

Sinir Sistemi İnfeksiyonları

Merkezi sinir sistemi (MSS) infeksiyonları acil hekimlikte çok önemli bir grubu oluşturur. Çok hızlı tanı ve tedavi yaklaşımı gerektirir, çoğu zaman tedavi ile tam düzelme sağlanabilirken, tedavinin gecikmesi veya tedavi edilmeme durumunda yüksek mortalite veya kalıcı nörolojik hasar söz konusudur. Bu nedenle nöroloji ile uğraşın veya uğraşmasın, her hekimin MSS infeksiyonlarını tanımayı ve tedavi etmeyi çok iyi bilmesi gereklidir.

Merkezi sinir sisteminin iki önemli özelliği, burada ortaya çıkan infeksiyonların seyri ve sonuçlarını belirlemektedir:

1. *MSS'nin anatomik yapısı:* Gerek dural kese, gerekse onu da çevreleyen kemik yapı, MSS'yi katı bir zırh gibi sararak içinde yer alan dokularda genişlemeye izin vermez. Bu nedenle gerek doğrudan sıkışma ile, gerekse vasküler yapıların basıya uğraması ile infekte bölgede ve komşu MSS yapılarında oldukça kısa bir süre içinde kalıcı hasar meydana gelebilir.

2. *MSS'nin immünolojik yapısı:* MSS immünolojik olarak görece korunmuş bir bölgedir. Bu immünolojik ayrıcalığı sağlayan 3 ana faktör vardır:

a) *kan beyin bariyeri:* normal koşullarda bazı eriyebilir moleküller dışında hiçbir molekülün (immunglobulinler, kompleman sisteminin elemanları, sitokinler, vs) veya hücrenin sistemik dolaşımdan MSS içine geçmesine izin vermez;

b) *sınırlı lenfatik drenaj:* uzun yıllar MSS'nin bir lenfatik drenajının olmadığı düşünülmüştü, bugün ise servikal lenf düğümlerine sınırlı da olsa bir drenaj bulunduğu bilinmektedir;

c) *yetersiz antijen sunumu:* antijen sunumu için gerekli bazı moleküllerin (MHC tip I ve tip II antijenleri, gibi) normal koşullarda MSS hücreleri tarafından sergilenmemesi de MSS'nin immünolojik açıdan korunmuş bir bölge olmasına katkıda bulunur.

Aslında yukarıda sayılan gerek anatomik gerekse immünolojik özellikler başlangıçta MSS'yi koruyucu bir işlev gösterirler. Ancak bu koruyucu işlevin yetersiz kaldığı durumlarda infeksiyon meydana gelir. Bu durumda bütün bu faktörlerin infeksiyonla savaşta MSS'yi güçsüz kılacağı da açıktır. Bu nedenlerle, MSS infeksiyonlarında erken tanı ve tedavi çok büyük önem taşımaktadır.

İnfeksiyon ajanlarının MSS'ne varış yolları:

1) *Hematojen yol*- vücuttaki başka bir infeksiyon odağından kana karışan ajanın beyin parenkimine veya meninkslere ulaşması;

2) *Komşuluk yolu*- paranasal sinüsler, orta kulak, mastoid ve orbita infeksiyonlarının komşu MSS yapılarına ulaşması;

3) *MSS koruyucu tabakasının bütünlüğünün bozulması*: travma, cerrahi girişim, konjenital anomaliler nedeni ile MSS'ni çevreleyen kemik ve zar yapıların bütünlüğünün bozulması;

4) *Nöral yol*: infeksiyon ajanının (özellikle bazı virüsler) vücuda giriş yerinden periferik sinirler içinde MSS'ye ulaşması.

MSS infeksiyonlarında görülebilen klinik tablolar: Genel olarak MSS infeksiyonlarının 5 ana belirtisi vardır (**Tablo 1**). Ancak asıl tutulan bölgeye göre bu belirtilerin bir kısmı daha ön planda bir kısmı daha geri planda olabilir.

1. Menenjit (meninkslerin iltihabı)- Ateş ve halsizlik gibi genel infeksiyon belirtilerinin yanı sıra, şiddetli baş ağrısı, bulantı-kusma, ense sertliği ve diğer meningeal iritasyon bulguları (*Kernig, Brudzinski* bulguları) ortaya çıkar. İlerleyen dönemde uyanıklık kusuru gelişebilir. Çok daha seyrek olarak epileptik nöbetler, fokal nörolojik bulgular, kranyal sinir felçleri görülebilir.

2. Ensefalit (beyin parenkiminin iltihabı)- Fokal nörolojik bulgular, davranış değişikliği, epileptik nöbetler ve giderek artan uyanıklık kusuru siktir. Yüksek ateş, baş ağrısı, bulantı-kusma olabilir de ense sertliği ve diğer meningeal iritasyon bulguları yoktur ya da geri plandadır.

3. Apse (beyin parenkiminin çevresi sınırlandırılmış iltihabı)-Fokal nörolojik bulgular, epileptik nöbetler, baş ağrısı, bulantı-kusma ve giderek artan uyanıklık kusuru olur. Ateş, olabilir de ense sertliği ve diğer meningeal iritasyon bulguları yoktur ya da geri plandadır. Epidural veya subdural ampiyem infeksiyonunun bu boşluklarda sınırlanmış şeklidir ve benzer bulgular verir.

4. Vaskülit/filebit (vasküler yapıların iltihabı)-Genellikle menenjit komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Etkilenen vasküler yapıya göre ya arter tıkanma sendromları ya da dural sinüs trombozuna benzer tablolarla karşımıza gelir.

Tablo 1. MSS infeksiyonlarının 5 ana belirtisi

1. Ateş
2. Başağrısı/bulantı-kusma
3. Ense sertliği ve meningeal iritasyon bulguları
4. Mental durum değişikliği
5. Fokal nörolojik bulgular/ epileptik nöbetler

BAKTERİYEL İNFEKSİYONLAR

a. Akut Bakteriyel (Pürülan) Menenjit

Etyoloji

Bakteriyel menenjit etkeni, meninkslere çoğu zaman kan yolu ile (septisemi sırasında veya septik emboli ile) daha seyrek olarak da komşuluk yolu ile ulaşır. Her türlü patojen bakteri menenjite yol açabilirse de, bazı ajanlar sıklık açısından önde gelirler. Yaşla ve hastanın bağışıklık sisteminin durumu ile değişmekle beraber, erişkinlerde pürülan menenjit etkeni olarak karşımıza en sık çıkan bakteriler *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* (meningokok) ve *Streptococcus pneumoniae*'dir (pnömokok). Bu üç ajan bakteriyel menenjitlerin yaklaşık üçte ikisinde etkindir. Bunlardan başka, *Listeria monocytogenes* ve gram negatif çomaklarla giderek daha sık karşılaşmaya başlanmıştır. Diğer ajanlar ise normal koşullarda seyrek olarak bakteriyel menenjit etkeni olarak karşımıza çıkar; ancak aşağıda sıralanan bazı özel durumlarda bunlar akla gelmelidir (**Tablo 2a ve 2b**).

Tablo 2a. Akut bakteriyel menenjitte en sık karşılaşılan infeksiyöz ajanlar

Bağışıklık sistemi sağlam hastalar

Yaş: Neonatal *E. coli* (% 50-60), B grubu streptokoklar (% 20-50)

Çocuklar	<i>H. influenzae</i> (% 40-60), <i>N. Meningitidis</i> (% 25-40)
Erişkinler	<i>S. pneumoniae</i> (% 30-50), <i>N. meningitidis</i> (% 10-35)
Yaşlılar	Gram negatif çomaklar, <i>S. pneumoniae</i> , <i>L. monocytogenes</i>
Cerrahi girişim:	Gram negatif çomaklar, <i>S. Aureus</i>
Travma:	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. Aureus</i>

Bağışıklık sistemi bozukluğu bulunan hastalar

T-hücre/makrofaj defekti	<i>L. monocytogenes</i> , Kriptokok
Nötropeni	Enterobakteriler, <i>P.aureoginosa</i> , Kandida
Dalak işlev bozukluğu	<i>S. pneumoniae</i>

Tablo 2b. Akut bakteriyel menenjitte en sık karşılaşılan infeksiyöz ajanlar (%) (Kaynak 3'ten alınmıştır).

Ajan	Yenidoğan	Çocuk	Erişkin
	(<1 ay)	(1 ay-15 yaş)	(>15 yaş)
<i>H. influenzae</i>	0-3	40-60	1-3
<i>S. pneumoniae</i> (pnömokok)	0-5	10-20	30-50
<i>N. meningitidis</i> (meningokok)	0-1	25-40	10-35
Gram negatif çomaklar	50-60	1-2	1-10
Streptokoklar	20-50*	2-4	5
Stafilokoklar	5	1-2	1-15
<i>Listeria monocytogenes</i>	2-10	1-2	5

*Hemen daima B grubu streptokoklar

Patoloji

İnfeksiyon ajanı meninkslere genellikle hematogen yolla ulaşır. Daha seyrek olarak komşuluk yolu ile veya MSS koruyucu tabakasının bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak gelişebilir. Erken dönemde meninks damarlarında hiperemi görülür; kısa süre sonra önce nötrofiller, ardından da lenfositler subaraknoid aralığa gelir. Bu arada kan beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulması ile fibrinojen ve diğer serum proteinleri subaraknoid aralığa sızar. Bu aşamada tedavi edilmezse menenjit komplikasyonları gelişebilir. Bunlar arasında BOS dolaşımının bozulmasına bağlı hidrosefali ve herniasyon, venöz veya arteriyel trombozlar, kronik araknoidite bağlı kranyal sinir felçleri ve/veya miyelopati yer alabilir.

Klinik ve Laboratuvar Bulguları:

Genel olarak bütün etkenler benzer bir klinik tabloya yol açar. Saatler içinde giderek çok şiddetlenen baş ağrısı, yüksek ateş, bulantı-kusma görülür. Nörolojik muayenede ense sertliği ve diğer meningeal iritasyon bulguları saptanır (Bakınız: Sinir Sistemi Semiyolojisi). Daha seyrek olarak epileptik nöbetler, fokal nörolojik bulgular görülebilir. Tanıda BOS bulgularının önemi büyüktür. Ancak bazı durumlarda lomber ponksiyon yapılması kontrendikedir. *Eğer fokal bulgular ve/veya nöbetler varsa, papilla ödemi saptanırsa mutlaka öncesinde kranyal BT (veya MR) incelemesi yapılmalıdır.* Bu tedaviyi geciktirecekse önce ampirik tedaviye başlanmalıdır (**Tablo 3**).

Tablo 3. Görüntüleme yapılmadan lomber ponksiyon yapılmasının kontrendike olduğu durumlar.

1. Papilla ödemi
2. Epileptik nöbet
3. Fokal bulgular
4. Uyanıklık kusuru

***Bu durumlarda LP öncesinde mutlaka kranyal BT veya MR yapılarak olası bir yer kaplayıcı lezyon dışlanmalıdır. Görüntüleme yapılması tedaviyi geciktirecekse, hasta menenjit gibi kabul edilip ilk tedavisine başlanmalı, ondan sonra görüntüleme için gönderilmelidir.**

Genellikle akut bakteriyel menenjitte BT veya MR normaldir. Eger ödem gelişmeye başlamışsa beyinsapı çevresindeki sisternalar görünmeyebilir. Meninkslerde kontrast tutulumu görülebilir. Nöroradyolojik incelemeler ayrıca geç dönemde komplikasyonların ortaya konmasında yararlı olabilir.

Menenjit tanısında asıl yol gösterici olan laboratuvar incelemesi BOS analizidir. Lomber ponksiyon mümkün olan en ince iğne ile (erişkinde 22 no) yapılmalı ve 1-2 ml'den fazla BOS alınmamalıdır. Menenjit kafa içi basınç artışı sendromuna (KİBAS) yol açan bir tablo olduğundan BOS basıncı yüksektir (>200 mmH₂O), grimsi beyaz ve bulanık, boza kıvamındadır. Herhangi bir antibiyotik tedavisi almamış olan hastada mm³'te 1000-10000 arasında lökosit bulunur. Erken dönemde lökositlerin %85-95'ini nötrofiller oluşturur, ama günler geçtikçe lenfositlerin oranı artar. Kısmen tedavi edilmiş menenjitte de lenfositler baskın hale geçer, bu durumda hücre sayısı çok değişken olabilir. Akut bakteriyel menenjitte BOS protein düzeyi de hemen daima yüksektir (genellikle 100-500 mg/dl). BOS şekeri genellikle azalmıştır (< kan şekerinin %40'ı veya < 40mg/dl). Bakılabilirse BOS'ta CRP düzeyinin yükselmiş olması bakteriyel menenjit tanısını destekler. Gram boyama ile pnömokoklar ve *H.influenzae* gösterilebilir; meningokoklar ise daha zor görülür. BOS ve kan kültürü yapılabilirse

etken ortaya konabilir; ancak bu zaman alıcı bir işlemdir. Buna karşılık, serolojik yöntemlerle bakteriyel antijenin ortaya konması hem hızlı sonuç verir hem de hasta antibiyotik almış olsa da sonucu etkilemez.

Epidemiyoloji ve Klinik Tablolar

Gram negatif bir kokobasil olan *H. influenzae*, 2 ay-5 yaş arası çocuklarda en sık görülen menenjit etkenidir. Daha sonra ilerleyen yaşla birlikte sıklığı giderek azalır. Yıl içinde ilkbahar ve sonbahar aylarında artış gösterir. 1990'ların başlarında bebeklerde 2. aydan itibaren yaygın olarak aşı uygulamasının başlatılmasından sonra *H. influenzae* menenjiti sıklığının giderek azalmaya başladığı dikkati çekmekte ise de, özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda en önde gelen menenjit etkenidir. *H. influenzae* erişkinlerde ancak paranazal infeksiyonlara sekonder gelişen veya kafa travması/ BOS rinoresi ile ilişkili menenjitlerde rol oynar. Bu nedenle büyük çocuklarda veya erişkinlerde menenjit etkeni olarak *H. influenzae* saptanmışsa bu tür kronik infeksiyonlar, BOS fistülü veya bağışıklık sistemini bozan bazı durumlar (diyabet, alkolizm, vs) araştırılmalıdır.

Erişkinlerde en sık görülen menenjit etkeni gram pozitif kok olan *Streptococcus pneumoniae*'dir. Ancak, pnömokokların çocuklarda da sıklıkla menenjit etkeni olarak karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır. Özellikle *H. influenzae* aşısı uygulamasının başlatılmasından sonra çocuklarda pnömokok menenjiti oranı giderek artmaktadır. Ayrıca pnömokok menenjiti olan hastaların yaklaşık dörtte birinde otit ve mastoidit bulunabildiği, yine bir diğer dörtte birinde de pnömöni bulunabildiği unutulmamalıdır. İnvazif pnömokok infeksiyonu olan kişilerde humoral immünite bozukluğu bulunabileceği de akılda tutulmalı ve özellikle splenektomi, diyabet, alkolizm, karaciğer hastalığı ve HIV infeksiyonu araştırılmalıdır. Pnömokoklara bağlı menenjitlerde erken dönemde nöbetler ve uyanıklık kusuru daha sık görülür.

Gram negatif diplokoklar şeklinde görülen meningokoklar hem çocuklarda hem erişkinlerde menenjit etkeni olabilir. Özellikle Asya ve Afrika'da yaygın salgınlara yol açabilir. Yaş ilerledikçe meningokok infeksiyonu sıklığı azalır. Klinik olarak diğer menenjit etkenlerine benzer bir tablo yaratır ancak olguların yaklaşık yarısında gövde ve alt ekstremitelerde başlangıçta maküler daha sonra peteşiyal karakterde bir döküntü görülür. Meningokok sepsisi söz konusu ise yaygın intravasküler koagülopati (DIC) gelişir ve yaygın purpura (purpura fulminans) görülür; yüksek mortalite işareti olan bu durum ekstremitelerde nekroza yol açabilir.

Diğer ajanlardan B grubu streptokoklar neonatal menenjit etkenidir ve yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkar. İnfeksiyon etkeni genellikle doğum kanalından geçiş sırasında bulaşır. Risk faktörleri arasında prematüre veya düşük tartılı bebek, zarlara erken açılması ve maternal B grubu streptokok bakteriyüresi

sayılabilir. Erişkinlerde MSS infeksiyonu ajanı olarak çok seyrek karşımıza çıkar. Genellikle gebelikte amnion sıvısı infeksiyonu şeklinde görülür ve menenjit gelişimi nadirdir. Ayrıca gebelik dışında, ileri yaş, diyabet, siroz, ve sistemik malinite gibi risk faktörleri ile görülebilir.

Gram pozitif çomak olan *Listeria* ise görece seyrek bir menenjit etkenidir. Yiyecekler yolu ile bulaşır. Risk faktörleri arasında ileri yaş, gebelik, diyabet, immüno-supresyon (malinite, böbrek yetersizliği, HIV infeksiyonu, transplantasyon, steroid tedavisi veya kemoterapi) sayılabilir. Yenidoğanlarda da menenjit etkeni olabilir (maternal infeksiyona bağlı olarak gelişir). *Listeria* menenjiti klinik olarak diğer menenjitlere benzer ancak epileptik nöbetler siktir ve beyinsapı parenkiminde mikro-apselere yol açarak farklı nörolojik bulgular verebilir. Ayrıca, BOS'taki hücre sayısı daha azdır, nötrofil oranı ve protein düzeyi de daha azdır.

Yetersiz tedavi edilmiş menenjit kavramı

Bu terim, karşımıza gelmeden önce uygun olmayan antibiyotiklerle tedavi edilmeye çalışılmış hastalar için kullanılır. Hasta bize başvurmadan önce bazı antibiyotikler kullanmışsa, klinik olarak akut pürülan menenjit tablosu ile uyumlu bulgular verdiği halde, BOS bulguları uyumsuzdur. BOS'ta hücre sayısı daha azalır, nötrofil oranı azalır, lenfositlerin baskın olduğu bir BOS ile karşılaşmak mümkündür (**Tablo 4**). BOS proteini azalır, gram boyamada veya kültürde bakteri üreme şansı da azalır. Bu durumda şeker düzeyinin düşük olması ve bakılabilirse BOS'ta CRP düzeyinin > 100 mg/dl olması bakteriyel menenjit tanısını destekler. Ayrıca bakteri antijenleri de yol gösterici olabilir.

Tablo 4. Akut bakteriyel menenjit kliniğine rağmen lenfositik BOS saptanması

1. Yetersiz tedavi edilmiş bakteriyel menenjit
2. Nötropenik olgular veya total lökosit sayısının < 1000/ mm³ olması
3. *Listeria* menenjiti

Tedavi Yaklaşımı

Bakteriyel menenjit son derece acil bir durumdur ve bu olasılık düşünüldüğü anda tedaviye başlanmalıdır. Eğer tedavi başlanmasını geciktirecekse yardımcı nörolojik incelemelerin sonuçlanması beklenmeden, hastanın görülmesinden itibaren en geç ilk 2 saat içinde ampirik tedaviye başlanmalıdır (**Tablo 5a, 5b ve 5c**). Durumun acilliği nedeni ile çoğu zaman etken ajan bilinmeden ampirik olarak tedaviye başlanır. Yine de lomber ponksiyon yapılmışsa BOS'ta gram boyaması ve bakteri antijeni tayinleri yol gösterici olabilir. Bakteriyel menenjit tedavisinde kortikosteroidlerin yeri tartışmalı bir konudur. *H influenza* menenjiti olan çocuklarda yapılan çalışmalarda olumlu bir

etki gözleendiği için 2-3 aydan büyük çocuklarda ilk antibiyotik dozundan hemen önce deksametazon verilmesi ve 2-4 gün sürdürülmesi genel olarak kabul görmektedir. Erişkinlerde yürütülen çalışmalarda da steroid kullanımının yarar gösterme eğiliminde olduğu ortaya konmuştur. İlk antibiyotik dozundan önce veya birlikte verilmesi ve ilk 4 gün antibiyotik tedavisi ile birlikte sürdürülmesi önerilmektedir.

Tablo 5a. Bağışıklık sistemi sağlam olan hastada akut bakteriyel menenjitin ampirik tedavisi[#]

Hasta	Seçilecek tedavi* ve dozu
< 3 aylık çocuk	Ampisilin (4 x 75 mg/kg) +
> 3 aylık çocuk	Seftriakson (2x 50-75 mg/kg) veya sefotaksim (4 x 50-75 mg/kg) Seftriakson (2 x 50-75 mg/kg) veya sefotaksim (4 x 50-75 mg/kg)
Erişkin	[gerekirse vankomisin eklenebilir (4 x 15 mg/kg)] Seftriakson (2 x 2 gr) veya sefotaksim (4 x 2 gr)
Yaşlı (> 60 yaş)	[gerekirse vankomisin eklenebilir (2 x 1-2 gr)] Seftriakson (2 x 2 gr) veya sefotaksim (4 x 2 gr) + ampisilin (6 x 2-4 gr)

[#]Burada Türkiye'de önerilen tedavi yaklaşımı anlatılmaktadır (Amerika Birleşik Devletlerinde ise erişkin bir menenjit hastasında kültür ve antibiyogram sonuçları çıkana kadar seftriakson veya sefotaksime ek olarak mutlaka vankomisin ve asiklovir verilmesi önerilmektedir).

*Eğer hastada penisilin allerjisi varsa:

HIB, meningokok ve pnömokok için kloramfenikol + vankomisin;

Listeria için trimetoprim-sulfametoksazol;

Gram negatifler için kloramfenikol + gentamisin veya trimetoprim-sulfametoksazol + gentamisin;

stafilokoklar için ise vankomisin + rifampisin kullanılabilir; yaşlılarda ise kinolonlar kullanılabilir

Tablo 5b. Bağışıklık sistemi bozukluğu varlığında akut bakteriyel menenjitin ampirik tedavisi

Bozukluk tipi	Seçilecek tedavi ve dozu
T-hücre / makrofaj disfonksiyonu (lökosit sayısı normal)	Seftriakson veya sefotaksim + ampisilin
T-hücre / makrofaj disfonksiyonu (lökosit sayısı azalmış)	Seftazidim + gentamisin + vankomisin
Nötropenik hasta	Seftazidim + gentamisin
Dalak işlev bozukluğu	Seftriakson veya sefotaksim + vankomisin
Travma / Nörořirurjikal girişim sonrası	Seftazidim + gentamisin + vankomisin

Tablo 5c. Gram boyama sonucuna göre antibiyotik tedavisi

Gram-pozitif koklar	Vankomisin + seftriakson
Gram-negatif koklar	Penisilin G
Gram-pozitif çomaklar	Ampisilin / penisilin G + gentamisin
Gram-negatif çomaklar	Seftazidim

b. Serebral Apse

Serebral apse hemen daima vücutta başka bölgedeki bir infeksiyon odağından kaynaklanır. Bunlar arasında birinci sırada paranazal sinüslerin ve kulak boşluklarının infeksiyonları gelir. Akcięer apseleri ve bronęiektazi de önemli bir grubu oluşturur. Bir diğer büyük grup da akut bakteriyel endokardit komplikasyonlarıdır. Çok daha seyrek olarak da pelvik infeksiyonlar, osteomyelit, diş apsesi gibi fokal infeksiyonlar sorumludur. Olguların sadece % 10 kadarında travma ve intrakraniyal cerrahi girişimler sorumludur. Serebral apselerin üçte biri fokal yayılma ile duranın açılması veya serebral venöz dolaşımın invazyonu ile gerçekleşir; bu durumda apse lokalizasyonu primer infeksiyona komşuluk gösterir. Uzak bir kaynaktan hematojen yolla yayılma ise olguların üçte birinde söz konusudur (*metastatik apse*). En sık serebral apse etkenleri arasında anaerob veya mikroaerofilik streptokoklar, bakteriyodes gibi diğer anaeroblar, stafilokoklar, aktinomices, nokardia yer alır. Mantarlar da apse yapabilirler.

Patoloji

Başlangıçta lokalize inflamatuvar eksüda, damarlarda septik trombozlar ve lökosit kümeleri gözlenir. Bölge hiperemiktir ve interstisyel ödem vardır. Henüz apse sınırlarının tam kesinleşmediği bu aşamaya serebrit adı da verilir. Daha sonra ortada nekrotik bir alan meydana gelir, çevresinde de fibroblastlar proliferasyon olarak kapsülü meydana getirirler; böylelikle apse sınırlanmış olur. Ama tedavi edilmezse apse genişleyebilir veya çevresinde yavru apseler oluşabilir. Eğer apse kolleksiyonu dura ile araknoid membran arasındaysa subdural ampiyem, dura ile kranyum kemikleri arasında ise epidural apse adını alır. Subdural ampiyemle birlikte beynin venöz sinüslerinde septik trombus de bulunabilir.

Klinik Bulgular

Serebrit aşamasında subakut başlangıçlı başağrısı, ateş, fokal nörolojik bulgular, epileptik nöbetler görülebilir. Sonraki hafta içinde (geç serebrit dönemi) yavaş yavaş başağrısı şiddetlenir, bulantı kusma gibi kafa içi basınç artışı bulguları eklenir, ancak ateş gerileyebilir. Nöbetler görülebilir. Zamanla apsenin bulunduğu bölgeye göre değişebilen fokal nörolojik bulgular, papilla ödemi ve tedavi edilmezse uyanıklık kusuru ortaya çıkabilir ve serebral veya serebellar herniasyon gelişebilir (Bakınız: [Sinir Sistemi Semiyolojisi](#)).

Radyolojik Bulgular

İlk 1-3 günü içeren erken serebrit döneminde BT'de çevre dokudan hafifçe daha düşük dansitede sınırları silik bir alan ve düzensiz kontrast tutulumu görülebilir. MR'da ödem ve kitle etkisi daha net anlaşılabilir. Geç serebrit döneminde (4-14 gün) yavaş yavaş çevresel kontrast tutulumu belirmeye başlar. İkinci haftadan itibaren nöroradyolojik olarak apse daha iyi görülebilir hale gelmiştir: BT'de ortası hipodens, çevresi halka şeklinde kontrast tutan onun da çevresinde yaygın ak madde ödemi bulunan bir lezyon şeklinde görülür (**Şekil 1**). Serebral apse tanısında MR incelemesi BT'ye üstündür. Ancak bu tür halka şeklinde kontrast tutan lezyonlar başka hastalıklarda da görülebilir; bazen tümörler, nadiren demiyelinizan hastalıklar bu şekilde karşımıza çıkabilir. Bu durumda hastada infeksiyon kliniği bulunması ve akut faz reaktanlarının artışı apseyi destekleyebilir. Ayrıca difüzyon MR incelemesi ve MR spektroskopisi de ayrımın yapılmasında yardımcı olabilir. Eğer süpürasyon subdural veya epidural aralığa sınırlıysa, nöroradyolojik olarak kitle etkisi gösteren subdural veya epidural efüzyon şeklinde görülür.

Serebrit aşamasında lomber ponksiyon yapılırsa, basınç biraz artmış bulunabilir; birkaç yüze kadar lökosit bulunabilir; nötrofil oranları değişkendir; protein düzeyi genellikle 100 mg/dl'nin üzerindedir; şeker normal sınırlardadır. Genellikle

sedimentasyon hızı artar. Apse geliştikten sonra lomber ponksiyon yapılmasının serebral veya serebellar herniasyon riski taşıdığı için kontraindike olduğu unutulmamalıdır.

Sekil 1. Kontrastlı T1 ağırlıklı MR incelemesinde serebral apse görülmektedir.

Tedavi

Yapılabilirse özellikle çapı 2.5 cm'den büyük olan apselerde veya kritik yerleşimli apselerde stereotaktik aspirasyon planlanmalıdır. Bu şekilde hem apsenin drenajı sağlanır, hem de kültür ve sitolojik inceleme yapılabilir ve tanı doğrulanarak sorumlu ajana yönelik tedavi başlanabilir. Gerekli durumlarda drenaj tüpü de yerleştirilebilir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda veya serebrit aşamasında ise ampirik tedavi uygulanır. Serebrit fazında yakalanmışsa, uygun antibiyotik tedavisi ile iyileşme şansı yüksektir. Akut pürülan menenjit tedavisindekine benzer dozda üçüncü kuşak sefalosporin ile birlikte metranidazol verilebilir. Eğer kafa travması veya cerrahi girişim öyküsü varsa seftazidim ile birlikte stafilokoklara yönelik olarak penisilinaza dirençli penisilin türevleri veya vankomisin verilmelidir. Eğer hastada bağışıklık bozukluğu varsa mantar apseleri de akla gelmelidir. Antibiyotik tedavisi 6-8 hafta sürdürülmelidir. İki haftada bir BT ile izlenmesi uygundur. Herniasyon riski olan veya giderek kötüleşen hastalarda ödeme ve kitle etkisine yönelik olarak intravenöz deksametazon veya gerekiyorsa diğer antiödem tedaviler verilebilir. Hasta nöbet geçirmişse mutlaka antiepileptik tedavi başlanmalıdır; ancak nöbeti olmayan hastada profilaksi gerekip gerekmediği tartışmalıdır. Cerrahi girişimin gerekliliği ve uygulanma şekli tartışmaya açık bir konudur. Eğer tedavi altında klinik tablo kötüleşirse stereotaktik veya açık cerrahi girişimle apse aspirasyonu gerekebilir. Yetersiz drene olmuş, multiloküle, medikal tedaviye yanıtız veya soliter, yüzeysel, iyi sınırlanmış ve yabancı cisimle ilişkili apseler cerrahi eksizyon adaydır.

c. Spiroket infeksiyonları

Nörosifiliz

Etkeni *Treponema pallidum* olan ve cinsel yolla yayılan sifiliz hastalığının tersiyer dönemde etkilediği bölgelerden biri sinir sistemidir. Primer ve sekonder sifiliz'li hastalar tedavi edilmezlerse yaklaşık %7'sinde nörosifiliz gelişebilir. Nörosifiliz birçok farklı klinik tablo ile kendini gösterebilir de asıl patolojik süreç kronik ve yavaş seyirli bir leptomeningeal inflamasyondur. HIV infeksiyonu bulunan kişilerde eşzamanlı sifiliz de varsa, nörosifiliz gelişme riski daha fazladır.

Sifiliz infeksiyonunun herhangi bir döneminde hastada klinik bulgu olmaksızın BOS'ta sifilize bağlı bozuklukların görüldüğü asemptomatik nörosifiliz gelişebilir. Ancak nörolojik belirtisi olmayan hastalarda rutin BOS incelemesi yapılması önerilmemektedir (HIV-pozitif hastalar dışında). Semptomatik nörosifiliz ise birkaç şekilde karşımıza çıkabilir. Erken dönemde, hastalığın sekonder evresinde *akut sifilitik menenjit* görülür. Genellikle meningeal irritasyon bulguları ve kranyal sinir tutulumları ile giden ılımlı bir akut menenjit şeklinde karşımıza çıkar. BOS'ta lenfosit hakimiyeti söz konusudur. *Meningovasküler sifiliz* ise sifilitik menenjitli hastalarda meninkslerdeki inflamasyona bağlı olarak dura içine geçen orta boy arterlerde inflamasyon (vaskülit) gelişmesi ve akımlarının bozulması sonucu ortaya çıkar. Sonuçta saatler veya günler içinde yerleşen inme tabloları görülebilir. *Parenkimal nörosifiliz* ise genellikle tersiyer sifiliz belirtisi olarak ortaya çıkar ve başlıca iki şekilde görülebilir. *Sifilitik demans* ya da diğer adıyla *paralizi jeneral*, hastalığın geç döneminde genellikle primer infeksiyondan 10-20 yıl sonra ortaya çıkar. Penisilin bulunmasından sonra ender bir hastalık haline gelmiştir. Görece genç yaşta ortaya çıkan bu progresif demansiyel tablo, aylar veya birkaç yıl içinde ölümlü sonlanır. Bir diğer geç komplikasyon da *tabes dorsalis* tablosudur. Bu da primer infeksiyondan 10-20 yıl sonra ortaya çıkar. Bulguları arasında şiddetli çakıcı ağrılar, ağır derin duyu kusuruna bağlı ataksi, yüzeysel duyu kusuru (hem hipoestezi hem hiperestezi) ve Argyll-Robertson pupil bulgusu sayılabilir (Bakınız: [Sinir Sistemi Semiyolojisi](#), [Omurilik Hastalıkları](#)).

Nörosifilizde BOS'ta ılımlı bir lenfositik pleositoz mevcuttur. Parenkimal nörosifilizde hücre sayısı normal olabilir. Protein düzeyi genellikle ılımlı olarak artmıştır. BOS şekeri normal veya hafifçe azalmış olabilir. Oligoklonal IgG bantları saptanabilir. BOS'ta VDRL (venereal disease research laboratory) testi çok duyarlı olmamakla birlikte özgüllüğü çok yüksek bir testtir. Buna karşın BOS'ta FTA-Abs (fluorescent treponema antibody-absorption) testi özgül olmayan ancak çok duyarlı bir testtir. BOS incelemesinin travmatik olduğu durumlarda yalancı pozitif bulunabilir.

Nörosifiliz tedavisinde bugün hala penisilin kullanılmaktadır: günde 12-24 milyon ünite kristalize penisilin 10-14 gün boyunca verilir. Penisilin alerjisi olan kişilerde ise tetrasiklin, eritromisin, kloramfenikol veya seftriakson verilebilir. Tedaviden üç ay kadar sonra BOS incelemesinin tekrarlanması önerilir. Hücre sayısının normale dönmesi ve BOS'ta VDRL testinin negatifleşmesi beklenir. Protein daha geç normale dönebilir. Hala hücre ve VDRL pozitifliği varsa negatifleşene kadar 3 ayda bir tekrar incelenmeli ve gerekirse tekrar tedavi edilmelidir.

Lyme Hastalığı

Sinir sistemini tutan bir diğer spiroket hastalığı da Lyme hastalığıdır. Etkeni olan *Borrelia burgdorferi* kene ısırığı ile bulaşır. Kuzey Amerika'nın ve Kuzey Avrupa'nın ormanlık bölgelerinde endemik olarak bulunur. Türkiye'de endemik olmadığı

düşünülmektedir. Klinik olarak kene ısırığının ardından, önce yayılan ve yer değiştiren halkasal bir döküntü ortaya çıkar (*erythema migrans*). Birkaç hafta ile birkaç ay içinde organ tutulumları ortaya çıkar. Bu aşamada miyaljiler, artrit, kardit ve nörolojik tutulum görülebilir. Nörolojik bulgular arasında, tek yanlı veya iki yanlı yüz felci oldukça sık ve erken rastlanan bir bulgudur. Bu aşamada BOS'ta hücre artışı olabilir veya olmayabilir. Diğer sistemik yakınmaların bulunması ve serolojik testlerle idyopatik yüz felcinden ayırddedilebilir. Bundan başka Lyme menenjitte ortaya çıkabilir. Genellikle kene ısırığından birkaç ay sonra ortaya çıkan ılımlı bir menenjit tablosu söz konusudur. Genellikle ciddi artaljiler, miyalji ve halsizlik eşlik eder. Bir diğer tablo *Lyme radikülönöropatisidir (Bannwarth sendromu)*. Çok daha seyrek olarak da kronik ensefalopati veya akut ensefalit tablosuna yol açar. Nörolojik Lyme hastalığında BOS'ta lenfo-monositik hücre artışı görülür; hücre sayısı ilk aylarda daha yüksekken giderek azalabilir, tedaviye hızla cevap verir. BOS protein düzeyi de artmıştır; birkaç yüz mg/dl'ye kadar çıkabilir. Tanı, kanda ve BOS'ta *B. burgdorferi*'ye karşı antikorların gösterilmesi ile mümkündür. Özellikle IgM tipi antikorlar saptanırsa aktif infeksiyon lehinedir. IgG tipi antikorlar tedavi ile kaybolmazlar, bu nedenle aktif infeksiyonla geçirilmiş infeksiyonu ayırt edemezler. Ancak bu antikorların varlığı ELISA testi ile gösterildikten sonra Western Blot ile doğrulanmalıdır. Polimeraz zincir reaksiyonu da *B. burgdorferi*'nin saptanmasında yeterince etkin bir yöntem değildir. Sonuçta Lyme hastalığı tanısı bugün başlıca klinik bulgulara dayanmaktadır. Laboratuvar yöntemlerinin geliştirilmesine gerek vardır. Nörolojik Lyme hastalığının tedavisinde seçilecek ajan sefalosporinler veya penisilindir (2 x 1-2 g /gün seftriakson veya 20 milyon ünite/gün penisilin ya da 1500-3000 mg /gün amoksisilin). Bir diğer alternatif ise 4x200 mg doksisisilindir. Tedaviyi 2-4 hafta sürdürmek gerekir. Ancak tedavi kesildikten sonra nöksler görülebilir.

SUBAKUT VE KRONİK MENENJİTLER

Subakut/ kronik menenjitlerin ayırıcı tanısı **Tablo 6**'da verilmektedir. Öncelikle infeksiyöz etyolojiye sahip olanlar ile infeksiyon dışı nedenlere bağlı menenjitlerin ayırt edilmesi önemlidir. Hastanın özgeçmiş, bilinen diğer hastalıkları, sistemik muayene bulguları ve bazı BOS özellikleri bu konuda yardımcı olabilir (**Tablo 6a** ve **6b**). Kronik infeksiyöz menenjitler arasında en sık karşılaşılan tüberküloz menenjitte ve mantarlara bağlı menenjitler aşağıda ayrıntıları ile yer almaktadır.

Tablo 6. Kronik menenjit tablosunun ayırıcı tanısı (3 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

İnfeksiyöz kökenli

İnfeksiyon dışı nedenlere bağlı

- | | |
|------------------------------------|--|
| a. Tüberküloz menenjit* | a. Meningeal karsinomatoz /lenfomatoz / lökemi |
| b. Mantarlara bağlı menenjit | b. Sarkoidoz |
| - <i>Cryptococcus neoformans</i> * | c. Vogt Kayanagi Harada hastalığı |
| - <i>Coccidioides immitis</i> * | d. Granülomatöz anjiit (primer MSS vaskülit)** |
| - <i>Histoplasma capsulatum</i> | d. MSS lupusu** |
| - <i>Blastomyces dermatitidis</i> | e. Behçet hastalığı** |
| - <i>Sporotrix schenkii</i> | f. Kimyasal menenjit |
| -Kandida grubu | |
| -Mukormikoz | |
| c. Bruselloz | |
| d. Nöro-sifiliz | |
| e. Lyme-nöroboreliyosis | |
| f. Parazit infeksiyonları | |
| -Sistiserkoz | |
| -Toksoplazmoz | |
| g. AIDS | |
| h. Diğer viral infeksiyonlar | |
| -CMV (sitomegalovirüs) | |
| -Lenfositik koryomenenjit | |

**meningoensefalit tablosuna da yol açabilir, ** hemen daima meningoensefalit şeklinde görülür;

Tablo 6b. BOS bulgularına göre kronik menenjit tablosunun ayırıcı tanısı

< 50 Hücre/mm ³ (lenfosit baskın)	Nötrofilik pleositoz	Eozinofilik pleositoz	↓ Şeker
---	----------------------	-----------------------	---------

- Benign lenfositik menenjit	- Bakteriyel menenjit	- Kimyasal menenjit	- Bakteriyel menenjit
- Karsinomatöz menenjit	(actinomices, listeria, nocardia)	- <i>Coccioides</i> menenjiti	(actinomices, listeria, nocardia)
- Kriptokok menenjiti (HIV +)	- Kimyasal menenjit	- Lenfoma	- Karsinom
- Sarkoidoz	- CMV (HIV+ hastada)	-Parazitler	- Sistiserkoz
- SLE	- Erken dönem tüberküloz menenjiti	(<i>angiostrongylus</i> , sistiserkoz, şistosoma)	- Tüberküloz menenjiti
- Vaskülitler	- Mantar menenjiti	- NMO*	- Bütün mantarlar
- Behçet hastalığı*	(aspergillus, kandida, zigomicetes)		- SAK sonrası
- ADEM*	-SLE		- Nöro-sifiliz
- NMO*	- Vaskülitler		- Toksoplazma
	- Behçet hastalığı*		- Viral menenjit
	- NMO*		- Kronik enterovirüs infeksiyonu
			- CMV (HIV +), geç HSV,
			kabakulak, LCV

ADEM: akut disemine ensefalomyelit; CMV: sitomegalovirüs; HIV: insan immün yetmezlik virüsü; HSV: herpes simpleks virüsü; LCV: lenfositik koryomenenjit virüsü; NMO: nöromiyelitis optika; SAK: subaraknoid kanama; SLE: sistemik lupus eritematozus

*Menenjit kliniği geri plandadır veya yoktur; parenkimal bulgular baskındır.

a. MSS Tüberkülozu

Tüberküloz infeksiyonu insidensi son yıllarda dünyanın her bölgesinde artış göstermiştir. Batı ülkelerinde AIDS, tüberküloz sıklığının artmasına yol açmıştır, ayrıca göçmenlerde önemli bir sorun oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise zaten hiç azalmamıştır. Bütün dünyada ilaca dirençli suşlar sorun yaratmaktadır. Bu nedenle önemli bir sağlık sorunu olmayı halen sürdürmektedir. Bulaşma damlacık infeksiyonu şeklinde olur. Çok az sayıda bakteri bile bulaşma için yeterlidir. Hemen daima ilk

hedef akciğerlerdir. Buradan hematojen yolla diğer organlara yayılım olur. Sistemik tüberkülozu olan olguların yaklaşık % 10'unda sinir sistemi tutulumu gelişir. *Mycobacterium tuberculosis* infeksiyonunun sinir sistemi tutulumunun en sık karşılaşılan şekli tüberküloz menenjitidir. Daha seyrek olarak tüberkülozlarla parenkim tutulumu görülebilir.

Tüberküloz Menenjiti

Tüberküloz hastalığının en ağır komplikasyonudur. *British Medical Research Council*, 3 evrede ele alınmasını önermiştir: Evre 1'de hasta uyanıktır, herhangi bir nörolojik defisiti yoktur; Evre 2'de hastada konfüzyon vardır ancak uyanıklığı bozuk değildir, bazı nörolojik bulguları bulunabilir; Evre 3'te ise uyanıklık kusuru veya multipl kranyal sinir felçleri ya da hemipleji veya parapleji vardır.

Prodrom dönemi birkaç haftadan birkaç aya değişebilir. Bu dönemde halsizlik, miyaljiler, ateş bulunabilir. İştahsızlık ve kilo kaybı gelişir. Erişkinlerde çocuklara oranla daha kronik bir seyir görülebilir. Daha sonra başağrısı, bulantı-kusma eklenir. Bu dönemde meningeal irritasyon bulguları ortaya çıkar ve değişken düzeyde bilinç bozukluğu veya uyanıklık kusuru gelişir. Hastaların yaklaşık dörtte birinde kranyal sinir felçleri gelişir, daha seyrek olarak da hemiparezi, paraparezi, nöbetler, papilla ödemi görülebilir. Durayı geçen arterlerde inflamasyona bağlı daralmalar nedeniyle inme benzeri tablolar görülebilir. Çocuklarda uyanıklık kusuru ve hidrosefali çok daha sık ve erken dönemde gelişir ve hastalık kendini daha akut bir tabloyla gösterir. Diğer pek çok oportünist infeksiyonun aksine, tüberküloz infeksiyonunda altta yatan AIDS olup olmaması klinik görünümü etkilememektedir.

BOS bulguları

Tipik olarak berrak ve renksiz bir BOS ve lenfositik hücre artışı görülür (birkaç yüz civarında). Ancak ilk 24-48 saatte polimorflar baskın olabilir. Bazen AIDS hastalarında veya diğer nedenlerle bağışıklığı bozulmuş hastalarda bu polimorf hakimiyeti sürebilir. Bir de tedavi başladıktan sonra klinikte bir kötüleşmeye eşlik eden polimorf artışı gözlenebilir ki bunun bir aşırı duyarlık reaksiyonu olduğu düşünülmektedir. Nadiren hücresel bağışıklık bozukluğu bulunan hastalarda erken günlerde BOS hücresiz olabilir. BOS'ta protein artmıştır, birkaç yüz miligrama kadar çıkabilir. BOS şekeri düşüktür. Tedavi ile önce şeker düzeyi yükselir (3-10 haftada), sonra hücre sayısı azalır, sonra da protein giderek normale döner.

Diğer laboratuvar tanı yöntemleri

Direkt boyamada %5-25 sonuç alınır, kültür ise %50-60 oranında pozitif olabilir. Ancak bunların negatif bulunması tanıyı dışlamaya yetmez; bu nedenle 3-4 kez BOS almak gerekebilir. Tanıda umut vaat eden bir yöntem polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile BOS'ta *M. tuberculosis* DNA'sının gösterilmesidir. Ancak bu yöntemin standardizasyonunun güç olması ve farklı laboratuvar ortamlarının farklı güvenilirlik koşullarına sahip olması gibi nedenlerle çok etkin bir şekilde kullanılamamaktadır. Tüberküloz menenjitini tanısında PCR yönteminin %8'lere varan yalancı pozitiflik oranları bildirilmektedir. Yine de güvenilirliği kanıtlanmış bir laboratuvar da gerçekleştirildiğinde oldukça etkin bir tanı aracıdır.

Nöroradyoloji

Patolojik olarak eksüdatif bazal menenjit yapan tüberküloz infeksiyonunda bunu BT veya MR'da da görmek mümkündür. Kontrastlı incelemelerde bazal sisternaların yoğun kontrast tutulumu dikkati çeker (**Şekil 2**). Hidrosefali görülebilir, parenkim lezyonları varsa MR'da çok daha iyi görülür. Anjiyografi yapılırsa, serebral arterlerin durayı geçtikleri noktalarda daraldıkları görülebilir.

Şekil 2. Kontrastlı MR incelemesinde bazal sisternalar düzeyinde tüberküloz menenjitini düşündürülen yoğun tutulum

Tedavi

MSS tüberkülozu tedavisinde en önemli sorun ilaçların kan beyin bariyerini geçmesidir. İzoniyazid ve pirazinamid inflamasyon olsun veya olmasın, kan beyin bariyerini kolay geçer. Buna karşın rifampisin ve streptomisin normal kan beyin bariyerini geçemez, inflamasyon varsa sınırlı miktarda geçebilir. Dirençli suş yaratmamak için birkaç ilacın birlikte kullanılması uygundur. Tedavinin ilk iki ayında izoniyazid, rifampisin ve pirazinamid ile birlikte etambutol veya streptomisin'den oluşan dördü tedavi ile başlanır. İlk 2 aydan sonra izoniyazid ve rifampisin ile devam edilerek tedavi 7-10 aya tamamlanır. Bazı durumlarda eğer cevap az ve geç ortaya çıkmışsa, tedavi 12-18 ay sürdürülebilir. Eğer dirençli bir suşun varlığından şüpheleniliyorsa ilaç seçimi ona göre yapılmalı ve tedavi 24 aya kadar uzatılmalıdır. Kortikosteroidlerin kullanılması tartışmalıdır. Ama özellikle çocuklarda prognozu olumlu etkilediği gösterilmiştir. Hidrosefali, herniasyon riski, spinal blok riski olan durumlarda kullanılması önerilmektedir.

Tedaviye rağmen tüberküloz menenjitinin mortalitesi %25'ler civarındadır. Bu nedenle tedaviye başlamakta hiç gecikmemek gerekir. Ayrıca iskemik inmelere, siringomiyeli gibi komplikasyonlarla kalıcı nörolojik bulgular bırakabilir. Uygunsuz

ADH (antidiüretik hormon) sendromu ve hızlı tedavi edilen hiponatremi komplikasyonu olarak santral pontin miyelinoliz açısından da dikkatli olunması gerekir.

Parenkimal MSS Tüberkülozu

Daha seyrek olarak MSS tüberkülozu karşımıza menenjit şeklinde değil de parenkim lezyonları şeklinde çıkabilir. Olguların yaklaşık %10'unda menenjitle beraber bulunabilir. Tek büyük bir apse görünümünde olabileceği gibi multipl küçük lezyonlar şeklinde de görülebilir. Klinik tablo haftalar veya aylar içinde yerleşen başağrısı ve/veya epileptik nöbetlerle kendini gösterebilir. Papilla ödemi saptanabilir. BOS bulguları genellikle non-spesifiktir: tamamen normal olabileceği gibi, sadece ılımlı bir protein artışı ve/veya az sayıda lenfosit saptanabilir. Tanıya genellikle nöroradyolojik yöntemlerle varılır. BT ve MR'da kortiko-medüller bileşkede veya periventriküler bölgede yerleşmiş, ya bütünüyle ya da çevresel kontrast tutulumu gösteren nodüler lezyon(lar) görülür. Eğer "hedef tahtası bulgusu" görülürse oldukça tipiktir. Bu durumda ortadaki kalsifikasyon BT'de hiperdens görülür, etrafındaki nekroz hipodens görünür, en dıştaki kontrast tutulumu yine hiperdens görülür. MSS parenkiminde yerleşen tüberkülomların diğer nodüler lezyonlardan ayırılması için stereotaktik biyopsi gerekebilir. Nadiren omurilik parenkiminde de tüberkülomlar yerleşebilir; bu durumda bulunduğu seviyeye göre bulgu verir. Ancak tüberküloz seyri içinde gelişen paraparezi, akla öncelikle tüberküloz spondilitini getirmelidir (Pott apsesi, Bakınız: [Omurilik Hastalıkları](#)). Parenkimal MSS tüberkülozu tedavisi tüberküloz menenjiti ile aynıdır. Tedavi ile tüberkülomlar aylar (bazen yıllar) içinde küçülür ve yerinde bir kalsifikasyon odağı bırakabilir. Genellikle steroidler yarar sağlar.

b. Mantar İnfeksiyonları

Mantarların pek çoğu sağlıklı kişilerde lokal küçük infeksiyonlar dışında infeksiyona yol açmaz. Ancak, AIDS ve terapötik immünsupresyon yöntemlerinin yaygınlaşması ile mantarlara bağlı MSS infeksiyonlarının sıklığında önemli bir artış söz konusudur. Özellikle hücreli immünitenin bozulması mantar infeksiyonlarına eğilimi artırır. Mantar infeksiyonları vücuda ya solunum yolu ile girer, ya da kandida örneğinde olduğu gibi ağız yoluyla veya kalıcı transdermal kateterlerin infeksiyonu sonucu girer. Mantarlar farklı tipte MSS infeksiyonlarına yol açabilir. Birincisi mantar menenjittir, bazen meningoensefalit şeklinde karşımıza çıkabilir, bir diğer tipi apse veya granülom oluşumudur, bir de damar duvarlarının tutulumuna bağlı vaskülit tabloları ve buna sekonder gelişen tıkaçıcı veya kanayıcı serebrovasküler olaylar görülebilir.

Mantara bağlı menenjitlerin en sık nedeni *Cryptococcus neoformans*'tır. Genellikle subakut veya kronik bir başağrısı-ateş tablosu ile ortaya çıkar; nadiren akut menenjit gibi ortaya çıkabilir ve başka bir nörolojik bulgu olmayabilir. Olguların yaklaşık

yarısında ise yavaş progresif bir demansiyel tablo söz konusu olabilir. Papilla ödemi bulunabilir. Nöroradyolojik olarak meninkslerin kontrast tutulumunun yanı sıra nodüler ve kontrast tutan kriptokokkomalar da görülebilir. Kandida grubu da yaygın infeksiyon durumlarında, özellikle intravenöz madde bağımlılarında, kronik kateter taşıyıcılarında ve immünsupresyon durumlarında menenjitte yol açabilir. Başlangıç akut veya kronik olabilir. Başağrısı ve ense sertliği bulunur. Diğer menenjit etkenleri arasında *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* ve *Sporotrix schenckii* sayılabilir. Bunlarda da klinik tablo ve seyir kriptokok menenjite benzer, ancak daha akut başlangıç görülebilir. Histoplazmozda organomegali eşlik edebilir.

Bazı mantarlar apse ve granülom oluşturmaya daha fazla eğilimlidirler: zigomicetes grubu, aspergillus grubu, *Coccidioides immitis* ve *Blastomyces dermatitidis* bunlar arasında sayılabilir. Bu durumda klinik tablo serebral apselerdeki gibidir. Zigomicetes grubu ve aspergillus grubu damar duvarını tutmaya da eğilimlidir.

Tanı

Mantara bağlı MSS infeksiyonlarında BOS bulguları: Genellikle açılış basıncı biraz artmıştır. Apseler varsa herniasyon riski nedeniyle lomber ponksiyonun kontraindikasyonu olduğu unutulmamalıdır. BOS berrak ve renksizdir. Hücre sayısı birkaç yüze kadar (bazen 1000-2000) olabilir. Genellikle lenfositik bir hücre profili söz konusudur. Ancak, zigomicetes grubu, aspergillus grubu, *Blastomyces dermatitidis* ve *Coccidioides immitis* infeksiyonlarında nötrofil/ eozinofil hakimiyeti görülebilir. BOS şekeri genellikle azalmıştır, ancak <10mg/dl ise daha çok bakteriyel bir infeksiyon akla gelmelidir. Tedaviye rağmen BOS şekerinin düşük bulunması nüksü akla getirmelidir. BOS proteini artmıştır; birkaç yüz mg/dl düzeyinde olabilir. *C. neoformans* BOS'un çini mürekkebi ile boyanması sonucu gösterilebilir, ancak diğer mantarlar çini mürekkebi ile boyanmazlar. Ayrıca, kriptokok polisakkarit antijen tayini de kriptokok infeksiyonlarının tanı ve takibinde çok yol göstericidir. Mantar kültürleri yaklaşık %50 oranında pozitif sonuç verebilir. Bu nedenle tanıda sıklıkla serolojik testler kullanılmaktadır.

Diğer incelemeler: Nöroradyolojik incelemeler parenkimde kitle etkisi olan lezyon bulunup bulunmadığını gösterir. Ayrıca granülomlara bağlı kitle lezyonlarını da gösterir. Ayrıca akciğerlerin incelenmesi primer infeksiyon odağını ortaya koyabilir. Yine kan, balgam, idrar ve gaita kültürleri mantarın ortaya konmasında yardımcı olabilir.

Tedavi: MSS mantar infeksiyonlarının tedavisi amfoterisin B, flusitozin, flukanozol gibi sistemik antifungal ajanlarla gerçekleştirilir. Ancak tedavi uzun süre alır, nüksler görülebilir ve tedaviye rağmen mantar menenjitlerinin mortalitesi oldukça yüksektir.

c. Bruselloz

Dünyanın pek çok bölgesinde olduğu gibi, ülkemizde de bruselloz sık rastlanan bir hastalıktır. Genellikle pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerini tüketenlerde ya da hayvancılıkla ilgili işlerle uğraşan kişilerde rastlanır. Brusellozu olan hastaların bir bölümünde MSS tutulumu da görülebilir. Ancak tablonun sadece MSS bulguları ile ortaya çıkması olguların %5'inden azında görülür. Genellikle ateş, artralji, miyalji, terleme ve halsizlik gibi sistemik bulgular eşlik eder, organomegali saptanır. MSS tutulumu subakut, kronik veya rekürren menenjit şeklinde görülebilir. Sıklıkla eşlik eden kranyal sinir bulguları, miyeloradikülopati tablosu veya meningoensefalit tablosu ya da nöropatiler görülebilir.

BOS'ta lenfositik hücre artışı saptanır. Hücre sayısı mm^3 'te 500'e varabilir. Protein düzeyi artmıştır; olguların üçte ikisinde şeker azalmıştır. Kültürde zorlukla gösterilebilir. Bruselloz tanısı daha çok serolojik yöntemlere dayanmaktadır. BOS'ta *Brucella* antikörlerinin gösterilmesi tanı koydurucudur. Tedavisi doksisisiklin ve rifampin kombinasyonu ile gerçekleştirilir. Genellikle tedaviyi birkaç ay sürdürmek gerekir.

VİRAL İNFEKSİYONLAR

a. Aseptik Menenjit

Tanım olarak herhangi bir infeksiyöz ajanın ortaya konmadığı menenjit tabloları aseptik menenjit olarak adlandırılır. İnfeksiyöz kökenli aseptik menenjit hemen daima viral etyolojiye sahiptir. Aseptik menenjit ayırıcı tanısı **Tablo 7**'de verilmektedir. En sık etken enterovirüslerdir, kabakulak virüsü ve herpes virüsler de aseptik menenjite yol açabilir. Viral aseptik menenjit son derece selim bir klinik tablodur. Hemen daima hiç sekelsiz düzelir. Yaz aylarında sıklığı artar. Birkaç günlük bir prodromal dönemin ardından ani yükselen ateş ve şiddetli baş ağrısı ortaya çıkar. Bulantı-kusma, fotofobi ve menenjizm eşlik edebilir. MSS parenkimine ait bulgu çok ender görülür. Ekovirüs infeksiyonlarında bir döküntü bulunabilir, enterovirüs 71 infeksiyonunda el-ayak-ağız sendromu (herpangina) eşlik edebilir. Kabakulak virüsü söz konusu ise parotit bulunur. Genellikle 1-2 hafta içinde tamamen iyileşme ile sonlanır. BOS'ta ılımlı lenfositik hücre artışı görülür. Protein düzeyi hafifçe artsa da 100 mg/dl'yi geçmez.

Şeker düzeyi normaldir. Aseptik menenjit ayırıcı tanısında en önemli noktalardan biri yetersiz tedavi edilmiş ve BOS profili değişmiş pürülan menenjitin ayırt edilmesidir. Bu konu yukarıda ilgili bölümde anlatılmıştır. Lenfosit hakimiyetli BOS saptanan hastada yapılması gereken incelemeler **Tablo 8**'de verilmektedir.

Tablo 7. Aseptik menenjit ayırıcı tanısı

I. Direkt infeksiyöz	
A.Viral:	-Enterovirüsler, arbovirüsler, herpes virüsler, kabakulak, lenfositik koryomenenjit virüsü (LCV), HIV-1 infeksiyonları
	-Diğer (influenza, parainfluenza, adenovirüs, kızamık, rotavirüs, parvovirüs, vs.)
B.Bakteriyel*:	-Yetersiz tedavi edilmiş pürülan menenjit
	-Spiroket infeksiyonları (sifiliz, Lyme, leptospirosis)
	-Bruselloz
	-Tüberküloz
C.Parazitler:	-Bartonella infeksiyonları
	-Primer amip meningoensefaliti
	-Toksoplazmoz
	-Sistiserkoz
D.Mikoplazma:	
E. Mantarlar*:	- <i>Cryptococcus neoformans</i> ** , <i>Coccidioides immitis</i> ** , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i>
II. İndirekt infeksiyöz:	
	-Bakteriyel endokardit
	-Parameningeal infeksiyonlar
III. İnfeksiyon dışı:	
	-Otoimmün hastalıklar
	-Kimyasal menenjit
	-Malinite
	-İlaça bağlı (nonsteroid antiinflamatuvarlar, trimetoprim-sulfametoksazol, azathioprin, IVIg, INH)

*Genellikle BOS protein ve şeker düzeyleri ile viral menenjitten kolayca ayırılabilir.

Tablo 8. Lenfositik menenjitte yapılması gereken incelemeler

Akut seyir	Kronik seyir
BOS:	BOS: (rutin testlere ek olarak)
-Hücre sayımı, şeker, protein	-Sitoloji
-Gram boyama, bakteri kültürleri	-ACE*
-Kriptokok antijeni	-Kriptokok antijeni
-Aside dirençli basil için yayma	-Lyme, brusella, histoplasma ve <i>coccidioides</i> antikorları
-Latex aglutinasyon testleri (HIB, pnömokok ve meningokok)	-PCR: tüberküloz, HSV, VZV
-VDRL	Kan:
-HSV için PCR (immun-yetersizlik varsa VZV de)	-Yanda sayılanların hepsi
-Virüs-spesifik IgM antikorlar	-Kültürler
Kan:	-Sedimentasyon hızı, ANA, RF
-Tam kan sayımı, yayma	-Sjögren antijenleri
-HIV	-ACE
-Lyme (ELISA)	-Protein elektroforezi
-VDRL-TPHA	-Lyme ve brusella serolojisi
-Seroloji titre takibi: enterovirüsler, HSV II, adenovirüs, LCV, EBV	Diğer:
	-MRG
	-Akciger grafisi
	-PPD testi

HIB: *Haemophilus influenza* tip b; CMV: sitomegalovirüs; EBV: Epstein Barr virüsü; HSV: herpes simpleks virüsü; HIV: insan immün yetmezlik virüsü; SAK: subaraknoid kanama; SLE: sistemik lupus eritematozus

LCV: lenfositik koryomenenjit; PCR: polimeraz zincir reaksiyonu; ACE: anjiotensin "converting" enzim VZV: Varisella zoster virüsü; ELISA: (enzyme linked immunoabsorbent assay); TPHA : Treponema hemagglütinasyon absorpsiyon testi, VDRL: (venereal disease research laboratory test): ANA: antinükleer antijen; RF: romatoid faktör; PPD:tüberkülin deri testi

*klinik değeri tam ortaya konmuş değildir

b. Viral Ensefalitler / Miyelitler

Ensefalit, ateş, başağrısı ve davranış ve uyanıklık bozukluğu ile giden MSS parenkiminin akut inflamasyonu olarak tanımlanabilir. Genellikle eşlik eden başka nörolojik bulgular ve nöbetler de bulunabilir. Omuriliğin ön planda tutulduğu durumlarda ise miyelitten söz edilir. Doğrudan viral ajan tarafından oluşturulabileceği gibi, sistemik bir enfeksiyona çapraz reaksiyon olarak da gelişebilir. Bu ikinci duruma *para-enfeksiyöz* veya *post-enfeksiyöz ensefalomiyelit* adı verilir; bu tablo kitabın başka bir bölümünde anlatılmaktadır (Bakınız: [Merkezi Sinir Sisteminin Miyelin Hastalıkları](#)).

Viral ensefalitlerden, özellikle *herpes ensefaliti* ağır nörolojik sekeller bırakabileceğinden ve tedavi edilebilir bir durum olduğundan dolayı acil nöroloji pratiğinde önemli bir yer kaplar. Tanıya çoğu zaman klinik kuşku sonucu, EEG ve MRG gibi incelemelerin desteği ve diğer olasılıkların dışlanması ile varılır. Çoğu zaman tedaviye ampirik olarak başlanır. Tedavi her zaman yüz güldürücü olmayabilir.

Herpesvirüs İnfeksiyonları

Herpesvirüsler MSS parenkimini tutmaya eğilimli virüslerin başında gelirler. Bugüne dek tanımlanmış çoğu alt tipinin nörotrop olduğu düşünülmektedir. Bunlardan *Herpes Simpleks (HSV) tip I*, klasik herpes ensefalitinden sorumludur. Genital herpes enfeksiyonu etkeni olan *HSV tip II* ise neonatal ensefalitten sorumludur; erişkinlerde daha çok aseptik menenjitte yol açar; nadiren miyelit veya ensefalit ile ilişkili olabilir. *Varisella Zoster virüsü (VZV)* ise çocukluk enfeksiyonlarından suçlu olduğunun etkenidir. Erişkinlerde ise latent hale geçtiği arka kök ganglionunda yıllar sonra aktive olarak zona enfeksiyonuna yol açar. Daha seyrek olarak da miyelit veya ensefalite yol açabilir. *HSV tip IV* veya *Epstein Barr virüsü (EBV)* nadiren MSS parenkimini tutar. Bu durumda genellikle akut serebellar ataksi görülür; daha seyrek olarak da ağır ensefalit tablolarına yol açabilir. *HSV tip V* veya *Sitomegalovirüs (CMV)* ise bağışıklık sistemi sağlam olan kişilerde MSS enfeksiyonuna yol açmaz; akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (AIDP) ile ilişkisi bilinmektedir. Bağışıklık sisteminde bozukluk olan kişilerde ise subakut ensefalit, progresif miyelit ve poliradikülite yol açabilir. Görece yeni tanımlanan HHV tip VI ve VIII'in de demiyelinizan hastalıkların etyolojisinde rolü olabileceği öne sürülmekte ve bu konuda araştırmalar yürütülmektedir.

Herpes Ensefaliti

HSV tip I ile primer infeksiyon orofaringeal mukozada yerleşir. Asemptomatik olabileceği gibi, mukozada ağrılı herpetik lezyonlar ve ateş de görülebilir. Birkaç haftada semptomlar kaybolur, ancak virüs retrograd transnöronal taşınma ile trigeminal gangliona gelir ve burada latent olarak yerleşir. Zaman zaman, özellikle immünsupresyon durumlarında reaktive olabilir. Bazen de bu reaktivasyon ensefalit tablosu ile sonuçlanabilir. Ancak herpes ensefaliti bağışıklık sistemi normal kişilerde de görüldüğünden, altında immünsupresyona yol açan bir neden aramak gerekmez. HSV tip I ensefaliti en sık görülen sporadik ensefalittir ve dünyanın her bölgesinde, her yaşta ve her mevsimde görülebilir.

HSV I ensefalitinde ateş, başağrısı, konfüzyon ve davranış değişiklikleri görülür. Bulgular günler veya haftalar içinde ilerler. Nöbetler, afazi gibi fokal nörolojik bulgular görülebilir. Tanı nöroradyoloji, EEG ve BOS bulgularına dayanır. HSV I ensefaliti beyinde başlıca temporal korteks ve limbik sistem yapıları gibi belirli bölgeleri tutma eğilimindedir. BT'de kolay görünmese de MRG ile bu bölgelerin tek yanlı veya iki yanlı tipik tutulumu bu tanıyı hemen akla getirmelidir (**Şekil 3**). Ancak diğer nedenlere bağlı limbik ensefalitlerde de benzer lezyonlar görülebileceği unutulmamalıdır. Bazen hemorajik bir kitle şeklinde de görülebilir. Ancak çok erken dönemde (ilk 1-2 günde) MRG normal olabilir. EEG'de de bu bölgelerin tutulduğuna işaret eden periyodik lateralizan epileptiform deşarjlar (PLED) spesifik olmasa da HSV ensefalitini akla getiren bir bulgudur (Bakınız: [Elektroensefalografi](#)). Genellikle ilk 15 gün içinde bu deşarjlar görülür, daha sonra kaybolabilir.

Şekil 3. Herpes simpleks ensefaliti tanısı ile izlenen bir hastada BT(A) ve MR incelemelerinde (B-F) tipik temporal lob tutulumu (B,C: T1 ağırlıklı kontrastlı; D,E: T2 ağırlıklı; F: Proton yoğunluğu sekanslarında MR kesitleri)

BOS bulguları: BOS açılış basıncı yükselmiştir; berrak-renksiz veya ksantokromik olabilir. Milimetreküpde birkaç yüze varan (nadiren 2000'e kadar) lenfositik pleositoz ve ılımlı bir protein artışı görülür; şeker normaldir. BOS'ta eritrosit de bulunabilir. Spesifik tanıda son yıllarda kullanılmaya başlanan PCR yöntemi ile HSV DNA'sı aranması yüz güldürücü olabilir. En yüksek sonuç ilk iki haftada alınır, daha sonra negatif sonuç elde etme şansı artar. Ancak hem HSV I hem HSV II için PCR ile yalancı pozitif sonuç olasılığı hemen hemen sıfırdır. BOS'ta saptanan HSV antikoru da tanıda yardımcı olabilir. Eşzamanlı alınan serumda saptanan antikor düzeyine göre BOS düzeyinin 20 kat veya daha fazla olması beklenir. Ancak BOS'ta antikorumun ilk 10 günden sonra saptanabilmesi tedavinin gecikmesine yol açar. Bu nedenle BOS'ta HSV antikoru ancak tanının sonradan doğrulanması amacıyla kullanılmaktadır. Kişiler genellikle çocukluktan beri HSV ile karşılaşmış olduklarından, serum HSV antikoru genellikle tanıda yardımcı olmazlar; eğer IgM pozitifliği saptanırsa anlamlıdır. Önceki yıllarda HSV tanısı için şart koşulan beyin biyopsisi ise artık nadiren gerekmektedir.

Tedavi: HSV ensefaliti morbidite ve mortalitesi çok yüksek bir hastalık olduğundan, klinik olarak akla geldiğinde tanının doğrulanması beklenmeden tedaviye başlanmalıdır. HSV ensefalitinin tedavisi her 8 saatte bir intravenöz 10mg/kg asiklovir ile yapılır. Tedavi 2-3 hafta sürdürülmelidir. Asiklovir böbrek yetersizliği olanlar dışında oldukça güvenli bir ilaçtır. Asiklovire dirençli suşlar için yeni antiviral ajanlar kullanılmaktadır. Eğer hastada ciddi bir immün yetersizlik de varsa ayırıcı tanıda bulunan CMV ve HHV6 ensefaliti için ampirik tedaviye gansiklovir de eklenmelidir.

Zona ve VZV'nin diğer MSS infeksiyonları

VZV çocukluk infeksiyonlarından suçiçeğinin etkenidir. Daha sonra arka kök ganglionunda latent hale geçer ve yıllarca sessiz kalır. Erişkinlerde ya ileri yaşla birlikte ya da immünsupresyon durumlarında reaktive olarak zona infeksiyonuna yol açar. Zona genellikle tek yanlı 1-3 dermatom alanında ağrılı ve eritemli bir zemin üzerinde veziküler döküntü ile karakterizedir (**Şekil 4**). En sık torakal dermatomlarda görülür. Ancak kranyal sinirler de dahil bütün dermatomlarda görülebilir. Sık etkilenen sinirlerden biri olan trigeminal sinirin en fazla oftalmik dalı tutulur; bu durumda gözü koruyucu önlemler almak önemlidir. Fasyal sinir tutulduğunda dış kulak yolunda döküntüyü gözden kaçırmamak gerekir (*Ramsay-Hunt sendromu*). Zona infeksiyonunun en rahatsız edici yanı etkilenen dermatomda şiddetli batıcı ve yanıcı ağrı olmasıdır. Bu ağrı 4-6 haftaya kadar sürebilir. Bazen döküntü iyileştikten sonra da uzun süre devam edebilir; *bu durumda post-herpetik nevraljiden söz edilir*. Nadiren döküntülü dönemde etkilenen dermatomun katıldığı omurilik segmentinde inflamasyona (miyelit) yol açabildiği bildirilmiştir ve infeksiyöz miyelit etkenleri arasında VZV de sayılmaya başlamıştır.

Miyelit ve post-herpetik nevralsi dışında zona infeksiyonunun başka komplikasyonları da olabilir. Bunlardan biri VZV ile ilişkili granülomatöz arterit gelişimidir ve ilgili arter alanlarında inmelerle kendini gösterir. Bir diğer komplikasyon da özellikle bağışıklık sisteminde bozukluk olan hastalarda görülen yaygın bir ensefalit tablosudur. Her iki durumda da BOS'ta ılımlı bir lenfositik hücre artışı görülür, tanıda PCR çok yardımcıdır. Diğer herpesvirüslerde olduğu gibi VZV'de de yalancı pozitiflik hemen hemen hiç görülmez. Zona tedavisinde asiklovir'in yeri tartışmalı bir konudur. Ancak, döküntü süresini kısalttığı ve post-herpetik nevralsi olasılığını azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca bağışıklık sisteminde bozukluk olan hastalarda komplikasyonları önlemek için kullanılabilir. VZV ensefalitinde kullanılması gereken doz HSV ensefalitindeki gibidir. Zona ağrısı için kodein dahil çeşitli analjezikler kullanılabilir. Bağışıklık sistemi sağlam olan hastada steroidler de yararlı olabilir.

Sekil 4. Zona döküntüsü (Prof. Dr. Can Baykal'ın arşivinden)

Enterovirüsler

Aralarında *Coxsackie A* ve *B*, ekovirüsler, poliovirüs, ve enterovirüs 70 ve 71'in sayılabileceği enterovirüsler aseptik menenjitin en sık nedenidir. Bazen bir meningoensefalite de yol açabilirler. Enterovirüs ensefaliti genellikle bir makülo-papüler döküntü ve nöbetlerle karakterizedir. Ayrıca MSS parenkimine ait çeşitli bulgular, örneğin davranış değişikliği, beyinsapı bulguları, miyelopati bulguları, polio benzeri paralitik tablolar görülebilir. Döküntü nedeniyle meningokok menenjiti ile karıştırılabilir. Ancak peteşi görülmez. Ayrıca, BOS'ta lenfositik hücre artışı ve ılımlı protein artışı görülür. Kesin tanı virüs kültürü veya RT (real time)-PCR ile konur; ayrıca serum ve BOS'ta antikorlar da gösterilebilir. Hasta tamamen düzelebileceği gibi, ağır sekelle iyileşebilir veya ölümlle sonlanabilir.

Enterovirüs infeksiyonları arasında *poliovirüs* infeksiyonlarını ayrı ele almak gerekir. Aşılama kampanyalarına rağmen poliomyelit ülkemizde hala önemli bir sağlık sorunu olmayı sürdürmektedir. Çeşitli klinik formlarda karşımıza çıkabilir. Non-paralitik form daha çok aseptik menenjit kliniği gösterir. Bu durum kendiliğinden düzelebileceği gibi, bazen polio ensefalitine dönüşebilir, bazen de paralitik polio tablosuna dönüşür. Paralitik poliomyelit'te en sık lomber bölge tutulur Proksimal kaslarda daha belirgin olan ve belli kas gruplarının tutulduğu gevşek ve asimetric paralizi gelişir. İlk 5-6 gün paralizi alanı yayılabilir. Olguların %10 kadarında bulber bölge tutulabilir. Tutulan ekstremitede ağır atrofik sekel kalır. Yaygın aşılama ile önlenmesi dışında bilinen bir tedavisi yoktur. Poliomyelit infeksiyonundan yıllar sonra ortaya çıkabilen ve progressif zaafila seyreden bir komplikasyonu ise post-polio sendromudur (Bakınız: [Omurilik Hastalıkları](#)).

Arbovirüsler

Artropodlarla taşınan virüslere bağlı ensefalitlerin ülkemizde endemik olarak bulunmadığı düşünülmektedir. Bölgesel olarak Batı Nil ensefaliti doğu Afrika ve Ortadoğu ülkelerinde görülebilir; diğerleri ise pek görülmez. Kısaca söz etmek gerekirse, Batı Nil ensefaliti dışında Kaliforniya grubu virüsler (La Crosse virüsü), St Louis ensefalit virüsü, Japon B ensefaliti virüsü, doğu ve batı "equine" (at) ensefaliti virüsü ve Venezuela "equine" ensefaliti virüsü sayılabilir. Genellikle yaz sonu ve sonbahar başında salgınlar halinde görülür. Bunlar içinde en ağır seyreden ve mortalitesi en yüksek olan doğu "equine" ensefalitidir. Diğerleri genellikle konfüzyona yol açan ılımlı bir ateşli hastalık şeklinde geçer. Batı Nil virüsü Amerika kıtasında endemik olmamasına rağmen, 1999 yılında ilk kez New York bölgesinde bir salgınla görülmüş, ondan sonra da her yıl salgınlar yapmaya devam etmiştir. Yüksek ateşle birlikte menenjit veya ensefalit kliniği ile başvurur; bazen polio-benzeri bir gevşek felç

yapabilir. Nöbetler, parkinsonizm, serebellar bulgular görülebilir. MR görüntüleri tipik değildir; leptomeningeal veya periventriküler kontrast tutulumu veya bazal ganglionlarda hiperintensite görülebilir.

Arbovirüs infeksiyonlarında BOS'ta erken dönemde nötrofilik, daha sonra lenfositik bir pleositoz görülür (doğu "equine" ensefalitinde hücre sayısı çok yüksek olabilir). Tanıda serum antikör titrelerinde 4 kata varan artış, BOS'ta IgM tipi antikörlerin bulunması veya virüs izolasyonu gerekir. Artropodlarla taşınan virüslere bağlı ensefalitlerin destek tedavisi dışında tedavisi yoktur.

Kuduz

Sokaklardaki başıboş hayvanların önemli bir sorun olduğu ülkemizde kuduz da önemli ve güncel bir sağlık sorunu olmayı sürdürmektedir. Genellikle kudurmuş bir hayvan tarafından ısırılma sonucunda bulaşır. Periferik sinirler boyunca MSS'ne taşınır ve orada trans-sinaptik yayılma gösterir. Kuduz bir hayvan tarafından ısırılan bütün insanlarda hastalık ortaya çıkmayabilir, ancak belirtiler ortaya çıktıktan sonra tablo geri dönüşsüzdür ve ölümlerle sonlanır. Isırılan bölgenin beyne uzaklığına göre değişmekle beraber, 20-60 günlük bir kuluçka döneminden sonra prodromal dönemde ateş, baş ağrısı ve halsizlik ortaya çıkar. Giderek iritabilite, davranış değişiklikleri, hiperaktivite ve saldırganlık, nöbetler, yutma güçlüğüne bağlı hidrofobi gelişir; birkaç hafta içinde koma ve ölümlerle sonlanır. Asemptomatik dönemde tanı koyma şansı hemen hemen hiç yoktur. Semptomlar ortaya çıktığında ense cildinden tam kat biyopsi alınarak veya kornea "smear"lerinde kuduz antijeni gösterilebilir (duyarlılık: %50-90; özgüllük: %100), veya tükürükten virüs üretilir; infekte materyalden ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu yoluyla virüs RNA'sı da ortaya konabilir. Ancak kesin tanı beyin biyopsisi (Negri cisimleri) ile konur.

Tedavi: Semptomlar ortaya çıktıktan sonra destek tedavisi dışında yapılabilecek hiçbir şey yoktur. Bu nedenle, profilaktik tedavinin önemi büyüktür. Eğer bir ev hayvanı tarafından ısırılma söz konusu ise, 10 günlük gözlem süresi yeterlidir. Bu 10 gün içinde hayvanda kudurma belirtileri ortaya çıkarsa profilaksi uygulanmaya başlanır. Eğer ısırma hayvanın doğasına aykırı bir biçimde meydana gelmişse (provoke edilmeden, vs), kuduz riski olan bir bölgede olmuşsa veya hayvan kaçmışsa profilaksiye başlanır. Yapılması gereken 3 basamak vardır:

- 1) Yara bölgesinin bol su-sabun veya benzalkonium klorür ile yıkanması;
- 2) 20 IU/kg kuduz immünglobulini verilmesi (yarısı yara bölgesine kalanı IM) (Eğer kişi daha önceden kuduz aşısı olmuşsa bu basamak uygulanmamalıdır);

3) İnsan diploid hücre aşısı uygulaması. Buna ısırılma sonrası mümkün olan en kısa zamanda başlanır ve 3., 7., 14. ve 28. günlerde tekrarlanır. Daha önceden kullanılmakta olan diğer aşılarda sık görülen akut diseminasyon ensefalomyelit ve akut inflamatuvar poliradikülopati gibi komplikasyonlar, bu aşı ile görülmektedir.

c. Kronik Persistan Viral İnfeksiyonlar (Yavaş-Virüs İnfeksiyonları)

Bazı viral infeksiyonlar sinir sistemine yerleştikten sonra çok uzun bir latent dönemin ardından hastalık belirtilerine yol açarlar. Önceleri dejeneratif hastalıklar arasında sayılan pek çok hastalığın aslında böyle bir kronik viral infeksiyon hastalığı olduğu 20. yüzyılın ortalarından itibaren anlaşılmaya başlamıştır. Bu hastalıklar arasında kızamık virüsü tarafından oluşturulan *subakut sklerozan panensefalit*, bağışıklık sisteminde bozukluk olan hastalarda yine kızamık virüsüne bağlı *subakut kızamık ensefaliti*, *progresif kızamıkçık panensefaliti*, bir retrovirüs olan HTLV-1 virüsüne bağlı *tropikal spastik paraparezi*, bir papovavirüs olan JC virüsüne bağlı *progresif multifokal lökoensefalopati*, *AIDS-demans kompleksi* ve *prion hastalıkları* sayılabilir. Ayrıca gerek HSV 1 ve 2, gerekse VZV'nin arka kök ganglionunda uzun yıllar sessiz kaldıktan sonra reaktif olarak ensefalite ve zona tablosuna yol açtığı bilinmektedir. Aynı şekilde CMV ve EBV de uzun zaman latent olarak kalabilir. Son yıllarda *Rasmussen ensefalitinden* CMV'nin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle de etyolojisi henüz bilinmeyen multipl skleroz, motor nöron hastalığı gibi diğer nörolojik hastalıkların da bir kronik viral infeksiyonla olası ilişkisi bugün güncel olarak araştırılmaktadır.

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE)

Kızamık infeksiyonundan yıllar sonra ortaya çıkan nadir, ancak ağır nörolojik yıkıma ve ölüme giden progresif seyirli bir hastalıktır. İlk kez 1933'te Dawson tarafından inklüzyon cisimli dejeneratif bir süreç olarak tanımlanmış; kızamıkla ilişkisi ise 1960'larda anlaşılmıştır.

Kızamık infeksiyonu sonrası 6 yıl içinde gelişme şansı bir milyonda 8.5 olarak hesaplanmıştır. Kızamık aşısından sonra da görülebilir; ancak bu durumda risk bir milyonda 0.7'dir. Genellikle kızamık infeksiyonunun 18 aylıktan önce geçirilmesinin SSPE gelişmesine eğilim yarattığı düşünülmektedir; erkeklerde biraz daha sık görülür. Hastada herhangi bir immünsupresyon olması gerekmez. SSPE ortaya çıkış yaşı geç çocukluk-ergenlik dönemleridir, ancak erişkinlerde de görülebilir. Patogenezinde, sorumlu olan virüsün bir mutasyon sonucunda veya hasta kişiden kaynaklanan bir engelleme ile genom translasyonu aşamasında bir bozukluk sonucunda matriks proteininin defektif olduğu ve bu defektin virüsün gerek hücresel gerekse humoral immünite tarafından tanınmasını önlediği ve latent infeksiyona izin verdiği düşünülmektedir.

Klinik olarak 4 evresi vardır. Evre I'de yavaş gelişen davranış değişikliği ve okul başarısında düşme görülür ve bu evre aylar sürebilir. Evre II'de dakikada 5-10 defa görülen yavaş miyoklonik sızramalar ortaya çıkar; bunlarla eş zamanlı olarak EEG'de görülen periyodik tekrarlayan yüksek amplitüdü yavaş dalga aktivitesi tipiktir (Bakınız: [Elektroensefalografi](#)). Bu evre birkaç ay sürer ve zamanla nöbetler, koordinasyon bozukluğu ve diğer istemsiz hareketler ortaya çıkarak Evre III'e geçiş olur. Bu evrede demansiyel bir tablo ile birlikte genel tonus artışı ve giderek deserebre rijidite gelişir. Evre IV'te deserebre rijidite belirginleşir, psödo-bulber paralizi ortaya çıkar, giderek mutizm koma ve ölümlerle sonlanır. Bu gidiş genellikle 1-2 yıl içinde tamamlanırsa da, bazı olgularda Evre III ve IV arasında kısmi bir düzelme ve yıllarca stabil seyretme söz konusu olabilir.

SSPE tanısında klinik ve EEG bulgularının yanı sıra serolojik bulgular kullanılır. BOS genellikle hücrelidir, protein düzeyi artmış olabilir. Özellikle immünglobulin düzeyi artmıştır ve oligoklonal bantlar ile gösterilen intratekal IgG sentezi söz konusudur. BOS'ta saptanan oligoklonal bantların çoğu kızamığa karşı antikorlar içerir. BOS'ta serolojik olarak da kızamık antikorları saptanır; bunların serumdaki antikorlara oranının artmış olması SSPE tanısını destekler. Kranyal MRG'de hastalığın evrelerine göre değişen bulgular saptanır. Bugün SSPE'nin kesin bir tedavisi yoktur. Ancak inosipleks tedavisinin sağ kalımı uzatabildiği bildirilmiştir, interferonlar da denenmektedir.

d. Prion hastalıkları (Bulaşıcı Spongiform Ensefalopatiler)

(Ayrıca bakınız: [Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer Dışı Demanslar](#))

Önceleri nadir hastalıklar arasında sayılan spongiform ensefalopatiler, 1990'lardaki 'deli dana hastalığı' (bovine spongiform encephalopathy) salgını ve bu hastalığın sığırlardan insanlara bulaşabileceği kaygısı ile birlikte güncelleşmiş ve kamuoyunu ilgilendirmeye başlamıştır. İnsanlarda görülebilen spongiform ensefalopatileri sporadik, edinsel ve genetik olarak üç grupta ele almak mümkündür. Sporadik form %85 oranında, genetik form %15 oranında görülür; edinsel form ise %1'den azdır. Genetik grupta ailevi *Creutzfeldt-Jacob hastalığı*, *Gerstmann-Sträussler-Schenker hastalığı* ve *fatal familyal insomni* hastalığı yer alır. Bunların hepsi otozomal dominant geçişlidir ve tümünde 20.kromozomda PrP proteinini kodlayan PRNP geninde mutasyon saptanmıştır.

Edinsel spongiform ensefalopatiler arasında ise *iyatrojenik Creutzfeldt-Jacob hastalığı*, yamyamlık geleneğinin sürdüğü toplumlarda rastlanan *Kuru hastalığı* ve deli dana hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülen *yeni varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığı*

sayılabilir. Bulaşıcı olan bu hastalıklarda infeksiyon ajanı diğer bilinen ajanlardan farklıdır ve prion olarak adlandırılmıştır. Bu prionun yapısı araştırılırken PrP proteini ve hasta bireylerde görülen proteaza dirençli varyantı PrP^{Sc} ortaya konmuştur. PrP^{Sc}'nin normal MSS dokusuna girdiğinde burada bulunan normal PrP'nin PrP^{Sc}'ye dönüşmesini uyardığı gösterilmiştir. Böylece bir proteinin "infeksiyöz" olabileceği ortaya konmuştur. Uzun yıllar bu konu üzerinde çalışmış olan ve 1997'de bu çalışmalarını için Nobel ödülü almış olan S. Prusiner, prionu nükleik asit içermeyen ve bulaşıcı olan proteinöz bir partikül olarak tanımlamıştır.

Creutzfeldt-Jacob Hastalığı

Seyrek rastlanan ancak progresif nörolojik yıkım sonucu öldürücü olan bir hastalıktır. Bir milyonda bir kişide görüldüğü düşünülmektedir. Genellikle 50 yaşın üzerinde ortaya çıkar. Nörolojik bulguların ortaya çıkmasından önce bir prodrom dönemi olabilir. Bu dönemde halsizlik, iştahsızlık, uyku sorunları, kilo kaybı ve kaygı-depresyon gibi psikiyatrik belirtiler görülebilir. Ardından davranış değişikliği ortaya çıkar. Buna ataksi, piramidal/ekstrapiramidal bulgular gibi başka nörolojik bulgular da eşlik edebilir, ancak tipik olarak spontan veya ani sesle ortaya çıkan irkilmeler (miyoklonik sıçramalar) görülür; bu dönemde tipik periyodik EEG paroksizmleri saptanabilir (Bakınız: [Elektroensefalografi](#)). BOS hücrelidir, hafif protein artışı görülebilir (<100 mg/dl); BOS'ta "14-3-3" proteini, "tau" proteini ve nöron spesifik enolaz gibi bazı belirteçlerin tanındaki yeri tartışılmaktadır. Kranyal MR, klasik T1 ve T2 ağırlıklı incelemelerde genellikle atrofi dışında bir bulgu vermez, ancak FLAIR ve difüzyon ağırlıklı incelemelerde prion hastalıkları için çok tipik bir bulgu olan *kortikal kurdele görüntüsü* tanı koydurucu olabilir (**Şekil 5**); ayrıca MR diğer tanı olasılıklarının dışlanması açısından yararlıdır. Hastalığın ortalama süresi aylarla sınırlıdır. Haftalar ve aylar içinde hızla progresif bir demans ve akinetik mutizm tablosu gelişir ve 6 ay içinde ölümlerle sonlanır. Kesin tanısı için histopatolojik kanıt şarttır. Bunun olmadığı durumlarda olası veya muhtemel Creutzfeldt-Jacob hastalığından söz edilebilir. 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı düzeltilmiş kriterlere göre progresif demansla birlikte piramidal, ekstrapiramidal, görsel-serebellar, akinetik mutizm bulgularından en az ikisinin olması ve tipik EEG ve/veya BOS 14-3-3 proteininin saptanması gereklidir. Bugün bunlara MR bulgularının da eklenmesi önerilmektedir. Creutzfeldt-Jacob hastalığının bilinen bir tedavisi yoktur. Hastalık MSS dokusu veya kornea ile direkt temas sonucu bulaşır. Bir de kadavra dokusundan hazırlanan hormonların kullanımı ile ilişkisi belirlenmiştir. Kan ve kan ürünlerinin bulaştırma riski düşüktür. İnfeksiyöz ajan kaynatmaya, formalin ve alkole dirençlidir; ancak, 132^o C'da 1 saat otoklava veya %5 sodyum hipoklorit'te (çamaşır suyu) 1 saat beklemeye duyarlıdır.

Deli dana hastalığı taşıyan sığır etinin yenmesi sonucu ortaya çıktığı düşünülen *yeni varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığı* bazı klinik özellikleri sporadik Creutzfeldt-Jacob hastalığına göre belirgin farklılıklar gösterir. Hastalık çok daha genç yaşta başlar; ortalama başlangıç yaşı 26'dır. Hastalık süresi daha uzundur ve başlangıçta uzun bir

dönem psikiyatrik belirtilerle sınırlıdır. Sporadik formda görülmeyen duysal belirtiler siktir. Yine sporadik form için tipik olan EEG paroksizmleri görülmez. MR'da ise talamusun pulvinar çekirdeğinde hiperintensite görülür. Yine sporadik formun aksine, varyant Creutzfeldt-Jacob hastalarının tonsil, dalak ve lenf nodu gibi lenfoid organlarında PrP^{Sc} saptanabilir ve tanıda tonsil biyopsisi kullanılabilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2001 yılında yayınladığı düzeltilmiş kriterlere göre varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığı kesin tanısı için progresif bir nöropsikiyatrik bozukluk ve nöropatolojik doğrulama şarttır. Olası (probable) varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığı tanısı için 6 aydan uzun süren progresif bir nöropsikiyatrik bozukluğun bulunması, başka etyolojik neden bulunmaması, iyatrojenik veya genetik olma olasılığının bulunmamasının yanı sıra erken psikiyatrik belirtiler, duysal belirtiler, ataksi, miyokloni-kore-distoni, demans bulgularından 4'ünün bulunması, EEG'nin tipik paroksizmleri göstermemesi ve MR'da pulvinar hiperintensitesinin görülmesi gereklidir. Bunun yerine progresif bir nöropsikiyatrik bozukluk ile birlikte pozitif tonsil biyopsisi de kabul edilir.

Sekil 5. Difüzyon ağırlıklı MR incelemelerinde Creutzfeldt-Jacob Hastalığı için çok tipik bir bulgu olan kortikal kurdele görüntüsü (Dr Hakan Gürvit ve Haşmet Hanağası'nın koleksiyonundan)

e. AIDS ve Nörolojik Komplikasyonları

Son yıllarda bütün dünyada gözlenen edinsel immün yetersizlik sendromu (AIDS), seyrek görülen veya neredeyse ortadan kalkmış olan pek çok hastalığı tekrar gündeme getirmiştir. AIDS hastalarının yarısından fazlasında hastalığın herhangi bir döneminde nörolojik komplikasyonlar görülebilir; %5-10'unda ise klinik tablo nörolojik bulgularla ortaya çıkabilir. AIDS hastalarında görülebilecek nörolojik komplikasyonların bir listesi **Tablo 9**'da verilmektedir.

Tablo 9. AIDS hastalarında görülebilen nörolojik komplikasyonlar

Tutulan bölge	Fırsatçı enfeksiyonlar	Fırsatçı enfeksiyonun tedavisi	Fırsatçı enfeksiyon dışı nedenler
Beyin-difüz	Listeria →	Ampisilin	-Metabolik
	CMV →	Gansiklovir, foskarnet	-AIDS-demans kompleksi
	Toksoplazmoz →	Primetamin/sulfadiazin veya klindamisin	
Beyin-fokal	Toksoplazmoz →	Yukarısı ile aynı	-Primer MSS lenfoması
	PML →	Sitarabin, antiretroviral ajanlar	
	VZV →	Asiklovir veya famsiklovir	

	Aspergilloz →	Amfoterisin-b	
Meninksler	Kriptokok →	Amfoterisin-b, flusitozin	-Lenfoma (primer veya metastatik)
	Sifiliz →	Penisilin	-HIV menenjit
	Tüberküloz →	INH + rifampisin + etambutol + pirazinamid	
	HSV I ve II →	Asiklovir	
Omurilik	HSV I ve II →	Asiklovir	-Vakuoler miyelopati
	VZV →	Asiklovir veya famsiklovir	-Lenfoma
	Sifiliz →	Penisilin	
Kranial / periferik sinirler	CMV →	Gansiklovir, foskarnet	-HIV nöropatisi
	VZV →	Asiklovir veya famsiklovir	-CIDP
	Listeria →	Ampisilin	-Toksik nöropati
	Mantar menenjit →	Amfoterisin-b	
Kas	<i>S.aureus</i> miyoziti →	Uygun antibiyotik	-Polimiyozit -Zidovudin miyopatisi -Noninflamatuvar miyopati

CMV: sitomegalovirüs, PML: progresif multifokal lökoensefalopati, VZV: Varisella zoster virüsü, HSV: Herpes zoster virüsü, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, CIDP: Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati

Bu tablo [en iyi IE Explorer 7 ve üstü sürümler ile görüntülenebilmektedir.](#)

AIDS-Demansı

Burada beynin HIV virüsü ile doğrudan enfekte olması sonucunda ortaya çıkan AIDS-demans kompleksinden kısaca söz edilecektir. Diğer infeksiyöz komplikasyonların bir kısmı bu bölümün ilgili kısımlarında anlatılmaktadır; diğer komplikasyonlar hakkında ayrıntılı bilgi için dileyen okur kaynakçada yer alan diğer kitap ve yayınlara başvurabilir. AIDS-demans kompleksi "kortikal" tipteki demanslarda bulunan afazi, aleksi, agrafi gibi özelliklerin bulunmadığı, davranış değişiklikleri ve motor bozukluğun ön planda olduğu, "subkortikal" olarak adlandırılabilir bir demans tablosudur. AIDS

hastalığındaki sıklığı ile ilgili çok değişken rakamlar bildirilmişse de ilerlemiş AIDS hastalarında %20-30 oranında görüldüğü kabul edilmektedir. Genellikle başlangıcından sonra, 6 ay-1 yıl içinde ölümlerle sonlanan hızlı ilerleyici bir tablodur. Patolojik incelemede özellikle bazal ganglia bölgesinde perivasküler mononükleer infiltrasyon, frontal loblarda nöron kaybı, yaygın mikrogial aktivasyon ve ak maddede yaygın vakuolleşme görülür. Vakuoller miyelopati de eşlik edebilir. MR'da yaygın atrofi ve periventriküler simetrik ve kontrast tutmayan hiperintens alanlar görülebilir. Anti-retroviral tedavi almayan hastalarda BOS'da ılımlı mononükleer hücre artışı, protein artışı ve intratekal IgG sentezi görülebilir; HIV RNA'sı saptanır. Anti-retroviral tedavi altındaki hastalarda BOS bulguları silikleşebilir. Tedavisinde en önemli nokta çok etkin AIDS tedavisinin yapılmasıdır. Bunun yanı sıra nöroprotektif ajanların etkinliği de araştırılmaktadır, ancak bugüne dek pek yüz güldürücü sonuç elde edilmemiştir. Önceden anti-retroviral almayan hastalarda bazen tedavinin başlanmasıyla birlikte paradoksal bir kötüleşme ortaya çıkabilir. İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu (IRIS) adı verilen bu tablo radyolojik olarak AIDS hastalarında görülebilen progresif multifokal lökoensefalopatiye (PML) benzer geniş lökoensefalopati alanları ile karakterizedir, ancak JC virüs izole edilemez ve histopatolojik olarak yoğun sitotoksik T-lenfosit infiltrasyonu görülür. Bu tablonun tedavisinde steroidlerin yeri olabilir.

Diğer Nadir İnfeksiyonlar

Whipple hastalığı: *Tropheryma whippelii* olarak adlandırılmış bir bakteri tarafından oluşturulur. Genellikle gastrointestinal yakınmalara ve eklem yakınmalarına neden olur. Halsizlik, gece terlemeleri, ateş, diyare, kilo kaybı, poliartrit ve lenfadenopati ile karakterize bir sistemik hastalıktır. Olguların %50'sinde nörolojik tutulum da görülebilir; bu durum sessiz, kronik veya fulminan gidişli olabilir. Klinik olarak progresif demansiyel bir tablo şeklinde veya nöbetlerle, ataksi ile, miyoklonilerle, supranükleer oftalmoparezi ile kendini gösterebilir. Jejunal biyopside PAS pozitif inklüzyon içeren makrofajların gösterilmesi veya BOS'ta polimeraz zincir reaksiyonu ile etken bakteri genomunun gösterilmesi ile tanı konabilir. Tedavide penisilin veya tetrasiklin yarar sağlayabilir.

Toksoplazmoz: Önceleri ender rastlanan bir hastalık olan MSS toksoplazmozunu, AIDS ve tedavi amaçlı immünsupresyonun yaygınlaşmasından sonra hızla artmıştır. AIDS hastalarında görülen yer kaplayıcı lezyonların en sık nedeni toksoplazmozdur. Zorunlu hücre içi paraziti olan *Toxoplasma gondii* bağışıklık sistemi sağlam olan kişilerde çoğu zaman asemptomatik veya ılımlı bir lenfoproliferatif hastalığa yol açar ve dokularda latent olarak yerleşir. Eğer akut infeksiyon sırasında gebelik söz konusu ise fetusta çok ciddi bir hastalık olan *konjenital toksoplazmoz* gelişir. Dokularda latent olarak yerleşme durumunda ise, daha sonra hücresel immünitinin bozulduğu bir durum ortaya çıktığında, bu doku kistleri açılır ve invazif trofozoitler dokuya yerleşir. Bu

durum beyinde genellikle multipl kistik lezyonlar (apseler) şeklinde karşımıza çıkar ve fokal nörolojik bulgularla kendini gösterir. Bunun dışında difüz ensefalopati tablosuna ya da akut bir meningoensefalit tablosuna da yol açabildiği bilinmektedir. Bağışıklık sistemi sağlam olan hastalarda kanda Toksoplazma antikör titresinin hızla 4 kat artış göstermesi yakın tarihli bir infeksiyonu gösterir. IgM antikörleri akut infeksiyondan sonra 9 aya kadar pozitif bulunabilir. Bağışıklık sistemi bozuk kişilerde ise antikör titreleri düşük bulunabilir veya negatif kalabilir. BOS'ta da antikörler saptanabilir. BOS'ta mononükleer hücre artışı ve ılımlı protein artışı görülür, şeker hafifçe azalmış olabilir. Nöroradyolojik yöntemler arasında MR, BT'den daha duyarlıdır: tek veya multipl çevresel kontrast tutulumu gösteren yer kaplayıcı lezyon/lar görülür. Bu lezyonlardan alınan doku örneğinde trofozoitlerin gösterilmesi ile kesin tanıya varılır. Genellikle latent bir infeksiyonun reaktivasyonu söz konusu olduğundan antikörlerin tanıda yeri yoktur. Sadece intratekal antikör üretimi gösterilebilirse MSS toksoplazmozunu tanımasını destekleyebilir. AIDS'li veya diğer nedenlere bağlı hücreli immünitesi bozulmuş hastalarda MSS toksoplazmozunu ayırıcı tanısında MSS lenfoması, tüberkülozlar, mantar apseleri yer alır. Bu durumda invazif tanı girişiminden önce ampirik olarak toksoplazmoz tedavisi denemesi önerilmektedir. MSS toksoplazmozunu tedavisinde primetamin/sulfadiazin veya klindamisin kullanılır.

Nörosistiserkoz: Sistiserkoz etkeni olan *Tenia solium* domuz eti ile bulaştığı için, bu hastalık ülkemizde ender görülür. Az pişmiş domuz etinin yenmesi ile etin içindeki kistlerdeki larva barsakta yerleşir. Tenya oluştuğunda yumurtaları barsak boşluğundan venöz sistem yolu ile dokulara yayılır ve kistlere yol açar. Beyin de kistlerin tercih ettiği organlardan biridir. Kistler çok yavaş büyür, larvanın ölmesi ile bir inflamatuvar reaksiyon gelişir ve kist kalsifiye olur. Klinik tablo sıklıkla nöbetlerle karakterizedir. Bazen obstrüktif hidrosefali gelişebilir, seyrek olarak ani inme-benzeri tablolar görülebilir. BOS normal olabileceği gibi, lenfositik hücre artışı, ılımlı protein artışı, şeker azalması saptanabilir. BT'de çok az kontrast tutan kalsifiye lezyonların görülmesi tanıda yardımcı olur. Çocuklarda daha akut ve daha fazla kontrast tutan lezyonlar görülebilir. Gaita incelemesinin sadece çocuklarda tanıya yardımcı rolü vardır. Tedavide prazikuantel kullanılır.

Progresif multifokal lökoensefalopati: JC virüs adı verilen bir polioma virüsünün etkeni olduğu progresif multifokal lökoensefalopati (PML), hücreli bağışıklığın bozulduğu durumlarda ortaya çıkar. Virüs tarafından infekte olan oligodendrositlerin ölümünün yol açtığı bir lökoensefalopati tablosu ile karakterizedir. Özellikle AIDS hastalarında ve organ transplantasyonu veya otoimmün hastalık nedeniyle immünsupresif tedavi alan hastalarda görülür. MS tedavisinde kullanılan yeni bir ajan olan alfa-4 integrine karşı monoklonal antikör (natalizumab) tedavisi alan hastalarda seyrek olarak görülmesi PML'yi tekrar gündeme taşımıştır. Klinik olarak davranış değişikliklerinin eşlik ettiği yavaş progresif demansiyel bir tablo şeklinde karşımıza çıkar; görme alanı defektleri de görülebilir. MR'da multifokal, geniş, kontrast tutmayan ak madde hiperintensiteleri görülür. Nedeni bilinmemekle birlikte, PML'de optik sinir ve omurilik tutulumu görülmez. BOS incelemesi normal olabileceği gibi,

ılımlı pleositoz ve ılımlı protein artışı görülebilir. PCR ile JC virüs DNA'sının saptanması tanı koydurucudur. PCR'la tanı konamayan hastalarda biyopsi yararlı olabilir.

Şarbon menenjit: İnsanlarda nadir görülen bu zoonotik hastalık, 2001 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde biyoterörizm şüphesi ile gündeme gelmiştir. Ciltte, gastrointestinal sistemde veya akciğerlerde hastalık bulguları vardır. Olguların yaklaşık %5'inde şarbon menenjit görülebilir. Çok hızlı progresyon gösteren akut menenjit kliniği ile karakterizedir ve saatler içinde ölümlerle sonlanabilir. BT ve MR'da da kanama odakları görülebilir. BOS'ta polimorf hakimiyetli pleositoz yanında kan da bulunur ve yanlılıkla subaraknoid kanama olarak değerlendirilebilir. Genellikle protein artmış, şeker azalmış bulunur; Gram negatif çomaklar görülebilir. Çok hızlı ilerleyerek fatal sonlanabildiği için kinolonların yanı sıra iki antibiyotik (ampisilin, meropenem, rifampisin, vankomisin gibi) daha kullanıldığı üçlü rejim önerilmektedir.

Bakteri Toksinleri ile Ortaya Çıkan Nörolojik Tablolar

a. Tetanoz

Zorunlu anaerob bir çomak olan *Clostridium tetani*, vücuda açık yaralar yolu ile girer. Yaranın büyük veya küçük olmasının bir önemi yoktur. Küçük bir çizik ile deri bütünlüğünün bozulması bile ortamda bakteri varsa tetanoza yol açabilir. Ancak yanıklar, açık ve multipl kırıklar, steril koşullar kullanılmadan gerçekleştirilen ameliyatlara, umbilikal kord kesileri ve abortuslar özellikle risk taşır. Dört klinik şekilde karşımıza çıkabilir: neonatal, jeneralize, lokalize veya sefalik formları vardır. Tetanoz bulguları ortaya çıkmadan önce birkaç günden birkaç haftaya değişebilen bir inkübasyon dönemi vardır. Neonatal tetanoz yaşamın ikinci haftasında genel bir güçsüzlük ve emme zorluğu ile başlar, daha sonra tetanik spazmlar ve rijidite gelişir. Lokalize tetanoz genellikle yara bölgesine yakın bir bölgeye sınırlı kasılmalar ve refleks canlılığı ile karakterizedir ve zamanla ya jeneralize hale dönüşür ya da spontan olarak düzelir. Sefalik form da bulguların baş ve yüz kaslarına sınırlı olduğu bir tür lokalize tetanoz formudur ve genellikle kötü prognozlu olduğu kabul edilir. Jeneralize tetanoz ise en sık karşılaşılan formdur. Masseter kaslarının kasılmasıyla *trismus* (çene kilitlenmesi) görülür. Abdominal kasların tonusu artar ve zaman zaman ani tetanik spazmlarla vücut opistotonus postürü alır. Bu spazmlar sırasında kollar fleksiyona gelir, yumruklar sıkılır, boyun, gövde ve alt ekstremitelere ekstansiyona gelir. Bu sırada bilinç kaybı olmaz, ancak bu spazmlar çok ağrılıdır. Ayrıca solunum yolunun kapanması riski vardır. Bulguların ortaya çıkmasından sonra tablo 10-14 gün boyunca ilerlemeye devam edebilir. Tabloya ateş, hipertansiyon, taşikardi, bazen bradikardi ve aşırı terleme gibi otonom sinir sistemi bulguları eşlik edebilir.

Bu tablodan *Clostridium tetani*'nin tetanospazmin adı verilen, tetanoz toksini olarak da bilinen toksini sorumludur. Yara bölgesindeki *Clostridium tetani*'lerin ürettiği tetanospazmin, nöromüsküler bileşkede pre-sinaptik membrana bağlanarak hücre içine girer ve retrograd transport ile motor nöron boyunca ilerleyerek omurilikteki ve beyinsapındaki presinaptik glisinergic ve GABA-ergic inhibitör hücrelere ulaşır; bunlardan glisin ve GABA salınımını engeller. Bunun sonucunda hem motor nöronun istirahat aktivitesini arttırır, hem de bazı kasların hareketi için gerekli olan antagonist kasların normal inhibisyonunu ortadan kaldırarak şiddetli kasılmalara yol açar ki, bu durum karşımıza tetanik spazmlar olarak çıkar. Bunun dışında omurilikteki sempatik reflekslerin de inhibisyonunu ortadan kaldırır. Tetanospazminin üçüncü etkisi de yara bölgesi çevresinde nöromüsküler bileşke blokajı yapmasıdır.

Tetanoz tanısı klinik bulgulara dayanılarak konur. EMG tanıda yol gösterici olabilir. Başka bir tanı koydurucu laboratuvar bulgusu yoktur. Ancak diğer olasılıkların dışlanması için laboratuvar incelemeleri gerekli olabilir. Tetanoz ayırıcı tanısına giren durumlar arasında strikni intoksikasyonu (strikni sadece glisinergic nöronları inhibe eder), ilaçlara bağlı akut distonik reaksiyonlar, nadiren menenjitte bağlı ense sertliği, hipokalsemiye bağlı tetani, otoimmün veya paraneoplastik bir hastalık olan "stiff man" sendromu yer alabilir.

Tedavi: Tetanoz tedavisinde uygun reanimasyon koşullarında hava yolu kontrolü ve destek tedavisinin önemi çok büyüktür. Bu sayede tetanoz mortalitesi önemli ölçüde azalmıştır. Bunun yanı sıra tanı koyulur koyulmaz 3000-6000 ünite insan tetanoz immünglobulini verilmelidir. İnsan immünglobulini yoksa at serumu verilebilir. Tetanoz aşısı uygulanırsa tekrarları önlemesi açısından yararlı olabilir. Eğer yara yerinde infeksiyon varsa ve cerrahi olarak temizlenmesi gerekiyorsa bu yapılmalıdır ve yara bölgesi de insan tetanoz immünglobulini ile infiltre edilmelidir. Aynı zamanda 10 günlük penisilin veya tetrasiklin tedavisi verilmelidir. Destek tedavisi içinde kasılmaları önleyici önlemler de yer alır. En çok tercih edilen ajanlar yüksek doz benzodiyazepinlerdir. Ancak kesilirken tepki reaksiyonuna yol açmamak için doz yavaşça azaltılmalıdır. Baklofen veya dantrolen de kullanılabilir. Eğer bunlarla kasılmalar önlenemezse kürar ile nöromüsküler blokaj gerekli olabilir. Hepsinden önemlisi, aktif immünizasyonla tetanozun önlenmesidir.

b. Difteri

Çocukluk dönemindeki yaygın aşılama sonucu nadir bir hastalık haline gelen difterinin etkeni *Corynebacterium diphtheriae*'nin endotoksini olguların yaklaşık %20'sinde

nörolojik bulgulara yol açabilir. Bakteri boğazda yerleşir ve endotoksin üretmeye başlar. Bunun ardından 5.-10. günler arasında yumuşak damak felci gelişir. Ardından diğer kranyal sinir felçleri ortaya çıkar. Ekstraoküler kaslar nadiren tutulur, ancak akomodasyon refleksi bozulur. Bazen bu tablonun ardından birkaç hafta içinde asendan simetrik sensori-motor bir polinöropati gelişebilir. Progresyon 1-2 hafta sürdükten sonra hasta yavaş yavaş düzelmeye başlar. Bu tabloda endotoksinin periferik sinir proksimal bölümlerinde ve spinal köklerde yol açtığı demiyelinizasyon sorumludur. Tedavide difteri semptomları başlar başlamaz antitoksin verilmesi önerilir, ancak nörolojik komplikasyonların destek tedavisi dışında tedavisi yoktur.

c. Botulizm

Seyrek görülen ancak öldürücü bir hastalık olan botulizm, başlıca üç şekilde görülür: besinlerle ilgili botulizm, yara botulizmi ve bebeklerde görülen botulizm. Etkeni anaerob bir bakteri olan *Clostridium botulinum*'un bugüne dek belirlenmiş 7 toksininden biridir. En sık A, B, E ve nadiren de F toksinleri ile hastalık görülmektedir. Bunlardan E toksinini üreten bakteri sporları 80⁰ C sıcaklıkta 10 dakika ısıtma ile inaktive olurken, diğerleri 2 saat kaynatmaya bile dirençli olabilirler.

Besinlere bağlı botulizm sıklıkla evde hazırlanmış konserve, uygun olmayan koşullarda hazırlanan ve saklanan balık ve et ürünleri ile ilişkilidir. Aynı yiyeceği yiyen birçok kişide birden hastalık belirtileri ortaya çıkar. Yara botulizmi ise açık fraktürlerin olduğu geniş ve toprakla kirlenmiş yaralanmalardan sonra görülür. Bebek botulizmi ise hayatın ilk 9 ayında, sıklıkla 2.-3. aylarında gelişir. Bal yedirme ile ilişkili olabileceği bildirilmiş, ancak emzirme veya biberonla besleme gibi diğer faktörlerle net bir ilişkisi gösterilememiştir. Gerek yara yoluyla gerekse gastrointestinal yolla alınan *Clostridium botulinum* bakterileri burada çoğalırlar ve toksin üretirler. Toksin lenfatik yolla taşınır ve üç ayrı noktaya bağlanır: 1. nöromüsküler bileşkede presinaptik uca; 2. post-gangliyonik parasempatik sinir uçlarına; 3. otonom ganglionlara bağlanır ve asetilkolin salınımını geri dönüşsüz olarak bloke eder. İyileşme ancak yeni nöromüsküler bileşke oluşumu ile gerçekleşir.

Klinik tablo: Besinlere bağlı botulizmin başlangıcında akut bir gastroenterit- benzeri tablo görülür. Bozuk besinin alınmasından 6 saat-1 hafta sonra bulantı-kusma ve ishal görülür. Ardından tipik olarak ekstraoküler kas zaafı ve diğer kranyal sinir felçleri ile ağız kuruluğu ve kabızlık gibi otonom bozukluklar ortaya çıkar. Ağır olgularda ekstremitelerde gevşek felç ve solunum felci gelişebilir. Refleksler normal veya hipoaktif bulunabilir; çok nadiren duysal bulgular olabilir. Bulgular aylar içinde gerileyebilir.

Tanı için öykü ve klinik bulguların yanı sıra EMG çok yararlıdır. Baştan düşük olan kas aksiyon potansiyeli amplitüdünün kısa süreli maksimal kası ya da yüksek frekanslı

repetitif stimölasyonla dramatik artış göstermesi tipiktir. Ayrıca EMG ile ayırıcı tanıda yer alabilecek miyastenia gravis ve akut inflamatuvar demiyelinizan nöropati olasılıkları da dışlanmış olur. Gaita veya yara materyali kültüründe *Clostridium botulinum* üretilebilir. BOS normaldir. Tanıda yardımcı olabilen başka bir laboratuvar yöntemi de yoktur.

Tedavi: Botulizm hastalarında hangi toksinin sorumlu olduğu klinik olarak ayırt edilemediğinden, tanı koyulur koyulmaz trivalan antiserum verilmelidir. Başlangıçta 10000 ünite IM verilir ve düzelme başlayana kadar 50000 ü/gün dozunda devam edilir. Antiserumun ne kadar erken verilirse o kadar yararlı olacağı unutulmamalıdır. Ancak, anafilaktik reaksiyonlar yapabileceği de akılda tutulmalıdır. Ayrıca gastrointestinal kanalın magnezyum içermeyen katartiklerle temizlenmesi gerekir. Yara botulizminde yara temizliği yapılmalı ve antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır (yüksek doz penisilin). Yoğun destek tedavisi sağlanması tedavinin en önemli kısmıdır. Hastanın aylarca reanimasyon koşullarında izlenmesi gerekli olabilir. Bunların dışında guanidinin yararlı olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAK:İTF NÖROLOJİ, E-KİTAP

