma ve doku hasarına neden olur.

Adjunctive thalidomide therapy of childhood tuberculous meningitis: possible anti-inflammatory role

J F Schoeman ¹, P Springer, A Ravenscroft, P R Donald, L G Bekker, A J van Rensburg, W A Hanekom, P A Haslett, G Kaplan

- Doz artırıcı Pilot çalışma
- Talidomid 6mg/kg, 12mg/kg veya 24mg/kg
- n=15, çocuk
- Evre 2 TBM'li çocuklarda BOS TNF- α 'yı azalttı

Adjunctive thalidomide therapy for childhood tuberculous meningitis: results of a randomized study

Johan F Schoeman ¹, Priscilla Springer, Anita Janse van Rensburg, Sonja Swanevelder, Willem A Hanekom, Patrick A J Haslett, Gilla Kaplan

- 2. ve 3. derece TBM'li çocuklarda yüksek doz talidomid tedavisinin (1 ay boyunca 24 mg/kg/gün) çift kör, randomize bir denemesi, talidomid kolunda yan etkiler (deri döküntüsü, hepatit, nötropeni veya trombositopeni) ve ölümler nedeniyle durdurulmuştur.

İmmünomodülatör tedaviler

- TBM'de inflamasyonu kontrol etmek için potansiyel bir stratejidir.
- anti-TNF- α monoklonal antikorları olan **infliximab ve adalimumab** ve çözünür TNF- α reseptörü **etanerseptinin** rolü
- Otoimmün koşulları tedavi etmek için kullanıldığı yerlerde, gizli tb aktivasyonundan ve SSS'ne yayılımından da sorumlu olabilirler

İmmünomodülatör tedaviler

- İmmün yeniden yapılanma inflamatuvar sendromu (IRIS) dahil olmak üzere paradoksal reaksiyonlar, (HIV) ve tüberküloz (TB) ile ko-enfekte hastalarda yaygındır. Paradoksal reaksiyonlar, özellikle TBM vakalarında veya uzun süreli kortikosteroid kullanımında morbidite ve mortaliteye neden olabilir

İmmünomodülatör tedaviler

- Anakinra, doğal IL-1'in biyolojik aktivitesini bloke eden ve ayrıca TBM'de bir rolü olabilen bir insan **interlökin-1 reseptör antagonistidir**.
- Anakinra, yüksek doz kortikosteroidlerin başarısız olduğu TBM'de yaşamı tehdit eden uzun süreli paradoksal inflamasyon vakasında etkinlik göstermiştir.

Case Reports

> Int J STD AIDS. 2020 Jul;31(8):808-812. doi: 10.1177/0956462420915394.

Anakinra in the treatment of protracted paradoxical inflammatory reactions in HIV-associated tuberculosis in the United Kingdom: a report of two cases

Alexander J Keeley ¹, Vivak Parkash ², Anne Tunbridge ², Julia Greig ², Paul Collini ¹, William McKane ³, Rachel S Tattersall ⁴

Adalimumab treatment may replace or enhance the activity of steroids in steroid-refractory tuberculous meningitis

Ho-Su Lee¹, Yumi Lee, Sang-Oh Lee, Sang-Ho Choi, Yang Soo Kim, Jun Hee Woo, Sung-Han Kim

> Open Forum Infect Dis. 2018 Jan 30;5(2):ofy027. doi: 10.1093/ofid/ofy027. eCollection 2018 Feb.

Adalimumab for Corticosteroid and Infliximab-Resistant Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in the Setting of TB/HIV Coinfection

Nilar Lwin¹, Michael Boyle^{1 2}, Joshua S Davis^{1 2 3}

**40mg SC,
2 haftada bir toplam 3 doz
Klinik iyileşme**

- **40 mg SC,**
- **3 ay boyunca 2 haftada bir**
- **Steroid tedavisine dirençli TBM IRIS'in klinik iyileşmesi**

Infliximab;

Case Reports > Clin Infect Dis. 2008 Nov 15;47(10):e83-5. doi: 10.1086/592695.

Therapeutic use of infliximab in tuberculosis to control severe paradoxical reaction of the brain and lymph nodes

Timothy K Blackmore¹, Laurens Manning, William J Taylor, Robert S Wallis

10mg/kg, aylık aralıklarla üç doz

Case Reports > J Clin Rheumatol. 2012 Jun;18(4):189-91. doi: 10.1097/RHU.0b013e318258b725.

A life-threatening central nervous system-tuberculosis inflammatory reaction nonresponsive to corticosteroids and successfully controlled by infliximab in a young patient with a variant of juvenile idiopathic arthritis

Jaimes-Hernández Jorge¹, Cárdenas Graciela, Aranda-Pereira Pablo, Soto-Hernández José Luis

Deksametazon ve siklofosfamid tedavisine rağmen devam eden klinik bozulma nedeniyle 4 ay sonra verilmiştir ; klinik iyileşme ile sonuçlanmıştır

Jüvenil idiyopatik artritli, infliximab ile tedavi edilen genç erişkin, yaygın TB geliştirdi. İnfliksimumun kesilmesiyle , BOS'ta *M.tb'nin* izolasyonu ile nörolojik bozulma meydana geldi, kortikosteroidlerle iyileşme olmadı. Infliximab'ın yeniden başlatılması nörolojik iyileşmeye yol açtı.

Infliximab therapy in two cases of severe neurotuberculosis paradoxical reaction

James S Molton ¹, Paul J Huggan, Sophia Archuleta

Affiliations + expand

PMID: 25669480 DOI: 10.5694/mja14.00716

- Vaka 1: 10mg/kg, aylık aralıklarla üç doz
- Vaka 2: 5mg/kg, 6 haftalık aralıklarla üç doz
- Deksametazon tedavisine yanıt vermeyen TBM tedavisinin başlatılmasından sonra paradoksal kötüleşme olan iki vaka.
- Her iki durumda da, **infliximab uygulamasının ardından klinik iyileşme meydana geldi.**

Successful Treatment of a Severe Vision–Threatening Paradoxical Tuberculous Reaction with Infliximab: First Pediatric Use

Yara-Natalie Abo¹, Nigel Curtis¹, Coen Butters¹, Thomas H Rozen^{1 2 3}, Ben J Marais^{4 5},
Amanda Gwee^{1 2 3}

- 5 mg/kg, 1, 3 ve 7. haftalarda üç doz
- 7 yaşında TBM'li, deksametazon olmasına rağmen TB tedavisine başlandığında paradoksal kötüleşme (optokiazmatik araknoidit, görme kaybına yol açar)
- İnfliksimab uygulamasını takiben klinik iyileşme meydana geldi.

Siklofosfamid;

- Alkilleyici sitotoksik bir ilaç olan **siklofosfamid**, primer serebral **vaskülit** tedavisinde etkili bir ilaçtır.
- İki vaka raporu, TBM ile ilişkili serebral vaskülitte siklofosfamid kullanımı ile klinik iyileşmeyi tanımlamıştır

Case Reports > Neurology. 2012 Apr 17;78(16):1277-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e318250d84a. Epub 2012 Apr 4.

Cyclophosphamide treatment for unrelenting CNS vasculitis secondary to tuberculous meningitis

A Gonzalez-Duarte , J Higuera-Calleja, F Flores, L Davila-Maldonado, C Cantú-Brito

Affiliations + expand

PMID: 22491870 DOI: 10.1212/WNL.0b013e318250d84a

Cyclophosphamide immunomodulation of TB-associated cerebral vasculitis

Anna Celotti ¹, Fabrizio Vianello ², Andrea Sattin ¹, Giacomo Malipiero ², Roberto Faggin ³, Annamaria Cattelan ¹

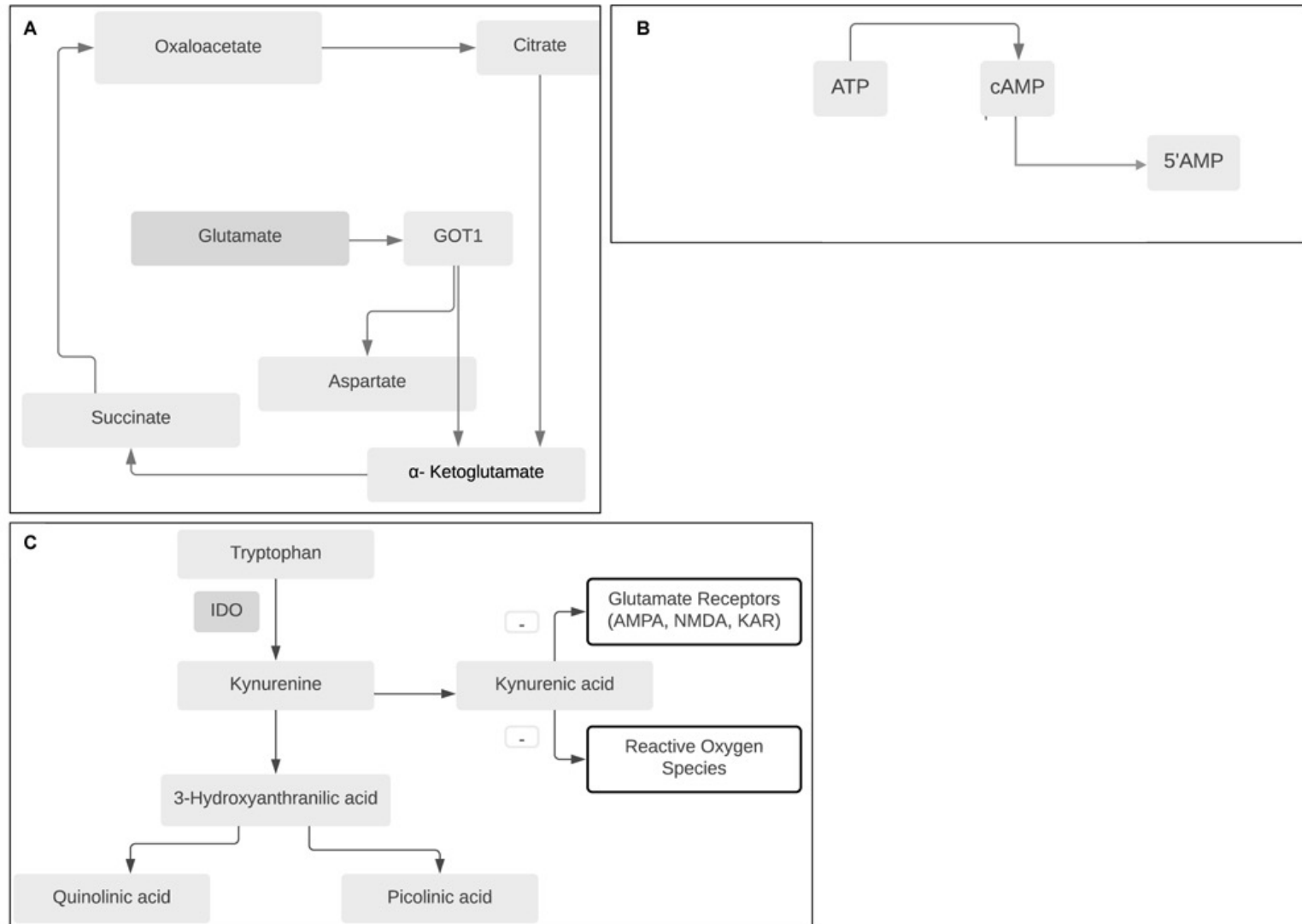
Tedavideki rolü, özellikle güçlü bir immünosupresif ilaç olarak potansiyel olumsuz aktivitesine ilişkin endişeler nedeniyle daha fazla araştırmayı gerektirir

- **750mg/m³, 3 haftada bir >> klinik iyileşme**

TBM gelecekteki tedaviler için potansiyel yollar

- Aşırı glutamat ve nöro-eksitotoksisitenin TBM'de beyin hasarına ve hücre ölümüne katkıda bulunduğu düşünülmektedir.
- Glutamat yıkımını artıran ilaçlar
- Rekombinant glutamik-oksaloasetik transaminaz (GOT1) ya da etkisini taklit eden

Figure 2. Schematic of relevant biochemical pathways which, if targeted with future host directed therapies,...



Davis AG, Donovan J, Bremer M et al. Host Directed Therapies for Tuberculous Meningitis [version 2]. Wellcome Open Res 2021, 5:292 (doi: 10.12688/wellcomeopenres.16474.2)

Glutamat 'kapma' ilaçları

- Glutamat eksitotoksisitesini;
 - NMDA reseptör bağlanmasını module ederek
 - Hücre dışı glutamati azaltarak
-
- Akut felçte, hayvan çalışmaları umut verici olsa da, insanlarda NMDA antagonistlerinin etkinliğini değerlendiren randomize deneyler büyük ölçüde başarısız oldu

Clinical validation of blood/brain glutamate grabbing in acute ischemic stroke

Andrés da Silva-Candal ¹, Amparo Pérez-Díaz ², María Santamaría ¹, Clara Correa-Paz ¹, Manuel Rodríguez-Yáñez ¹, Ana Ardá ³, María Pérez-Mato ¹, Ramón Iglesias-Rey ¹, José Brea ², Jhonny Azuaje ⁴, Eddy Sotelo ⁴, Tomás Sobrino ¹, M Isabel Loza ², José Castillo ¹, Francisco Campos ¹

- Terapötikler, kan glutamat konsantrasyonunu düşürerek ve böylece beyin ve kan arasında daha büyük bir doğal glutamat gradyanına yol açarak glutamat kaynaklı eksitotoksisiteyi azaltmak ve böylece hücre dışı beyin glutamatının kana akışını kolaylaştırmak için tasarlanmıştır
- Randomize bir çalışmada, akut inmele erişkinlerde intravenöz olarak verildiğinde riboflavin (B2), sakatlığın iyileşmesiyle ilişkilendirilmiş (GOT)

Triptofan Yolu İlaç Hedefleri

- TBM'nin gözlemsel bir kohort çalışmasında, hayatta kalmayanlara veya kontrollere kıyasla hayatta kalanlarda düşük BOS triptofan seviyeleri bulundu

Observational Study > Lancet Infect Dis. 2018 May;18(5):526-535.

doi: 10.1016/S1473-3099(18)30053-7. Epub 2018 Feb 3.

Cerebral tryptophan metabolism and outcome of tuberculous meningitis: an observational cohort study

Arjan van Laarhoven¹, Sofiati Dian², Raúl Aguirre-Gamboa³, Julian Avila-Pacheco⁴,
Isis Ricaño-Ponce³, Carolien Ruesen⁵, Jessi Annisa⁶, Valerie A C M Koeken⁵, Lidya Chaidir¹,
Yang Li³, Tri Hanggono Achmad⁷, Leo A B Joosten⁵, Richard A Notebaart⁸, Rovina Ruslami⁹,
Mihai G Netea¹⁰, Marcel M Verbeek¹¹, Bacti Alisjahbana⁶, Vinod Kumar³, Clary B Clish⁴,
A Rizal Ganiem¹², Reinout van Crevel¹³

- Kinürenin yolunun aktivasyonunun ayrıca nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesini şiddetlendirdiği bilinmektedir ve HIV ile ilişkili bunamada tanımlanmıştır

➤ [Ther Adv Neurol Disord.](#) 2013 Nov;6(6):386-97. doi: 10.1177/1756285613494989.

Kynurenines and other novel therapeutic strategies in the treatment of dementia

Zsófia Majláth ¹, János Tajti, László Vécsei

Statin Tedavi Yolları

- HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ('statinler') kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde her yerde kullanılmaktadır, ancak aynı zamanda immünomodülatör, anti-inflamatuar ve anti-oksidatif özelliklere sahip oldukları bilinmektedir.
- Birkaç *in vitro* çalışma, statinlerin mikrogial hücrelerde anti-inflamatuar fonksiyonları güçlendirdiğini, pro-inflamatuar fonksiyonları engellediğini ve nörodejenerasyonda yeralan mekanizmaları engellediğini göstermiştir.

McFarland AJ, Davey AK, McDermott CM, et al.: Differences in statin associated neuroprotection corresponds with either decreased production of IL-1 β or TNF- α in an *in vitro* model of neuroinflammation-induced neurodegeneration. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018

Eikosanoid Modüle Edici İlaçlar

- Eikosanoidler, pro- ve anti-inflamatuvar yanıtları tetikleyen
- TB'da enflamasyonu ve hücre ölümünü modüle eden sinyal molekülleri olarak görev yapan prostaglandinleri, resolvinleri, lipoksinleri ve lökotrienleri içeren **araşidonik asitten türetilmiş lipid araçlarıdır**
- *Eikosanoid seviyelerinde hassas bir denge, M.tb kontrolü ve pro-inflamatuvar sitokinlerin üretiminin düzenlenmesi için çok önemlidir*

Eikosanoid Modüle Edici İlaçlar

- seçici olmayan bir COX inhibitörü olan aspirin
- COX2'nin daha seçici inhibisyonuna sahip yeni nesil NSAID'ler TBM'de aşırı inflamasyonun azalmasına neden olabilir
- Bu ajanları ilaca duyarlı TB için HDT'ler olarak geliştirmek amacıyla sağlıklı gönüllülerde **selekoksib ve etoricoxib'in güvenlik ve bakterisidal aktivitesini değerlendirmek için Faz 1 denemeleri** halen devam etmektedir (NCT02602509; NCT02503839).

Fosfodiesteraz inhibitörleri

- CAMP ve CGMP'yi artırarak antiinflamatuvar etki gösterir
- PDE-4, korteks ve hipokampus içinde eksprese edilir ve hayvan modelleri, PDE-4'ün inhibisyonunun, inflamasyonun patogeneizde rol oynadığı CNS koşullarında faydalı bir rolü olabileceğini düşündürür

Roflumilast, a Type 4 Phosphodiesterase Inhibitor, Shows Promising Adjunctive, Host-Directed Therapeutic Activity in a Mouse Model of Tuberculosis

Mariama C Maiga ¹, Bintou Ahmadou Ahidjo ¹, Mamoudou Maiga ², William R Bishai ³

- Pulmoner TB hayvan modellerinde, PDE-3 (silostazol), PDE-4 (roflumilast) ve PDE-5'in (sildenafil) inhibisyonu, nötrofil infiltrasyonu ve akciğerde bakteriyel klirensi artırmış ve proinflamatuvar sitokinleri azaltmıştır.
- Fosfodiesteraz inhibitörlerinin rolü TBM'de çalışılmamıştır, ancak yukarıdaki özellikler onları TBM'de yardımcı tedavi için ilgi çekici adaylar haline getirmektedir.