

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARI

Merkezi sinir sistemi (MSS) infeksiyonları, ciddi kalıcı sekellere veya ölüme yol açabilmesi nedeniyle, hızlı tanı gerektiren hastalıkların başında gelir. Beyin ve spinal kordonu çevreleyen pia ve araknoid zarın inflamasyonuna menenjit denir. İnflamasyon sonucu araknoid zardaki kılcal damarların bütünlüğünün bozulması ile kan-beyin bariyerinin geçirgenliği artar; sıvı, protein ve lökositlerin beyin omurilik sıvısına (BOS) geçmesi kolaylaşır. Bu arada BOS'a geçen bakteriler, savunma mekanizmasının olmayışından dolayı hızla çoğalır. Sonuç olarak %10-%60 ölümlerle sonuçlanabilecek akut ve ciddi serebral infeksiyon tablosu ortaya çıkar. Menenjitlerin sınıflaması tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Menenjitlerde sınıflama

AKUT MENENJİTLER		KRONİK MENENJİTLER	
Pürülan (Bakteriyel)	Aseptik	Pürülan (Fungal)	Aseptik
Primer: N.meningitidis Sekonder: S.pneumoniae) H.influenzae Grup B Streptokok E.coli L.monocytogenes, v.d.	Viral (Mumps,HSV) L.ichterohaemorrhagiae M.pneumoniae Toxoplasma Plasmodium Beyin abse ve tümörü Vertebra osteomyeliti	C.neoformans C.albicans C.imitis	M.tuberculosis T.pallidum B.melitensis

AKUT BAKTERİYEL MENENJİTLER

Hemen her bakteriyel menenjitli hastada az veya çok beyin parankimide hastalığa iştirak edebilir, ventrikülit gelişebilir. Menenjit, erken tanı ve tedavinin son derece önemli olduğu bir hastalıktır; saatlerin önemi vardır. Uygun antibiyotiklerle hemen başlanacak tedavi ile komplikasyonsuz iyileşme ve ölüm oranının azaltılması mümkündür.

Ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma ve bilinç değişiklikleri olan bir hastada menenjit düşünerek hareket etmek bir zorunluluktur. Tanı lomber ponksiyon (LP) yapılarak alınan BOS'un incelenmesi ile konur. BOS analizi merkezi sinir sistemi (MSS) infeksiyonlarının tanısında, komplikasyonlarında ve sağaltımında önemli rol oynamaktadır. BOS, biyokimyasal ve hücrel değişiklikleri ile subaraknoidal ve yaygın leptomeningeal infeksiyon konusunda bize çok önemli bilgiler verebilir.

Etiyoloji

Menenjit oluşturan etkenler; bakteriler, virüsler, mantarlar, spiroketler, riketsiyalar, protozoa, helmintler ve diğer etkenler olabilir. Akut bakteriyel menenjit olgularının %80-85

kadarından Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis ve Haemophilus influenzae sorumlu olmasına karşın, belli yaşlarda ve bazı durumlarda etkenlerin görülme sıklığının değiştiği unutulmamalıdır. Etkenlerin yaşa göre dağılımı tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Akut Bakteriyel Menenjitte Etkenlerin Yaşa Göre Dağılımı.

0-1 ay	1-3 ay	3 ay-15 yaş	15-50 yaş	>50 yaş
E. coli	H.influenzae tip B	H. influenzae tip B	S. pneumoniae	S. pneumoniae
Grup-B-streptokoklar	E. coli	N.meningitidis	N.meningitidis	N.meningitidis
L. monocytogenes	S. pneumoniae	S. pneumoniae		L.monocytogenes
	N.meningitidis			Gr (-) negatif enterik basiller

Epidemiyoloji

Akut bakteriyel menenjit olguları daha çok sonbahar sonu, kış ve ilkbahar başlangıcında görülürler. Bakteriyel etkenler genellikle solunum yolu ile nazofaringeal kolonizasyon yaparlar. Neisseria genusu içerisinde N.meningitidis ve N.gonorrhoeae dışında normal şartlarda insanlarda hastalık nedeni olmayan saprofit birçok neisseria nazofarinks florasında bulunur. Sart olmamakla birlikte N.meningitidis A grubu epidemilerin çoğundan; B,C,Y grubu ise sporadik olgulardan sorumludur. Meningokok menenjitinin diğer adı “epidemik menenjitdir”. Ancak askeri birlikler ,okul yatakhaneleri ve hapisane gibi toplu yaşanan yerlerde lokal epidemiler çıkabilir. Taşıyıcılar her enfeksiyonda olduğu gibi bu *mikroorganizma* için de bir kaynaktır. Nijerya’da 1950’de 93000 kişinin enfekte olduğunu bildiren büyük bir epidemide 14000 hasta hayatını kaybetmiştir. Bulaş solunum yolundan olur. Bakterilerin ilk yerleşim yeri nazofarinkstir. Bakteriyi alanların büyük bir kısmı aylarca asemptomatik taşıyıcı olarak kalır. Hastanın yakın çevresine ve ilgili doktor ve hemşireye profilaksi uygulamak gerekir. Pnömonokoklar nazofarinksin normal bakteri florasının bir üyesi olarak kabul edilmez, ancak kolonizasyon-taşıyıcılık bebeklik çağında baslar. 2-5 yaşında en yüksek seviyesine ulaşır (%10-20). Pnömoni veya menenjit oluşmasında sorumlu olan pnömonokok susu, hastanın nazofarinksine daha önce kolonize olmuş sustur. Yani bakterinin bir baskısından alınması gerekmez. Taşıyıcıların tedavisi gerekmediği gibi, hastaların izolasyonu veya ilgili sağlık personeli ve refakatçilerine antibiyotik profilaksisi gerekmez. Beyin omurilik sıvısı rinoresi olanlarda, burun kökünü oluşturan kemiklerdeki fraktür, zaman zaman yumuşak doku ile kapanır, beyin omurilik sıvısının (BOS) burundan sızması durur. Ancak kış aylarında üst solunum yolu virus enfeksiyonları bu kanalın tekrar açılmasına ve buradan nazofarinkse

kolonize olmuş pnömokokların kolayca SSS' ne ulaşmasına neden olur. Kronik alkolikler, sigara içenler, immun yetersizliği olanlar, splenektomi olanlar, kompleman defektliler pnömokok enfeksiyonlarına yatkındır.

H.influenzae çocukların nazofarenks mukozasının normal bakteri florasının bir üyesidir. Akut pürülan menenjit etiyolojisinde özellikle çocuklarda önemli rol oynayan H.influenzae tip b taşıyıcılığı ilk 6 aya kadar olan çocuklarda seyrek, 3-5 yaş grubu çocuklarda ise %3-5 civarındadır. Eriskin çağlara doğru taşıyıcılık azalır. Listeria monocytogenes koyun, keçi gibi hayvanlarda enfeksiyona neden olur. Toprak, su, kokusmuş sebze artıklarında bulunur. İnsanların az bir kısmı bu bakteriyi kolonlarında taşır. Vajenlerine L.monocytogenes, E.coli ve S.agalactiae kolonize olmuş gebe kadınlar, doğum esnasında yeni doğan bebekte bu bakterilere bağlı sepsis ve ölü doğuma neden olabilir.

Patoloji ve Patogenez

Bakteriyel menenjit patogenezinde ilk basamağı genellikle; üst solunum yolu mukozasının etken patojen tarafından kolonizasyonu oluşturmaktadır. Meningokok ve pnömokok gibi meningial patojenler toplumda özellikle de aile ve okul ortamlarında yaygın olarak bulunurlar ve nazofaringeal taşıyıcılık haftalar ve aylar içinde tekrarlanır. Üst solunum yollarının viral enfeksiyonları; orofaringeal mukozanın H. Influenzae ve pnömokok gibi patojenik bakteriler tarafından kolonize edilmesini kolaylaştırabilir. Yeni doğanların kolonizasyonu doğum sırasında gerçekleşir. Kolonizasyonu takiben menenjit oluşumuyla sonuçlanan asıl yol, bölgesel müköz membranın invazyonu ve oluşan geçici bakteriyemi ve sonrasında SSS enfeksiyonudur. Bakteriyeminin ortaya çıkması daha çok yetersiz hücresel / hümmoral immünitenin olduğu küçük çocuklar ve anatomik veya fonksiyonel aspleni (Orak hücreli anemi, talasemi, vs) durumlarında daha muhtemeldir ve dolayısıyla bu kişilerde menenjit riski daha yüksektir. Pnömoni özellikle de pnömokokkal pnömoni bakteriyemi yoluyla menenjite yol açabilirken, sinüzit ve otit kranial yapılara komşu olmasından dolayı subaraknoid boşluğa direkt invazyon ile menenjite yol açabilir. Hastaların çok azında bakteriler travma yada cerrahi girişim gibi kafa bütünlüğünün bozulduğu durumlarda direkt olarak da menenjit yapabilir. Beyin omurilik sıvısında kompleman ve antikapsüler antikor düzeyleri düşüktür. Bu opsonizasyon eksikliğinin sonucu olarak kapsüllü meningial mikroorganizmalara karşı BOS' undaki granülositlerin etkinliği düşüktür ve bu da bu mikroorganizmalar bir kez BOS' a ulaştıkları zaman hızla çoğalabilmelerine olanak tanır. Bakteriyel çoğalma ve bakteriyel yıkım ürünlerinin (hücre duvarı fragmanları, lipopolisakkaridler) salınımı subaraknoid boşlukta enflamatuvar yanıtı tetikler, beyin vasküler endotelial hücrelerinden adezyon moleküllerinin salınımına yol açar. Santral Sinir Sistemi'

nin majör defans mekanizmasını hücresele immünite oluşturur. Mantarlar, parazitler, viruslar, M. tuberculosis, Listeria ve T. Gondii gibi hücre içinde yaşayan etkenlerle olan enfeksiyonlarda, hücresele immünite azaldığında bu organizmaların SSS' ne geçmeleri kolaylaşır. Bu etkenlere karşı oluşmuş spesifik antikor titrelerinin yüksek olmasına rağmen, ölümcül hastalıklar ortaya çıkabilir. Sıvısal ve hücresele bağışık yanıtlar birbirleriyle yakından ilişkilidir ve T hücrelerinin aracılık ettiği immün cevabın azlığı, HIV'de olduğu gibi humoral bağışık cevabın azlığı ile birlikte olabilir. Komplemanın birçok fonksiyonları vardır. Buna enfeksiyon etkenlerini lizise ugratma özelliği de dahildir. Kompleman böylece enfeksiyonlara karşı konak savunmasında önemli bir mekanizma olarak hizmet edebilir. Fakat deneysel koşullarda enfekte hücreler üzerinde komplemanın etki göstermesi, nörolojik zararın majör bir nedeni de olabilir. Enfeksiyon ve enflamasyon, sinir sistemi parankiminde sadece lokal zarara değil aynı zamanda beyin ve omurilik içinde intravasküler sıvının transüdayonu ile kapiller bütünlüğün kaybolmasına da neden olur. Bunun sonucunda, bazen ölümcül olabilen bir ödem gelişir. Birçok faktör serebral ödemin gelişmesine neden olur.

Klinik

Bakteriyel menenjitin oluşumuna sebep olan bir takım hazırlayıcı sebepler hemen her zaman mevcuttur; fakat anamnezde her zaman tespit etmek mümkün olmayabilir. Baş ağrısı, ateş, bulantı, kusma, üşüme, titreme şikayetleri %85 oranında bulunur. Bu şikayetlerin başlangıcı hekime başvurmadan 12-24 saat öncesinde başlar. Akut bakteriyel menenjitin belirtileri bakteriyel etiyojiden büyük ölçüde bağımsızdır. Belirtiler; enfeksiyonun yanı sıra artmış kafa içi basıncı ve vaskülit sonucu ortaya çıkar. Ateş, ense sertliği, baş ağrısı, bulantı, kusma, mental durum değişikliği erken dönemde ortaya çıkar. Bu semptomlar enfeksiyonun alıslagelmis bulgularıdır.

Akut pürülan menenjitli hasta hastaneye başvurduğunda konfüzyon, deliryum veya koma içerisinde olabilir. Fokal nörolojik defektler, konvülsiyon, kusma daha geç evrede ortaya çıkar; artmış kafa içi basıncından kaynaklanır. Sıddetli baş ağrısı ve deliryum nedeni ile, muayene sırasında oluşan ağrıdan dolayı, bazı hastaların hareketlerini kontrol etmek zordur. Aksine derin komada olan hastalar ise hareketsiz yatar. Baş ağrısı sıddetli, sürekli, zonklayıcı tarzda, yaygın veya lokalize olabilir. Sıklıkla boyuna veya sırta yayılır. Bulantı, kusma, fotofobi, kafa içi basınç artması (KIBAS) veya serebellar enflamasyona bağlı ortaya çıkar. Ateş hemen her hastada 37.5-40°C'yi bulur. Meninks irritasyon bulguları menenjitte en sık görülen bulgularıdır. Muayene de ilk bakılması gereken meninks irritasyon bulguları ve ense sertliği muayenesidir. Hastanın bası fleksiyona getirildiğinde hasta buna engel olmaya çalışır ve yüzünde ağrı ifadesi belirir. Bunlar meninks enflamasyonu ve KIBAS ile ilgilidir. Hasta

basını geriye atmış, bacaklarını kalça ve diz eklemine karnına doğru bükmiştir (tüfek tetigi pozisyonu, opistotonus). Hastada petesik ve purpurik döküntüler (meningokoksik menenjit, pnömokoksik menenjit, *H.influenzae* menenjiti), ECHO ve adenovirus enfeksiyonları, Henochshönline purpurası, trombositopeni gibi pek çok hastalıkta olabileceği gibi, eğer hasta menenjit hastası ise DIC ve Waterhouse-Friederichsen sendromuna gidisi hatırlatması dolayısıyla ayrı bir öneme sahip olduğu hatırlanmaz ve atlanırsa hastanın kısa süre sonra öldüğü görülecektir. *H.influenzae* menenjitinde de nadir de olsa petesi görülebilir. Akut bakteriyel menenjitte özellikle yüksek ateşle seyreden olgularda herpes labialis saptanabilir.

Akut bakteriyel menenjitli hastanın yaklaşık %40'ında üst solunum yolu enfeksiyonu hikayesi bulunur. Üst solunum yolu enfeksiyonları farenjit, tonsillit şeklinde olabilir, özellikle pnömokok pnömonisi bulunması menenjit oluşumuna predispozisyon oluşturmaktadır. Hastaların %10- 15'inin anamnezinde otitis media bulunur. Paranasal sinüs enfeksiyonları, mastoidit, üriner sistem enfeksiyonları, kavernoöz sinüs trombozu bulunması da menenjit oluşumuna zemin hazırlayabilir. Kafa travmaları ve kafa kemigi kırıklarından sonra da menenjit ihtimali artmaktadır (rinore, otore). Bu hastalarda menenjit tekrarlayıcı olabilir ve çoğunlukla etken *S.pneumoniae*'dir. Bakteriyel menenjitli hastaların %25-75' inde ani ve hızlı bir başlangıç mevcuttur.

H.influenzae menenjitinde daha sık, *N.meningitidis* menenjitinde pek ender subdural steril effüzyon ve serebral venöz trombozis gelişebilir. Çocuklarda konvülsiyonlar sıktır. Meningokok menenjitinde solunum sistemine ait bulgular, pnömokok ve influenza menenjitinden çok daha azdır.

Tablo 3. Çeşitli menenjit tiplerinde BOS bulguları.

	Basınç	Görünüm	Hücre*	Protein**	Glukoz***
Akut bakteriyel menenjit	Artmış	Pürülan, Opelesan	>1000 / ml PNL baskın	Artmış	Azalmış 5-40
TbM	Artmış	Berrak, Ksantokromik	<500/ ml MNL baskın	Artmış	Azalmış 0-30
Mantar menenjiti	Artmış	Berrak, Opelesan	<1000/ ml MNL baskın	Artmış	Azalmış
Viral menenjit	N veya hafifçe artmış	Berrak	0-250 MNL baskın	N veya hafifçe artmış	Normal

* Viral menenjitlerin ve Tüberküloz Menenjiti'nin(TbM) erken döneminde BOS'da PNL'ler çoğunlukta olabilir (PNL: polimorfonükleer lökosit, MNL: mononükleer lökosit)

** Normal BOS proteini 15-45 mg/ dl dir.

***Normal BOS glukozu eşzamanlı olarak bakılan kan glukozunun 2/3'ü kadardır.

Lomber Ponksiyon (Lp) Kontrendikasyonları

- Serebral kitle oluşturan lezyon
- Trombositopeni (50.000' in altı)
- Göz dibi bulgularının KIBAS'ı düşündürmesi
- Koagülasyon bozukluğu
- LP yapılacak deri bölgesinde enflamasyon

Ayırıcı Tanı

Santral sinir sisteminin en sık görülen enfeksiyonu olan pürülan menenjit olgularında tanı zor değildir. Fakat diğer menenjitlerle, beyin ve meninkste lokalize olmuş çeşitli hastalıklarla ve genel enfeksiyon yaptığı halde meningismus tablosu oluşturan diğer enfeksiyonlarla karışabilmektedir. Ayırıcı tanıda viral aseptik menenjit ve ansefalitler, tüberküloz menenjit, fungal menenjitler, amip meningo ensefalitleri, sükaraknoid kanama, intraserebral anevrizma perforasyonu ilk düşünülmesi gereken hastalıklardır. Ayrıca nörosifiliz, Lyme hastalığı, SSS belirtilerinin ağır seyrettiği tifo, infeksiyöz mononükleozis, riketsiya enfeksiyonları akut bakteriyel menenjitleri taklit edebilir. BOS bulguları herhangi bir enfektif menenjiti tutmayan

hastalarda serebral lösemik tutulum, meningial karsinomatozis, glioma sarkoidozis, vaskülit ve infektif endokarditli hastada septik emboli hatırlanması gereken diğer hastalıklardır.

Tedavi

Bakteriyel menenjit acil bir hastalıktır ve menenjit düşünülen hastada tedavi hemen başlanmalıdır. Antibiyotik tedavisine başlamak için mikrobiyolojik ve serolojik testlerin sonuçlanması beklenmemeli ve kullanılacak antibiyotiklerin ilk dozu 30 dakika içinde verilmelidir. Akut bakteriyel menenjit tedavisinde hatırlanması gerekli bazı kurallar:

- Antibiyotikler i.v. yoldan uygulanmalı,
- Bakterisidal ve yan etkisi en az olan antibiyotikler tercih edilmelidir,
- LP yapılamayan veya yapılsa da BOS' un incelenemeyeceği bir sağlık kurumundaki hekim ilk tedavi dozunu verdikten sonra bu işlemin yapılabileceği bir hastaneye hastasını sevk etmeli,
- Akut bakteriyel menenjit olasılığı bulunan hastalar evinde veya poliklinikte tedavi edilmemeli,
- LP yapılabilecek bir hastaneye başvuran hastada BOS' dan boyalı preparat yapıldıktan hemen sonra tedaviye başlanmalıdır,
- Yaşı 2-5 yaş arası olan çocuklarda beta laktamaz üreten *H.influenzae* tip b menenjitinden sorumlu olabileceğinden ampirik tedavide tek basına penicilin G veya ampisillin verilmemeli,
- Altta yatan hastalığı, immun yetersizliği olanlarda, travmatik ve post operatif gelişen menenjitlerde daha geniş antibakteriyel spektrum sağlayacak antibiyotik kombinasyonu düşünülmeli,
- Mümkünse BOS' a iyi geçtiği bilinen antibiyotikler tercih edilmeli.

Hasta hastaneye yatırılarak, dış etken ve uyanlardan uzak tutulur. Damar yolu açılarak kaybedilen sıvı yerine konulmalıdır. Ağızdan beslenemeyen hastalarda damar yolu ile beslenme sağlanmalıdır, idrar retansiyonu olan hastalarda idrar sondası konulmalıdır. Ağız hijyeni önemlidir. Hastalara gerekli sıvı ve elektrolit replasman yapılmalıdır. Kafa içi basıncı artmış olan olgularda mannitol kullanılabilir. DIC olgularında heparin 4-6 saatte bir 50-75 mg.(5.000-7500 Ü) i.v. verilebilir. Ayrıca koagülasyon faktörlerini içeren taze kan transfüzyonu yapılabilir. Ajitasyon ve delirium halinde diazepam 10-20 mg. uygulanabilir. Analjeziklerle kontrol edilemeyen baş ağrısının olması halinde bosaltın LP yapılabilir. Akut bakteriyel menenjit tedavisinde LP yapılamayan bir sağlık kurumunda hastayı sevk etmeden önce ilk gören hekimin intravenöz yoldan 2 gram seftriakson vermesi uygundur. Seftriakson hastane dışında gelişmiş, altta yatan hastalığı olmayan hastaların akut bakteriyel menenjitinde sorumlu olan *S.pneumoniae*, *N.meningitidis* ve *H.influenzae* 'ya etkilidir. Yukarıda adı geçen üç bakteriye *L.monocytogenes* 'i ilave etmek gerekirse seftriaksona ampisilini kombine ederler. Seftriaksonun yarılanma ömrü uzun olduğu için hastaya 12 saat kazandırır. Akut bakteriyel menenjitlerin ampirik tedavisinde seçilebilecek tedavi rejimleri tablo 2' de gösterilmiştir. Üçüncü kusak sefolosporinlerin olmadığı devrede ampisilin+kloromfenikol kombinasyonu uzun yıllar bu amaçla kullanılmıştır. Bu kombinasyon halen alternatif tedavide yer almaktadır.

Bakteriyel menenjitte spesifik etken saptandığında ampirik tedavi degistirilip etkene yönelik tedaviye geçilmelidir. Etkenlere tedavi seçenekleri Tablo 3’de gösterilmiştir. Bakteriyel menenjitte antimikrobiyal tedavi ile ates 3-5 günde düşer. Eger düşmezse menenjit bakteriyel olmayabilir, bakteri uygulanan ilaca duyarlı olmayabilir, lokalize ve drene olmaması enfeksiyon vardır, antibiyotik yeterli dozda ve uygun yoldan verilmemektedir veya ilaca bağlı ates olabilir. Tipik viral menenjitte hastalar genellikle 48-72 saat sonrasında düzelme gösterirler. Tedavisi semptomatiktir. Herpes simplex meningoensefaliti ise ağır seyirlidir, mortalitesi %70 civarındadır. Bu nedenle erken tam ve tedavisi şarttır. Tedavisinde asiklovir 8 saatte bir 10 mg/kg 14-21 gün kullanılmalıdır. Menenjitlerde steroid kullanımının faydalı olduğu belirtilmektedir. Mental durumu bozuk, serebral ödem ve belirgin kafa içi basıncı artışı ile seyreden menenjitlerde steroid mutlaka verilmelidir. Pnömonok menenjitlerinde deksametazon kullanımının mortaliteyi ve isitme kaybını azalttığı bildirilmiştir. Deksametazonun ilk dozu antibiyotikle birlikte veya antibiyotik tedavisinden önce verilmelidir. Ancak deksametazon kullanımı seftriakson ve vankomisin BOS’ a geçisini azaltacağından, steroid verilecekse rifampisin tedaviye kombine edilmelidir. Deksametazon (0.15 mg/kg/doz) i.v. 6 saat ara ile 2-4 gün süreyle verilir.

Tablo 3. ABM tedavi

YAŞ	İLK SEÇENEK	GÜNLÜK DOZ	ALTERNATİF	GÜNLÜK DOZ
0-4 hafta	Ampisilin + Sefotaksim	200 mg/kg IV 150 mg/kg IV	Ampisilin + Gentamisin	200 mg/kg IV 2.5 mg/kg IV
1-3 ay	Ampisilin + Sefotaksim	200 mg/kg IV 200 mg/kg IV	Vankomisin + Sefotaksim	60 mg/kg IV 5 mg/kg IV
3 ay-50 yaş	(Sefotaksim veya Seftriakson) + Ampisilin	200 mg/kg, 8 g IV 100 mg/kg, 4 g IV 200 mg/kg IV, 8 g IV	Meropenem ya da (Sefotaksim + Vankomisin)	40 mg/kg, 3 g IV 200 mg/kg, 8 g IV 60 mg/kg IV, 2 g IV
> 50 yaş	(Sefotaksim veya Seftriakson) + Ampisilin	8 g IV 4 g IV 8 g IV	Meropenem ya da (Sefotaksim + Vankomisin)	3 g IV 8 g IV 2 g IV

Prognoz

Akut bakteriyel menenjitte mortalite oranı, etkenin cinsine, hastanın yaşına, altta yatan hastalığın varlığına ve tedaviye baslama zamanına göre %5-40 arasında degismektedir. Sag kalanlarda ise sekel oranı %30’a kadar çıkabilmektedir. Menenjite bağlı nörolojik sekeller arasında sağırılık, psiko-sosyal gerilik, motor bozukluklar, konuşma ve görme bozuklukları, hidrosefali, epilepsi sayılabilir. Mortalite H. İnfluenzae enfeksiyonlarında % 5-8, meningokok enfeksiyonunda % 10-15, pnömonok menenjitinde % 25 ve psödomonas menenjitinde % 60'dır. Erken tanı ve tedavi ile mortalite azaltılabilir.

Profilaksi

Meningokok ve *H. influenzae menenjitine* karşı kemoproflaksi ve ası ile korunma sağlanabilir. Pnömokok menenjitlerinde kemoproflaksi önerilmez yalnızca asının koruyuculuğu vardır. Pnömokok ve meningokok asıları özel risk grubundakilere önerilirken, *H. influenzae* asısı küçük çocuklara rutin olarak uygulanabilir.

Kemoproflaksi: *H. influenzae* menenjiti olan bir hasta ile temas varsa ve evde dört yaşından küçük çocuk bulunuyorsa yasa bakılmaksızın bütün ev halkına (gebe olanlar hariç) dört gün süreyle günde tek doz olmak üzere 20 mg/ kg (maksimum 600 mg) rifampisin verilmelidir. *N. meningitidis*'in neden olduğu menenjitlerde bulasmanın önlenmesi için 24 saat respiratuvar izolasyon gerekir. Kemoproflaksi ise meningokok menenjitli ile yakın teması olanlara ve ağızdan ağıza solunum yaptıran sağlık personeline uygulanır. Hastanede normal teması olan kişilere, okul arkadaşlarına ve evde veya iş yerinde normal teması olan kişilere proflaksi gerekmez. Proflakside ilk seçenek rifampisindir. Günde 12 saat ara ile 600 mg rifampisin 2 gün kullanılır. Çocuklarda 20 mg/kg/gün 2 gün süreyle verilir. Ayrıca sulfadiazin, tetrasiklin de verilebilir. *H. influenzae* menenjitli ile yakın temasta bulunan tüm olgulara rifampisin 4 gün süreyle verilebilir. *H. influenzae* tip b menenjitinde 4 yaşın altında risk mevcuttur. *H. influenzae*, pnömokok ve meningokoklara karşı ası vardır, % 95 koruyucudur. Orak hücreli anemi, fonksiyonel veya anatomik asplenisi (splenektomi) olanlar, nefrotik sendrom veya kronik renal yetmezlik, immün yetmezlik veya immünsupressif tedavi, HIV enfeksiyonu ve BOS kaçağı var ise pnömokok asısı endikasyonu vardır. Meningokokların A, C, Y ve VV-135 serogruplarını içeren asısı mevcuttur. Fonksiyonel veya anatomik asplenisi olan olgular, kompleman veya properdin eksikliği olanlar ve hastalığın endemik olduğu bölgelere seyahat edecek olanlara önerilir.

VİRAL MEMİNGOENSEFALİTLER

Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda pleositoz (lenfosit hakimiyette) ve protein artımının görüldüğü; rutin inceleme, boyama ve kültürlerde bir nedenin gösterilemediği durumlar aseptik menenjit olarak tanımlanır. Virüsler akut aseptik menenjitin önde gelen etkenlerindedir. Ayrıntılı epidemiyolojik ve mikrobiyolojik araştırmalarda hastalarda %55-70'e varan oranlarda viral etken belirlenebilmektedir. Çeşitli çalışmalarda, viral menenjit ve ensefalit insidansı yılda 10-20/ 100.000 kişi olarak saptanmıştır. Çocuklarda özellikle bir yaş altında, olgu sayısının arttığı görülmektedir. Viral menenjitlerin %80-95'inin etkeni enterovirüs (EV)'lerdir. Herpes Simplex Virüsleri (HSV) tüm aseptik menenjit vakalarının %0.5-3 'ünün etkenidir. Herpes Simpleks Virus 1 ve 2, insanlarda merkezi sinir sisteminde çeşitli infeksiyonlara sebep olabilen viruslardır. Hem primer hem de tekrarlayan herpesvirus

infeksiyonları MSS de infeksiyon ve hastalığa yol açabilir. Bütün herpes simpleks ensefaliti gelişen hastalarının yarısı primer infeksiyonu, yarısı ise tekrarlayan infeksiyonu olan hastalardır. Herpes simplex ensefaliti 6 aydan büyük çocuklar ve erişkinlerde akut sporadik ölümcül ensefalitlerin en sık sebebidir. HSV bütün ensefalit vakalarının % 2-19'unu oluştururken, bütün nekrotizan ensefalit vakalarının % 20-75 ini oluşturur. Çoğunluğuna HSV-1 sebep olmaktadır. HSV tip 1 merkezi sinir sistemi infeksiyonları, tedavisiz kaldıklarında genellikle ölümlü sonuçlanan ensefalit olarak seyrederken; HSV tip 2 menenjitli sağlıklı bireylerde kendiliğinden iyileşebilmektedir. Primer Varicella Zoster Virüs (VZV) infeksiyonunda nörolojik tutulum genellikle ensefalit olarak görülür. Herpes zosterli hastalarda da menenjit gelişebilmektedir. Sitomegalovirüs (CMV) özellikle immun yetmezliği olanlarda bir mononükleoz sendromu eşliğinde aseptik menenjite yol açabilir. Viral menenjitlerin erken tanısı ve tedavisi morbidite ve mortalite oranlarında düşmeye neden olmaktadır. Viral etkenlerin tanısı, gereksiz antibiyotik veya antiviral kullanımını, invaziv ve pahalı ek testlerin yapılmasını önleyerek ve hastanede kalış süresini azaltarak ek yarar sağlamakta; epidemiyolojik bilgiler toplanabilmekte; koruyucu tedavi edici çalışmalar yapılabilmektedir. Viral menenjitlerin laboratuvar tanısında antijen saptayan yöntemler, moleküler yöntemler, izolasyon ve serolojik yöntemler uygulanmaktadır. Santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonu tanısında virüs antijenleri saptayan yöntemlerinin heterojenite göstermeleri ve çapraz reaksiyona açık olmaları bu yöntemlerin olumsuz yönleridir. BOS'da antikör düzeyleri araştırılırken; enterovirüslerin yaygın serotiplerinin olması IgM düzeylerinin güvenilirliğini kısıtlamaktadır. HSV'e bağlı aseptik menenjitlerde ise Ig düzeylerinin ölçümü primer-sekonder infeksiyon ve santral-periferel sinir sistemi infeksiyonlarının ayrımını yapamamaktadır. Moleküler yöntemlerin gelişmesinden sonra viral etkenlerin belirlenmesinde duyarlılık ve özgüllük artmıştır. BOS'ta Herpesvirüs-DNA ve Enterovirüs-RNA saptanmasında standart laboratuvar testi olarak uygulanmaktadır.

HSV hem nöronları hem de glial hücreleri invaze ederek ve replike olarak beyin parenkiminde, özellikle temporal lobda nekrotizan ensefalit ve dissemine hemorajik nekroz yapar. Merkezi sinir sisteminde Herpes simplex virus infeksiyonları, yenidoğan döneminde (<1 ay) neonatal herpes olarak ortaya çıkabildiği gibi daha büyük çocuklar ve erişkinlerde hem hayatı tehdit eden herpes simplex ensefalitine hem de klinik olarak daha hafif seyreden selim aseptik menenjitlere sebep olabilir. HSV ayrıca miyelit ve/veya radikülitle birlikte olabilen tekrarlayan aseptik menenjit etkeni olabilir. Tekrarlayan HSV menenjitleri Mollaret menenjiti adı verilen farklı bir grupta ele alınır. Mollaret menenjiti terimi şimdi "idiyopatik tekrarlayan menenjitler" için kullanılmaktadır.

İmmün sistemi normal olan erişkinlerde Herpes Simpleks Ensefalitleri vakalarının % 90'ından fazlası HSV-1 infeksiyonu ile oluşurken, geri kalan kısmı HSV-2 ile oluşmaktadır. HSV-2 ensefalit vakaları genellikle reaktivasyondan daha fazla primer infeksiyon ile ortaya çıkmaktadır. Primer infeksiyon ve reaktivasyonu takiben HSV nin MSS ne ulaşması ve ensefalite sebep olması tam olarak anlaşılammıştır. Birkaç olasılıktan biri, trigeminal gangliyonda reaktive olmuş virus herpes labialis oluşturmak üzere yüze ve dudaklara gitmek yerine tentoriyal sinirler yoluyla ön ve orta kranyal çukura ulaşabilir. Primer infeksiyonlarda ise virus olfaktör bulbus aracılığı ile olfaktör yolları kullanarak orbitofrontal ve medial temporal loblara ulaşabilir. Ensefalite sebep olan HSV infeksiyonlarının çoğu fokal bir ensefalopati gösterir. Herpes simpleks ensefaliti akut inflamasyon, konjesyon, ve/veya hemoraji ile sonuçlanır, dominant olarak temporal lobları etkiler, genellikle erişkinlerde asimetrik, yeni doğanlarda ise diffüz bir görüntü sergiler. Çok yakın limbik bölgeler de infekte olabilir. Temporal lobları çevreleyen meninkslerde konjesyon görülebilir. Büyük çocuklar ve erişkinlerde herpes simpleks ensefalitleri genellikle primer fokal ensefalit olarak görülür. Ateş, bilinç değişikliği, davranış bozukluğu, mental durum bozukluğu ve lokalize nörolojik bulgularla seyredir. Hastalık tipik olarak temporal loba lokalizedir. Herpes simpleks ensefaliti için patognomonik hiçbir belirti olmasa da bile diğer infeksiyon etkenlerinin yokluğunda değişen seviyelerde bilinç bulanıklığı, ateş, anormal BOS bulguları ve fokal nörolojik bulguların varlığı Herpes simpleks ensefalitini düşündürmelidir. Antiviral tedaviye rağmen mortalite % 19'dur ve nörolojik sekel oranı ise % 62'dir. Elektroensefalografik testler oldukça duyarlı sonuçlar vermektedir. Yayınlarda çocuk HSE olgularının % 65-100'ünde ilk EEG'de lokalize edici bulguların olduğu bildirilmektedir (3,33). Hastalığın erken dönemlerinde elektrik aktivitedeki anormallikler sadece tek tarafta temporal lobda gözlenirken, 7-10. günlerde kontrolateral temporal lob da tutulmaktadır. Genellikle yaygın yada fokal yavaş dalga aktivitesi, lokal sivri dalgalar rapor edilmektedir. Bilgisayarlı tomografi ve MRG, HSE tanısında en çok yararlanan invaziv olmayan görüntüleme yöntemleridir. Hastalığın erken dönemlerinde BT bulguları normal olabilir. İlk günlerde çekilen MRG, BT ile kıyaslandığında daha duyarlıdır, ancak bazı vakalarda normal bulunabilir. Herpes simpleks ensefaliti özellikle temporal loblarda, insula ve frontal lobun orbital bölgelerde nekrotik, hemorajik lezyonlar ile kendini göstermektedir. Herpes simpleks ensefalitinde kullanılması önerilen doz 12 yaş altında 60 mg/kg/gün, 12 yaş ve üzerinde ise 30 mg/kg/gün olarak, 3 dozda, intravenöz yolla en az 14-21 gündür. Asiklovir tedavisinin mümkün olan en kısa sürede başlanması tedavinin başarısını belirleyen en önemli etkindir.

TÜBERKÜLÖZ MENENJİT

Tüberküloz menenjit (TM) toplumda tüberkülozun yaygınlığına paralel olarak genellikle primer infeksiyonun komplikasyonu olarak geliştiğinden en sık 0–4 yaş arasında görülür (HIV olguları hariç). Erişkinlerde ise en sık 15–25 yaşları arasında görülür. Tüberkülozlu hastaların %2'sinde TM gelişmektedir. TM genellikle primer infeksiyonda oluşan bakteriyeminin bir komplikasyonu olarak submeningeal bir odakta oluşur. Ancak kazeöz bir odakta subaraknoid boşluğa yayılma ile de gelişebilir. Patolojik tablo hastanın yaşı, infeksiyonun ciddiyeti, hastanın immunitesi, hastalık süresi gibi birçok faktöre bağlıdır. TM sadece menenjit değil, sıklıkla meningoensefalit olarak görülmektedir. TM'de oluşan meningoensefalit özellikle beyin bazalini tutar ve konveks kısım fazla etkilenmez. Daha çok kronik vakalarda fibröz doku kranial sinirleri kaplayabilir. Damar endotel nekrozuna yatkınlık olduğundan tromboz ve doku infarktüsleri gözlenebilir. Vasküler değişiklikler diffüzdür, venleri olduğu gibi büyük, orta ve küçük arterleri de tutabilir. Bazal ganglion ve ponsa giren damarlar sık tutulan damarlardır. Orta serebral arter dallarının tutulumu hemipareziye neden olabilir.

KLİNİK

TM için düşük sosyoekonomik yapı, malnütrisyon, immünite bozukluklarıyla giden immunsupressif ya da kronik hastalıklar, uyuşturucu kullanımı, HIV infeksiyonu, 0-5 yaş arasında ya da 60 yaş üstünde olma risk etmenleri olarak kabul edilir.

TM oldukça hafif şekillerden, ölüme kadar gidebilen değişik klinik şekillerde ortaya çıkabilir. Bütün tüberküloz şekilleri arasında, santral sinir sistemi tüberkülozu en ağır klinik tabloya sahiptir. TM'de belirtiler genellikle 2–3 hafta ara ile başlar. Ancak hastaların %50'sinde klinik bulgular 2 haftadan kısa bir sürede şekillenmiş olabilir. Bazen hastalığın başlangıcı 3 güne kadar inebileceği gibi 6–9 aya kadar da uzayabilir. Hastalık tablosunun ilerlemesiyle beraber hastalarda baş ağrısı, ateş, bulantı ve kusmalar, kranial sinir paralizileri, bilinç değişiklikleri, nöbetler ve koma gözlenebilir. Konvülsiyonlar hastalığın her evresinde gözlenebilir. Hastalarda ense sertliği, meninks irritasyon bulguları görülür. TM'de beyin bazalı tutulduğundan en sık da buna uygun klinik tablo şekillenir. Kranial sinirlerde tutulum sıklıkla 6. sinir, bunu 3. ve 4. sinir tutulumu izler. Eğer TM meningiom ile şekillenirse yer kaplayan lezyon kliniği görülür. Klinik sınıflamada "British Medical Council" tarafından yapılan sınıflama oldukça kabul görmüştür.

Bu sınıflamada TM olguları klinik olarak 3 evreye ayrılmaktadır:

Evre I: Hastanın bilinci açık, nörolojik belirti yoktur. Özgün olmayan klinik bulgular var.

Evre II: Bilinç açık. Meninks irritasyon bulguları ve küçük nörolojik defisitler (kraniyal sinir paralizileri) var.

Evre III: Ciddi şuur bozukluğu, stupor ve koma veya konvülsiyon, istemsiz hareketler, paraliziler olabilir.

TANI

TM'lilerin fizik muayenesi ve birçok rutin tetkikleri (tam kan analizi, akciğer grafisi, hatta balgam tetkikleri) genellikle tanıya yardımcı değildir. PPD testi çoğu zaman negatiftir. Hastalarda hafif derecede anemi, yüksek sedimantasyon hızı gözlemlenebilir. BOS tetkiki TM için gereklidir. Başlangıç dönemindeki BOS'ta nötrofili olabilir ama sonrasında 100–500/mm³ kadar hücreden oluşan lenfositik pleositoz gözlenir. BOS ksantokromik görünüm alır. BOS protein seviyesi 100-500 mg/l seviyesindedir. Subaraknoid blok geliştiği durumlarda (yüksek protein konsantrasyonu ile oluşabilir) protein düzeyi 2-6 g/dl'ye kadar çıkabilmektedir. BOS glikoz konsantrasyonu çoğu zaman 45mg/l altındadır.

TM tanısında altın standart BOS'ta aside rezistan basilin (ARB) gösterilmesi ve M. tuberculosis'in izole edilmesidir. BOS'ta yapılan ARB boyama %10–90 hastada pozitiftir. Duyarlılık incelenen BOS miktarıyla ve incelenen yayma alanıyla doğru orantılıdır. Dolayısıyla BOS'un ARB için incelenmesi gerektiğinde santrifüje edildikten sonra birçok alan incelenmelidir. Otuzsekiz olguluk bir seride BOS'un Erlich-Ziehl-Nielsen (EZN) yöntemi ile boyanarak direk mikroskopik incelemesinde 13 olguda (%34,2) asidorezistan basil görülürken, sadece iki olguda Mycobacterium tuberculosis'in kültürde üretildiği bildirilmiştir. Bir diğer seride EZN pozitifliği %18,8 olarak raporlanmıştır. Tüberküloz için yapılan BOS kültürü %45–90 duyarlılıktadır ama 6 haftayı gerektirir. BOS'ta PCR ile tüberküloz DNA'sının aranması, üzerinde çokça çalışılmış bir konu olmasına karşın duyarlılığı ancak %56 ve özgünlüğü %98'dir. Bu durumda BOS'ta PCR'nin negatif olması tüberküloz olasılığını dışlayamamaktadır. BOS'ta T lenfositlerinden salınan adenosine deaminase (ADA) seviyesinin yüksek olması, uygun kliniğin varlığında tanıyı destekleyebilir. Bilgisayarlı tomografi ile baziller araknoidit, infarkt, hidrosefali veya tüberkülomlar görülebilir.

TEDAVİ

Bu hastalara tanı konulduktan sonra hızla tedavi başlanması önerilmektedir. TM için yapılan anti-infektif tedavi en az 9–12 ay sürmelidir. Antibakteriyel tedavideki temel ilaç izoniaziddir (INH). INH meningeal inflamasyon varlığında 10 mg/kg /gün dozunda verilir. INH inflamasyon varlığında BOS'a kanla eş seviyede geçer. İlacın periferik nöropati ve

hepatotoksisite gibi yan etkileri izlenmelidir. Ayrıca hipersensitivite, jinekomasti ve sistemik lupus eritematozus (SLE) benzeri tabloya neden olabilir. İnflamasyon varlığında BOS'a iyi geçen bir diğer ilaç pirazinamiddir (PZA). Erişkinlere ağız yolundan 2 gr/gün verilir. PZA'nın en önemli yan etkileri hepatotoksisite (doza bağımlıdır), trombositopeni ve ışığa hassasiyettir. Rifampisin'in (RIF) kan beyin bariyerini geçme yeteneği kötüdür. Ancak meninkslerde inflamasyon varlığında yeterli seviyede BOS'a ulaşmaktadır. Erişkinlerde 600 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. RIF'in başlıca yan etkileri hepatotoksisite, trombositopeni, cilt döküntüleri ve nefrittir. Tedavide önerilen en az üç ilacın birlikte kullanılmasıdır ancak primer INH direncinin yüksek olduğu bölgelerde bunlara dördüncü bir ilaç eklenmelidir. INH, rifampisin ve pirazinamid tedavide olmalıdır. Ethambutol tedaviye dördüncü ilaç olarak eklenebilir. Tedaviye 15 mg/kg dozunda başlanır. En önemli yan etkileri optik nevrit ve ürik asit düzeyinde yükselmedir.

Steroidlerin beyin ödemi, intrakranial basınç artışını azalttığı gösterilmiştir. Tedavinin ilk 6–8 haftasına deksametazon eklenmesi mortaliteyi ve nörolojik sekelleri azaltmakta ve başarı şansını artırmaktadır.

PROGNOZ

Prognozu belirleyen en önemli faktör yaş ve hastalığın süresidir. Tüberkülozun beş yaşın altında (%20) ve 50 yaşın üzerindeki (%60) olgularda mortalitesi yüksektir. Ayrıca iki aydan daha fazla hastalık bulguları olanlarda da mortalitesi yüksektir.

KORUNMA

Artan göç, sığınmacı akımları, uluslararası turizm ve kazanılmış bağışıklık yetmezliği sendromunun (AIDS) soruna getirdiği yeni boyut ile gelişmiş ülkeler de soruna uzak kalamamaktadır. Bu nedenlerle tüberkülozdan korunmayı sağlayabilecek etkin yöntemlere ihtiyaç vardır. Primer tüberküloz için INH profilaksisi kullanılan çocukların hiç birinde ekstrapulmoner tüberküloz gelişmemesi bu profilaksinin önemini artırmıştır. Bir çalışmada, INH profilaksisi başlanan PPD (+) olgularda ilk yıl içinde tüberküloz gelişmesinin %80 oranında düştüğü rapor edilmiştir. Koruyucu etki zamanla azalmakla birlikte 10–12 yıl kadar sürmektedir. INH profilaksisinin 300 mg/gün (10-15 mg/kg) dozunda ve 6-9 ay süreyle yapılması önerilmektedir. Yapılan araştırmalarda BCG aşısının tüberkülozdan koruma oranı %0-%82 arasında rapor edilmiştir. BCG aşısının etkinliği ortalama 15 yıl kadar sürer. Genellikle tüberkülin testi 5–10 yıl sonra negatifleşir.

Kaynaklar

1. Parlak M. Akut bakteriyel menenjitler. Toplumdan edinilmiş enfeksiyonlara pratik yaklaşımlar Sempozyum dizisi no:61 , Şubat 2008; s.151-164.
2. David R. Chadwick, Viral Meningitis .British Medical Bulletin 2005; 75 and 76:1-14.
3. Boos J, Kim JH: Biopsy histopathology in herpes simplex encephalitis and in encephalitis of undefined etiology. Yale J Biol Med 1984; 57:751-755.
4. David W. Kimberlin Herpes Simplex Virus Infections of the Central Nervous System, Seminars in Pediatric Infectious Diseases, 2003; 14(2): 83-89.
5. Yıldırım İB. Herpes simpleks ensefaliti tanısıyla takip edilen çocuklarda (klinik, laboratuvar bulgular ve nöropsikometrik değerlendirme). Yan dal uzmanlık tezi. 2008. Ankara.
6. Karabay O, Öğütlü A, Teker B. Tüberküloz menenjit. Nobel medicus 2011;7(2):5-8.