

Menenjit I: etiopatogenez

Güler Kanra¹, Mehmet Ceyhan¹, Ateş Kara²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Profesörü, ²Pediyatri Uzmanı

SUMMARY: Kanra G, Ceyhan M, Kara A. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Meningitis-I: etiopathogenesis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 57-66.

Meningitis is inflammation of the meninges, the lining surrounding the brain and the spinal cord. It can be caused by many different organisms including bacteria, viruses and fungi. Bacterial meningitis in the pediatric population is comprised of three microorganisms in more than 95% of cases: *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* and *H. influenzae* type B. Routine administration of HIB vaccine in developed countries has resulted in a remarkable decline of meningitis with this bacterium. As an exception, Group B streptococcus, Gram-negative enteric bacilli and *Listeria monocytogenes* are responsible for the vast majority of the cases in the newborn period. There are four steps in meningitis pathogenesis which are not very well-documented yet. These are (1) colonization and mucosal invasion, (2) survival against body defense mechanisms in the circulation, (3) crossing the blood-brain barrier, (4) survival in CSF and multiplication. Acute bacterial meningitis is fairly uncommon, but it is the most dangerous infection in normal host. It can be extremely serious, as it is fatal in one in 10 cases; one in seven survivors is left with severe handicap, such as deafness or brain injury. Although fever, headache, vomiting, stiff neck, and meningeal irritation findings are highly suggestive of meningitis, the definite diagnosis must be based on CSF examination. A low CSF glucose with an increase in CSF protein, and presence of PMNL dominating cells predict a bacterial origin. In extreme ages as in the newborn period or in the elderly, atypical presentation must be considered. The etiologic agent must be named by isolation or latex agglutination for an effective antibiotic coverage. Therapy aims at not only the sterilization of the CSF but also the prevention of inflammation as soon as possible. The physician should use antibiotics with bactericidal activity which sustain at least 10 times minimal bactericidal concentration in the CSF. Many controlled trials have been performed to determine whether adjuvant corticosteroid therapy is effective in children. The results, however, do not point unequivocally to a beneficial effect in meningococcal and pneumococcal meningitis, whereas the advantages are well documented in *H. influenzae* type B meningitis. As a result, early diagnosis and prompt treatment are essential in avoiding the complications of this serious infection in the childhood.

Key words: meningitis, childhood, invasive infection.

ÖZET: Menenjit, beyni çevreleyen meningeal zarların ve spinal kordun enflamasyonudur. Bakteri, virus ve mantarlar gibi pek çok mikroorganizma menenjite yol açabilir. Çocukluk çağı bakteriyel menenjitlerinin %95'inden fazlasında üç mikroorganizma sorumludur: *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* tip B. Gelişmiş ülkelerde HIB aşısının rutin kullanıma girmesiyle, bu bakterinin neden olduğu menenjit vakalarında ciddi azalma tespit edilmiştir. Seyrek olarak Grup B streptokoklar, gram-negatif enterik basiller ve *Listeria monositogenez* yenidoğan döneminde menenjit etiolojisinde ön plana çıkmaktadır. Menenjit patogenezinde henüz ayrıntılı olarak aydınlatılmayan dört basamak vardır. Bunlar (1) kolonizasyon ve mukozal invazyon, (2) dolaşıma geçtikten sonra, vücut savunma mekanizmalarından kurtulma, (3) kan-beyin engelini geçiş, (4) BOS içinde yaşamını sürdürme ve çoğalmadır. Akut bakteriyel menenjit çok sık olmamasına rağmen, halen normal konakta gelişen en ciddi enfeksiyondür. Mortalite ve morbidite oranları çok yüksektir; her 10 vakadan biri kaybedilmekte ve yedi vakadan birinde sağırlık veya çeşitli beyin

zedelenmeleri şeklinde ciddi sekeller kalmaktadır. Ateş, baş ağrısı, kusma ve ense sertliği menenjitin klasik bulguları olmasına rağmen kesin tanı için BOS incelenmesi şarttır. Düşük BOS glukozu ve yüksek BOS proteini ile beraber PMNL hakimiyetindeki hücre varlığı bakteriyel menenjitin işaret eder. Yenidoğan döneminde vakaların atipik bulgularla çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Daha etkili bir antibiyotik seçimi için etiyolojik ajanın kültür veya lateks aglütinasyonu ile gösterilmesi gerekmektedir. Menenjit tedavisi için sadece BOS'un sterilizasyonu değil aynı zamanda en kısa süre içerisinde enflamasyonun engellenmesi de büyük önem taşır. Tercih edilen antibiyotikler BOS'ta gerekli minimum bakterisidal konsantrasyonun en az 10 katına ulaşmalıdır. Çocukluk çağı menenjit vakalarında adjuvan kortikosteroid tedavisinin yerini belirleyebilmek için pek çok çalışma yapılmıştır. H. influenzae menenjitlerinde kullanımının avantajlı olduğu bildirilmişse de, diğer bakteriyel menenjitlerde faydası olup olmadığı henüz kesin olarak kanıtlanmamıştır. Sonuç olarak, ciddi komplikasyonlara yol açabilen bakteriyel menenjitin prognozunu iyileştirmek amacıyla, erken tanı ve vakit kaybetmeden uygun tedavi düzenlenmesi zorunludur.

Anahtar kelimeler: menenjit, çocuk, invazif enfeksiyonlar.

Leptomeninglerin ve hemen altında yer alan subaraknoid boşluğun, bir diğer ifade ile, beyin-omurilik sıvısının (BOS) enflamasyonu olarak tanımlanan menenjit, antimikrobiyal ve destek tedavi yöntemlerinde elde edilen gelişmeye rağmen ciddi mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir¹. İlk defa tanımlandığı 1805'ten itibaren yüksek mortalitesi nedeni ile korkulan enfeksiyon hastalıklarının başında yer alan hastalığın klinik öneminin artarak devam etmesindeki diğer neden de, klasik antimikrobiyal ajanlara dirençli mikroorganizmaların daha sık olarak izole edilmesidir^{2,3}. Özellikle etkili tedavi başlanmasının geciktiği hastalarda mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu düşünüldüğünde, erken tanının diğer enfeksiyonlardan daha da önemli olduğunun belirtilmesi önemlidir. Ancak özellikle küçük çocuklarda klasik semptom ve bulguların netleşmeden hastalığın ortaya çıkabileceği ve hastaların çok farklı şikayetlerle doktora başvurabileceği düşünülürse, tanı konulması için şüphe eşliğinin düşük tutulması gerekliliği açıktır.

Çok farklı etkenler leptomeningeal enflamasyona neden olabilir. Ancak gerek morbiditesi gerekse mortalitesi nedeni ile ilk dikkate gelmesi gereken etkenler bakterilerdir⁴. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 6000 toplum kaynaklı bakteriyel menenjit vakası görülmektedir⁵. Tüm bunların ışığında, öncesinde sağlıklı olan kişiler için en tehlikeli enfeksiyon olarak kabul edilen menenjit şüphesinde, sağlık hizmeti veren doktorların, (1) bakteriyel menenjit olasılığını değerlendirmesi

ve hızla tanıya yönelmesi, (2) olası etkenleri içeren empirik tedaviye derhal başlaması, (3) klasik tedavi yaklaşımlarında değişikliklere neden olan direnç olasılığını göz önünde bulundurması, (4) uygun vakalarda anti-enflamatuvar (steroid) ve/veya nöron koruyucu tedavi yaklaşımlarına da tedavi planı içerisinde yer vermesi gereklidir.

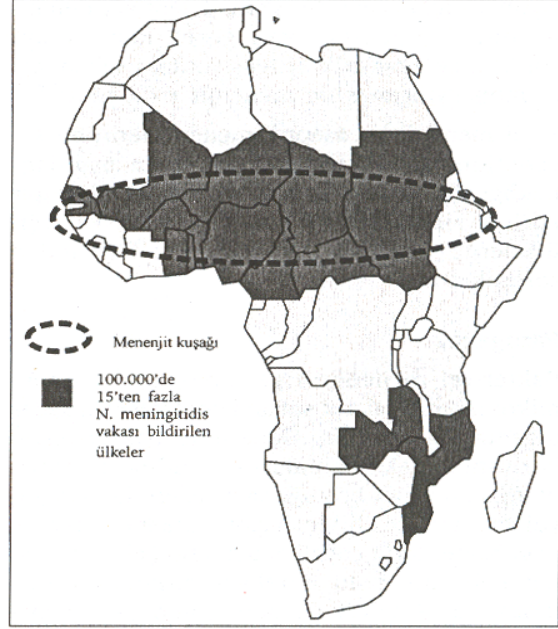
Pürülan menenjit vakalarının büyük kısmından üç bakteri sorumludur: Haemophilus influenzae (H. influenzae tip b aşısının rutin uygulanmadığı toplumlarda çocukluk çağı menenjit vakalarının %45'i), Streptococcus pneumoniae (%18) ve Neisseria meningitidis (%14)⁶. Spesifik patojenlerinin sıklığı yaşa bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Yaşamın ilk bir ayı içerisinde en sık karşılaşılan etkenler Escherichia coli ve Grup B streptokoklardır. Bu dönemin bir diğer önemli etkeni de menenjit vakalarının %5-10'undan sorumlu olan Listeria monocytogenes'dir. Daha seyrek olmakla birlikte, N. meningitidis'in yenidoğan döneminde etken olarak bildirildiği raporlar da bulunmaktadır. Yaşamın 30-60. günlerinde Grup B streptokoklar daha ön plana çıkarken, gram negatif enterik basillerin oranında hızla azalma görülür. Gerek yenidoğan, gerekse yaşamın ikinci ayında klasik menenjit etkeni olan S. pneumoniae ve H. influenzae çok seyrek olarak saptanır⁷. H. influenzae tip b aşısının rutin uygulanmadığı yörelerde, iki ayın üzerinde olan çocuklarda üç yaşına kadar en sık tespit edilen mikroorganizmalar sırasıyla; H. influenzae, S. pneumoniae ve N. meningitidis'dir. Amerika Birleşik Devletleri'nde

toplum kaynaklı bakteriyel menenjitlerin insidansı 1995 yılında 100.000'de 2.5-3.5 olarak verilirken, 10 yıl öncesinin rakamları ile karşılaştırıldığında %55 azalmanın olduğu dikkati çekmektedir^(8,9). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1986 yılında yapılan prospektif saha çalışmasında H. influenzae tip b tek başına 100.000'de 2.9'luk insidans ve menenjit vakalarının %45'inden sorumlu, en sık etken olarak bulunmuştur. Ancak ABD'de H. influenzae tip b aşısının 1988 yılında rutin aşı programına alınmasıyla birlikte, bu mikroorganizmanın neden olduğu invazif hastalıklarda belirgin azalma görülmüştür ve menenjit insidansı 1997 yılında 100.000'de 0.7'ye, 2000 yılında da 0.2'ye kadar düşmüştür¹⁰. H. influenzae tip b aşısının etkinliğinin bir göstergesi olarak Finlandiya rakamları da kullanılabilir, 1986 yılında 30 H. influenzae tip b menenjit vakasının tespit edildiği ülkede 1991 yılından itibaren H. influenzae tip b menenjiti görülmemektedir¹¹.

Ayrıca Afrika'nın menenjit kuşağı olarak adlandırılan, Senegal'den Etopya'ya kadar uzanan 15 ülkenin topraklarının bir kısmını ve 300 milyonluk nüfusu barındıran bölgede Ekim sonundan başlayan ve Haziran başına kadar uzanan dönem içerisinde N. meningitidis menenjiti salgınları tespit edilmektedir (Şekil 1). Benzer şekilde Arap Yarımadası da yüksek riskli bölge olarak kabul edilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü verileri'ne göre dünya genelinde beş yaşın altında her yıl 426.000 çocuk menenjit geçirmektedir ve bu çocuklardan 85.000'i kaybedilmektedir, H. influenzae tip b aşısının rutin uygulanması ile bu çocukların %55'inin kurtarılabilirliği düşünülmelidir¹². Bunun yanı sıra yenidoğan menenjitlerinin insidansında ABD'de son 25 yıl içerisinde ciddi bir değişikliğin olmadığı da belirtilmesi, antenatal izlem üzerinde daha dikkatli yaklaşılması gerekliliğinin işareti olabilir.

Konağın savunma mekanizmalarını bozan anatomik defektlerde (konjenital veya sonradan edinilmiş olan, ayrıca çeşitli nedenlerle mukoz veya deri yüzeyi ile BOS'un ilişkili olduğu durumlarda) veya immün yetmezlik durumlarında bakteriyel menenjit riski artmakta ve Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, koagülaz negatif stafilokoklar, Salmonella türleri, L. monocytogenes gibi göreceli olarak çok daha setrek görülen patojenler de bakteriyel



Şekil 1. Afrika Kıtasında menenjit kuşağı olarak adlandırılan bölge, meningokokkal menenjit bu bölgede endemik olduğu için, ülkelere yapılacak seyahatler öncesinde meningokok aşısının uygulanması önerilmektedir.

menenjite yol açabilmektedir¹³. Kranium veya yüzdeki orta hat defektlerinde, orta kulağın anatomik defektlerinde, iç kulak fistül gelişiminde, kafa kaidesi bazal kemiklerinde kırık sonucu meninks rüptürü ile BOS kaçağı geliştiğinde pnömokoklar ile, lumbosakral dermal sinüs veya meningomiyelomal varlığında stafilokoklar ve enterik bakteriler ile, delici kranial travma ve şant enfeksiyonlarında özellikle koagülaz negatif stafilokoklar ve deride bulunan diğer bakteriler ile menenjit riski artmaktadır. İmmünglobülin yapımının bozulmuş olduğu primer immün yetmezlik hastalıklarında kapsüllü bakteriler ile enfeksiyonlar sık görülür. Kompleman sisteminin geç komponentlerinden olan C5-C8 eksikliğinde meningokoklar ile rekürren menenjit gelişimi bilinirken, properdin eksikliğinde meningokokkal menenjitler daha yüksek mortalite ile seyretmektedir. Konjenital spleni, splenektomi veya dalak disfonksiyonu (orak hücreli anemisi) olan vakalarda pnömokok, H. influenzae tip b, gram negatif enterik basiller (salmonella) ve kısmen meningokok enfek-

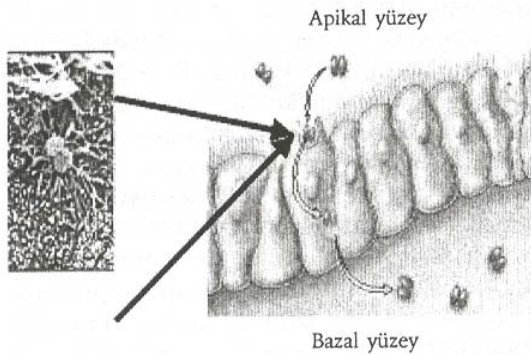
siyonları için risk artmışken, T lenfosit defektlerinde (konjenital veya gerek kemoterapi sonucu, gerekse HIV enfeksiyonuna sekonder) L. monocytogenes ile menenjit riski artar¹³.

Viral menenjitler aseptik menenjitlerin en sık etkenidir, kabakulak aşısının rutin uygulanmadığı yörelerde kabakulak virusu en sık tespit edilen viral ajanken, aşının rutin olduğu ülkelerde enteroviruslar vakaların %85'inden sorumludur¹⁴.

Patogenez

Bakteriyel menenjitin gelişmesi için patojen mikroorganizmaların subaraknoid boşluğa kadar ulaşması gereklidir. Genellikle bakterilerin, korunma mekanizmalarının oldukça sınırlı olduğu bu vücut boşluğuna gelişleri, hematogen yolla olur⁵. Özellikle nazofarenkste kolonize olan bakterilerin çeşitli nedenlerle (sıklıkla viral üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra) dolaşıma geçişleri ile hematogen yayılımları gerçekleşir (Şekil 2).

Yüzlerce farklı bakteri menenjit etkeni olabilir, ancak toplum kaynaklı pürülan menenjitlerin %95'i (yaş grubu olarak üç ayın üzerindeki çocuk ve yetişkinlerde) S. pneumonia, H. influenzae tip b ve N. meningitidis tarafından oluşturulmaktadır^(9,10). Menenjit gelişimi için mikroorganizmaların dört önemli aşamayı



Şekil 2. N. meningitidis, nazofarenkste silyasız epitel üzerine pilli aracılığı ile bugün için kesinleşmemiş olmakla birlikte, membran ko-faktör proteini olan CD46 reseptörü aracılığı ile yapışır. Bu ilk bağlanmayı, opasite ilişkili protein Opa and Opc'nin CD66e ve heparan sülfat proteoglikon reseptörlerine bağlanması izler. Bu şekilde nazofarenks epiteli üzerine tutunmuş olan mikroorganizma, hücre içerisine fagositik vakül şeklinde alınır ve büyük olasılıkla dolaşıma geçer. Bir dış membran proteini olan IgA1 proteazı lizozom ilişkili zar proteinlerini parçalayarak N. meningitidis'in hayatta kalmasını sağlar.

gerçekleştirmesi gereklidir. Bunlar (1) kolonizasyon ve mukozal invazyon, (2) dolaşıma geçtikten sonra, vücut savunma mekanizmalarından kurtulma, (3) kan-beyin engelini geçiş, (4) BOS içinde yaşamını sürdürme ve çoğalmadır. Bu basamaklara karşı avantajlı morfolojik veya fonksiyonel özelliği olan mikroorganizmalar daha sık menenjit etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bakteriyel menenjitlerin en sık etkenleri olan S. pneumonia, H. influenzae ve N. meningitidis, sağlıklı çocukların ve yetişkinlerin nazofarenksinde herhangi bir şikayete veya bulguya neden olmadan uzun süre kolonize olabilirler⁵. Bu kolonizasyon dönemi sırasında, viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında olduğu gibi herhangi bir nedenle mukozal zedelenmenin gelişmesi, ciddi patojen mikroorganizmalar olabilen bu ajanların kan dolaşımına geçişleri ile sonuçlanabilir.

Mukozal epitele tutunma ve dolaşıma geçiş için bakterilerin, sekretuar IgA'nın etkisinden korunması, silier temizlik mekanizmasından kurtulması, apikal yüzeye tutunması gereklidir¹⁵. Özgün olmayan mukozal savunma mekanizmalarından birisi olan sekretuar IgA bakterilerin dış yüzeylerine tutunarak doğrudan veya kompleman aracılığıyla yıkımlarına neden olur. S. pneumoniae, H. influenzae tip b ve N. meningitidis gerek kapsül yapıları ile sekretuar IgA'nın etkisinden korunurken, gerekse yapılarında buldukları IgA proteaz ile IgA'nın prolinden zengin "menteşe" (hinge) kısmı olarak adlandırılan bölgesinden parçalayarak fonksiyon göremez hale getirirler¹⁶⁻¹⁸. Bu şekilde sekretuar IgA'nın etkisinden kurtulmuş olan N. meningitidis pillileriyle mukozal epitele daha sıkı bağlanır; bu bağlanma hem siliyer aktivitenin etkisinden kurtulmayı hem de kolonizasyonu kolaylaştırır¹⁵.

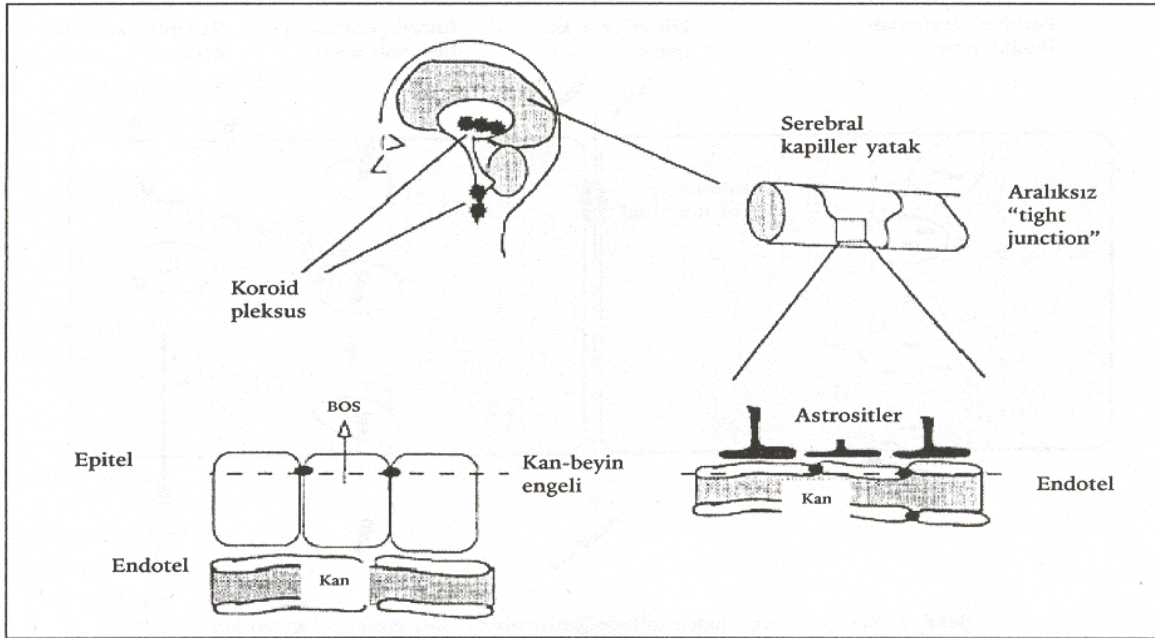
Kolonizasyon sonrasında, N. meningitidis, endositoz aracılığı ile oluşan fagositik vakuoller şeklinde mukozal epitel içerisine girerek bazal yüzeye ulaşır ve dolaşıma geçer¹⁹. H. influenzae epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan hücreler arası bağları ("apical tight junction") açarak epitel hücrelerinin arasından doğrudan dolaşıma geçer²⁰. Pnömonokokların kolonizasyondan sonra intravasküler alana geçişleri henüz tam olarak bilinmemektedir.

Klasik menenjit etkenleri olan bu üç mikroorganizma intravasküler alanda kapsüllü

yapıları sayesinde klasik kompleman sisteminin etkisinden korunurlar. Ayrıca kapsül yapıları fagositer hücrelerin etkili fagositozuna da engel olarak bu mikroorganizmaların dolaşımında canlı kalmalarını sağlar. Bu nedenle her üç ajana karşı sadece alternatif kompleman sistemi ile özgün olmayan cevap verilebilir. Ancak N. meningitidis'in kapsül yapısında bulunan sialik asit, faktör H'nin C3b'ye bağlanmasına neden olarak, alternatif kompleman sisteminin aktivasyonu için gerekli olan faktör B ile C3b bağlanmasını engeller ve böylece, alternatif kompleman sisteminin etkisinden N. meningitidis korunmuş olur²¹. S. pneumoniae'da kapsül yapının özelliği nedeniyle kapsül üzerindeki faktör B ile C3b etkili şekilde bağlanamaz ve C5-C9 aktivasyonu gerçekleşmez⁵. H. influenzae tip b'nin ise poliribozil fosfat (PRP) kapsülüne C3 bağlanamadığı için alternatif kompleman sistemi aktive olamaz²². Bu yollarla her üç mikroorganizmada intravasküler alanda sağ kalımlarını sağlamaktadır. Ayrıca bakteriyemi dönemleri göreceli olarak kısa olduğu için özgün

antikor gelişimi gerçekleşmeden ajanlar hedeflerine ulaşmış olurlar.

Bugün için menenjit patogenezinde en az bilinen basamak, bakterilerin kan-beyin engelini geçip BOS'a ulaşmalarıdır¹⁶. Kan-beyin engeli özellikle koroid pleksus içerisinde yer alan epitel hücrelerinin fenestrasyon gösteren yapıda olması nedeniyle koroid pleksus geçişin en uygun olduğu bölge haline gelir (Şekil 3). Santral sinir sistemi içerisinde vasküler yapıların en yoğun bulunduğu ve kanlanmanın en fazla olduğu bölge olan koroid pleksus bu özelliği ile BOS yapımının gerçekleştiği alandır. Fonksiyonel yapısı ile bir bakıma böbrek yapısını ve fonksiyonlarını çağrıştırır²³. Dolaşımında bulunan mikroorganizmalar kolaylıkla bu bölgede yoğunlaşabilir. Ayrıca son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalarda, koroid pleksus ve serebral vasküler dokuda yer alan hücrelerin bakteriler için reseptör görevi yapan yapılar içerdikleri de gösterilmiştir²⁴. Örneğin, E. coli'nin S fimbriasına sahip suşları vasküler endoteliumun luminal yüzeyine ve koroid



Şekil 3. Koroid pleksus epitelini BOS ile dolu olan ventriküllerin içerisinde yer alır. Dolaşımında yer alan moleküller pleksusda yer alan "delikli" (fenestre) epitel tabakasından (bir bakıma geçirgenliğe izin veren bir yapı oluşturur) kan-beyin engelini oluşturan "tight junction'a" ulaşır. Bu özelliği ile koroid pleksus bir bakıma santral sinir sisteminin dış dünyaya açılan kapısıdır. Santral sinir sisteminin diğer bölgelerinde kapiller endotel yapısı tam bütünlük sağlayacak şekilde birbiri ardına devam eden "tight junction" ile bağlıdır ve astrositlerin uzantıları endotel üzerinde ikinci bir katman oluşturur.

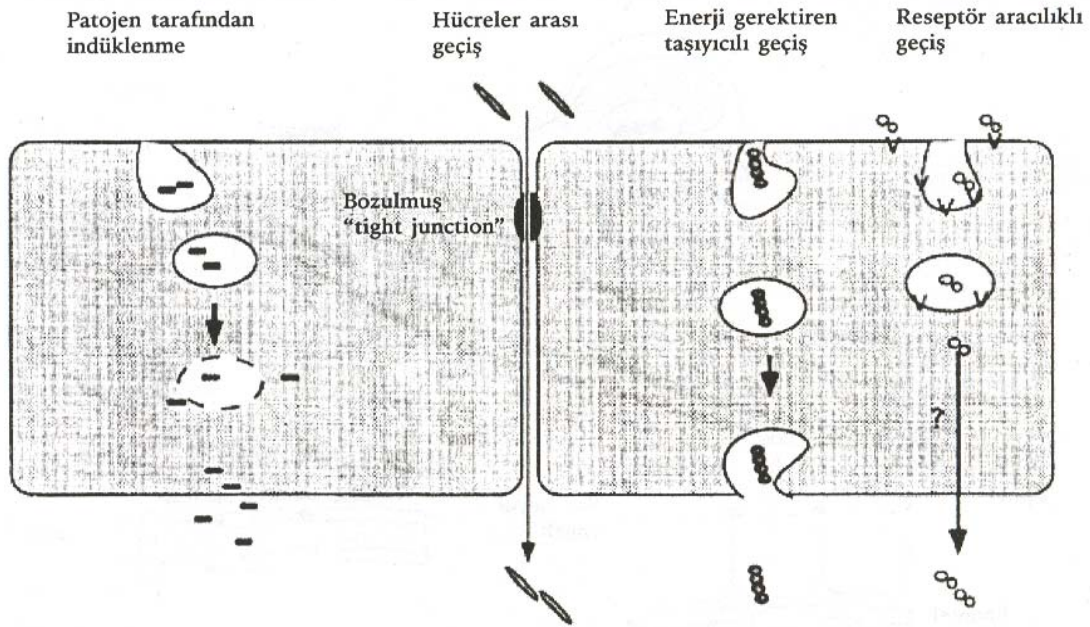
pleksusda yer alan epitel hücrelerine rahatlıkla bağlanarak ventriküllere geçebilir. Kısaca koroid pleksus, çok yoğun kan akımı, "delikli" (fenestre) yapıdaki epitel hücreleri ve mikroorganizmalar için reseptör görevi görebilen yapısı ile bakterilerin geçişi için bir kapı gibidir. Genel olarak mikroorganizmaların BOS'a geçişi, giriş yerine ve "tight junction"ı geçiş özelliklerine göre ayrı ayrı değerlendirilebilir. Geçiş yerine göre; mikroorganizmalar (1) koroid pleksus epitelinden doğrudan BOS'a veya (2) santral sinir sistemi vasküler endotelinden beyin parankimine geçebilir. Geçiş özelliklerine göre, yukarıdaki her iki bölgeden (1) doğrudan geçiş olabilir, ayrıca (2) mikroorganizmalar endotel hücrelerinin, glial hücrelerin veya bazal membran hücrelerinin fonksiyonlarını bozarak veya (3) lökositlerin içerisinde direkt invazyonla BOS içerisine geçebilirler.

Endotel veya epitel hücrelerinden direkt geçiş; hücrenin içinden veya hücreler arasından geçiş şeklinde olabilir. Hücre içinden geçiş de patojen tarafından indüklenen vakuol içine alınma veya

pinositik taşıyıcıların oluşumu ile gerçekleşebilir (Şekil 4).

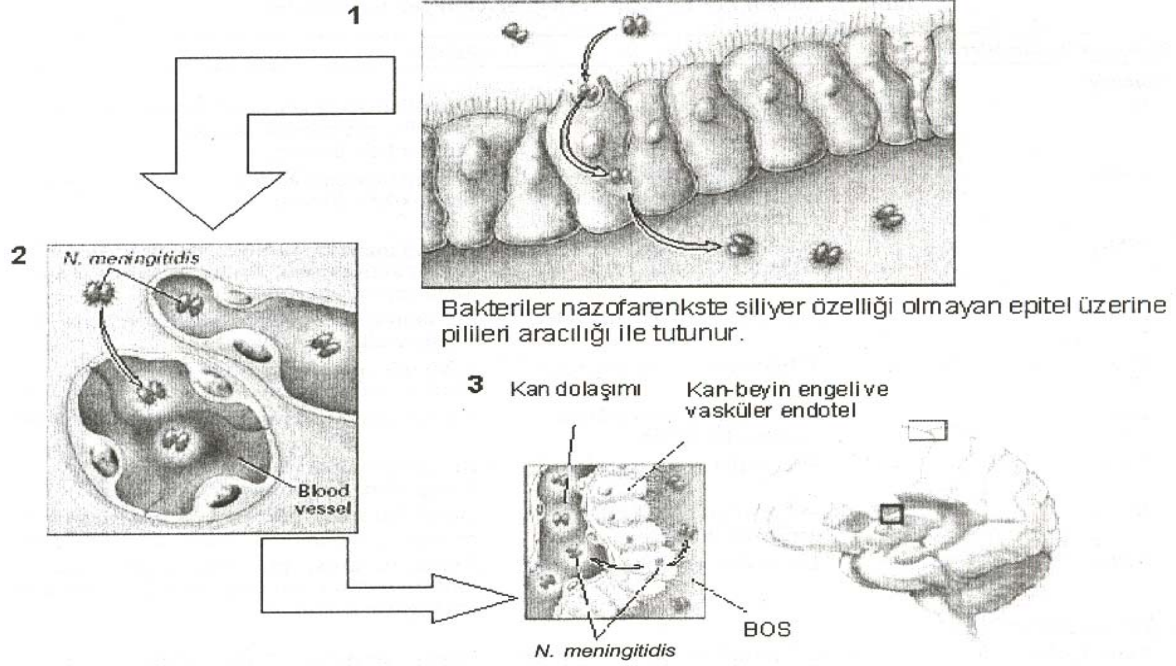
Patojen mikroorganizmalar BOS'a geçtikten sonra, savunma mekanizmalarının hemen hemen bulunmadığı, zengin kaynakların bol olduğu bir ortama girmiş olur (Şekil 5). Subaraknoid aralıkta nötrofiller ve diğer kan hücreleri, kompleman komponentleri ve immünglobülinler olmadığı için bakteri BOS içine girdiğinde menenjit kaçınılmazdır^{25,26}. BOS'taki lokal antikor düzeyi ve kompleman aktivitesi oldukça düşüktür. Bu ortamda logaritmik olarak artan mikroorganizmalar, lökositlerin artışına ve enflamatuvar cevaba neden olurlar.

Bakteriyel menenjitte pnömokok gibi gram pozitif bakterilerin hücre duvarı komponentleri (peptidoglikan, teikoik asit) veya H. influenzae, N. meningitidis gibi gram negatif bakterilerin kapsülünün bir komponenti olan lipopolisakkarid (LPS) bakterinin BOS içinde çoğalması sırasında üretilir veya bakterisidal antibiyotik tedavisi sırasında bakteri yıkımı gerçekleştiğinde



Şekil 4. Kan-beyin engeline mikroorganizmaların olası geçiş mekanizmaları.

- (1) Patojen tarafından indüklenen taşıyıcı şeklinde geçiş (*Listeria* bu mekanizma ile BOS'a geçmektedir),
- (2) "Tight junction" bağlarının gevşemesi ile BOS'a geçiş hücreler arası geçişe ve spiroketlerin BOS'a girişine örnek olmaktadır,
- (3) Pinositik taşıyıcıların oluşarak hücre içerisinden mikroorganizmaların geçişi seyrek ve özellikle meningokok ve subakut bakteriyel endokardit etkeni olan ajanlar için söz konusu olabilir,
- (4) Reseptör ile geçiş iki mikroorganizma için gösterilmiştir; *S. pneumoniae* için "platelet" aktive edici faktör (PAF) ve sıtma ajanı için ICAM-1.



Şekil 5. Kapsüllü mikroorganizmalar intravasküler alanda kapsüllü yapıları sayesinde klasik kompleman sisteminin etkisinden korunmuş olurlar. Ayrıca kapsül yapısını fagositler hücrelerin etkili fagositozuna da engel olarak bu mikroorganizmaların dolaşımında canlı kalmalarını sağlar.

BOS içine artan miktarda salınır²⁵⁻²⁸. Deneysel bakteriyel menenjit modellerinde gram negatif bakterilerin lipopolisakaridlerinin ve gram pozitif bakterilerin peptidoglikan-teikoik asidininin meningeal enflamasyonun en kuvvetli indükleyicileri olduğu gösterilmiştir²⁹⁻³⁵. Her ne kadar bunların santral sinir sistemine toksik etkileri kısıtlı ise de, monositleri/makrofajları, astrositleri ve mikrogliaları yerel enflamatuvar cevabın mediatörleri ve tetikleyicisi olarak rol oynayan farklı sitokin ve kemokinlerin sentez ve salınmalarını sağlamak üzere stimüle ederler³⁶. LPS en önemli endotoksindir, monositler üzerinde bulunan ve CD14 olarak adlandırılan bir proteine bağlanır ve aralarında tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interk α kin-1 (IL-1), IL-6, IL-10, ve IL-12'nin olduğu çok sayıda sitokin ve kemokin sentezini tetikler (Tablo I)³⁶. fMLP (N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-L-phenylalanine) bakteri lizisi sırasında üretilir, etkin bir kemoatraktan ve granülosit aktivatörüdür. Granülositlerin bakteriyel enfeksiyon bölgelerine infiltrasyonuna katkıda bulunur³⁶.

Hayvanlarda intrasisternal uygulanan endotoksin ile oluşturulan menenjitte BOS'ta TNF- α aktivitesinin ilk bir saatten önce saptandığı bildirilmiştir³². TNF- α ve IL-1 β üretimini takiben, diğer enflamatuvar mediatörler (diğer interlökinler, kemokinler, IL-6, IL-8, platelet aktive edici faktör (PAF), prostaglandinler, matris metalloproteinazları, nitrik oksit ve reaktif oksijen radikalleri) BOS'ta tespit edilir²⁵⁻²⁸. Salınan sitokin ve kemokinler serebral damar endotel hücreleri ve nötrofiller üzerindeki birbirlerine karşı adezyon moleküllerini aktive eder^{24,25}. Sitokinler, kemokinler ve diğer kemotaktik uyarılar ve cevap olarak nötrofiller kandan BOS içine geçerek belirgin pleositoz gelişir²⁴.

Kandaki nötrofillerin BOS'a geçişi; üç aşamada olur; (1) selektin grubundan olan endotelial lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1) aktive damar endotel hücrelerinin yüzeyinde, L selektin ise lökositlerin üzerinde eksprese edilir, (2) endotel hücreleri üzerindeki ICAM-1 (CD 54) ve lökositler üzerindeki CD 11/18 integrinin

Tablo I. Menenjitte rol alan sitokinler ve diğer mediatörler

| Sitokinler/mediatörler | Üretim yeri | Etkileri |
|--|---|--|
| <i>Sitokinler</i> | | |
| IL-1 | Makrofajlar, doku hücreleri | Proenflamatuar, kemokin/sitokin üretimi, vasküler geçirgenlik artışı, nitrik oksit üretimi |
| TNF- α | Makrofajlar, T hücreleri, doğal öldürücü hücreler, mast hücreleri | Proenflamatuar, kemokin/sitokin üretimi, nitrik oksit üretimi |
| IFN- γ | T hücreleri, doğal öldürücü hücreler | Proenflamatuar, kemokin/sitokin üretimi, fagosit aktivasyonu, T hücre diferansiyasyonu, MHC moleküllerinin sentezi |
| IL-4 | T hücreleri, mast hücreleri | IgE sınıfı antikor gelişimi, allerjik enflamasyon, T hücre diferansiyasyonu |
| IL-5 | T hücreleri, mast hücreleri, eozinofiller | Eozinofil mobilizasyon ve aktivasyonu, allerjik enflamasyon |
| IL-6 | Monositler / makrofajlar, endotel hücreleri | B hücre diferansiyasyonu, T hücre aktivasyonu |
| IL-10 | Monositler / makrofajlar, | Anti-enflamatuar, kemokin/sitokin T hücreleri üretimini inhibisyonu |
| IL-12 | Monositler / makrofajlar, dendritik hücreler | Doğal öldürücü hücreler ve T hücrelerinde sitolizis, IFN- γ üretimi, T hücre diferansiyasyonu |
| TGF- β | Lökositler ve doku hücreleri | Anti-enflamatuar, proenflamatuar sitokin fonksiyonunun inhibisyonu, IFN etkilerinin antagonize edilmesi, doku tamiri |
| <i>Diğer mediatörler</i> | | |
| Kemokinler | Lökositler ve doku hücreleri | Lökosit birikimi, immün hücre fonksiyonunun artırılması |
| Endotoksinler | Gram negatif bakteri hücre duvarı komponenti | Proenflamatuar, kemokin/sitokin üretimi, immün fonksiyonunun artırılması |
| fMLP | Bakteri hücre duvarı | Granülosit birikimi ve aktivasyonu |
| Platelet aktive edici faktör, prostaglandinler, lökotrienler | Makrofajlar, granülositler, doku hücreleri | Granülosit aktivasyonu, doku tamiri |

etkileşimi ile endotel hücrelerine adezyon sağlanır, (3) başlıca kemokinlerin oluşturduğu kemotaktik etki ile damar duvarlarından transendotelial migrasyon olur^{24,25}. Bu arada özellikle TNF- α ve IL-1'in etkisi ile kan-beyin engelindeki zedelenme artar³⁷. Deneysel hayvan menenjit modellerinde BOS içine intrasisternal TNF- α verildikten bir saat, IL-1 verildikten iki saat, pnömokok verildikten dört saat sonra BOS'ta pleositoz başlamaktadır³⁷. Deneysel menenjitlerde lökositlerin beyin dokusunda zedelenme gelişimine katkıda bulunduğu ve lökosit adezyonunun inhibisyonunun beyin ödemi, kan-beyin engelini bozulmasını, intrakranial basınç artımını, bölgesel kan akımı artımını ve lökositlerin BOS içinde birikmesini önlediği veya azalttığı gösterilmiştir³⁸⁻⁴⁰. Bakteriyel menenjitte BOS içindeki lökositler reaktif oksijen metabolitleri, proteolitik enzimleri, sitokinleri ve kemokinleri üreterek

beyin zedelenmesine katılmaktadır²⁵. Reaktif oksijen metabolitleri bakteri ürünleri veya TNF- α tarafından stimüle edilen nötrofiller, makrofajlar ve mikroglialar tarafından üretilir. Hücre ve doku zedelenmesi, büyük damarlarda vazospazm ve tromboza, sonuçta fokal perfüzyon bozukluğuna ve kan-beyin engelinde bozulmaya neden olur²⁵. Sitokin veya bakteri komponentleri ile indüksiyondan sonra makrofajlarda, nötrofillerde, damar düz kas hücrelerinde ve glial hücrelerde üretilen nitrik oksit sitotoksikite ve serebral kan akımında değişikliğe neden olur²⁵. Matriks metalloproteinazları, çinko bağımlı bir endopeptidaz'dır. TNF- α lökositler ve beyindeki endotel hücreleri, damar düz kas hücreleri, nöronlar, astrositler ve mikroglial hücreler içindeki matriks metalloproteinazları indükler. Matriks metalloproteinazları, kan-beyin engelini subendotelial bazal laminasının majör komponentleri olan

kollajen IV ve kollajen V'i yıkar. Kan-beyin engelinden lökosit migrasyonunu kolaylaştırır²⁵. Oluşan enflamatuvar cevap sırasında kompleman sistemi aktive olur, araşidonik asit metabolizması artar, granülosit ve trombositlerin aktivasyonu artar²⁵. Kan-beyin engelinin geçirgenliğinin artması serum proteinleri, makromoleküller, nöronal zedelenmeye neden olan eksitator amino asitler (glutamat) ve diğer zararlı moleküllerin santral sinir sistemine ulaşmasına neden olur. Bu olaylar intrakranial basınç artımı, serebral kan akımında azalma ve nöronal zedelenme ile sonuçlanır. Gelişen hipoksemi, anaerobik metabolizma ile glukoz kullanımının ve laktat konsantrasyonunun artmasına neden olur²⁵. Normalde glukoz kandan BOS'a koroid pleksus ve subaraknoid kapiller damarlardan transportla geçer. Kan-beyin engeli bozulduğunda glukoz transportu bozulur²⁵.

Santral sinir sisteminde ki bu değişiklikler hastanın klinik bulgularının ortaya çıkışına neden olur. Yazımızın bundan sonraki bölümünde menenjit klinik bulguları ve tedavisi üzerinde durulacaktır.

KAYNAKLAR

- de Gans J, van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1549-1556.
- Gessner BD. Worldwide variation in the incidence of *Haemophilus influenzae* type b meningitis and its association with ampicillin resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 79-87.
- Cunha BA. Clinical relevance of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 204-214.
- Philips EJ, Simor AE. Bacterial meningitis in children and adults. *Postgrad Med* 1998; 103: 102-117.
- Aronin SI, Quagliarello VJ. New perspective on pneumococcal meningitis. *Hosp Pract* 2001; 2: 43-6, 49-50, 51.
- Booy R, Kroll S. Bacterial meningitis in children. *Curr Opin Pediatr* 1994; 6: 29-35.
- Pohl CA. Practical approach to bacterial meningitis in childhood. *Am Fam Physician* 1993; 47: 1595-1603.
- Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med* 1997; 337: 970-976.
- Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, Gaventa S, Broome CV. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. The Bacterial Meningitis Study Group. *J Infect Dis* 1990; 162: 1316-1323.
- Neuman HB, Wald ER. Bacterial meningitis in childhood at the Children's Hospital of Pittsburgh: 1988-1998. *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40: 595-600.
- Peltola H, Aavitsland P, Hansen KG, Jonsdottir KE, Nokleby H, Romanus V. Perspective: a five-country analysis of the impact of four different *Haemophilus influenzae* type b conjugates and vaccination strategies in Scandinavia. *J Infect Dis* 1999; 179: 223-229.
- URL: <http://who.int> (Kasım 2002 erişimi).
- Prober CG. Central nervous system infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*. (16th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2000: 751-760.
- Redington JJ, Tyler KL. Viral infections of the nervous system, 2002: update on diagnosis and treatment. *Arch Neurol* 2002; 59: 712-718.
- van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 144-166.
- Kilian M, Husby S, Host A, Halken S. Increased proportions of bacteria capable of cleaving IgA1 in the pharynx of infants with atopic disease. *Pediatr Res* 1995; 38: 182-186.
- Virolainen A, Jero J, Kayhty H, Karma P, Leinonen M, Eskola J. Nasopharyngeal antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides in children with acute otitis media. *J Infect Dis* 1995; 172: 1115-1118.
- Kilian M, Reinholdt J, Lomholt H, Poulsen K, Frandsen EV. Biological significance of IgA1 proteases in bacterial colonization and pathogenesis: critical evaluation of experimental evidence. *APMIS* 1996; 104: 321-338.
- McGee ZA, Stephens DS, Hoffman LH, Schlech WF 3rd, Horn RG. Mechanisms of mucosal invasion by pathogenic *Neisseria*. *Rev. Infect. Dis.* 1983; 5 (Suppl. 4): S708-S714.
- St Geme JW 3rd, Falkow S. *Haemophilus influenzae* adheres to and enters cultured human epithelial cells. *Infect Immun* 1990; 58: 4036-4044.
- van Deuren M, Brandtzaeg P, vander Meer JWM. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 144-166.
- Burns IT, Zimmerman RK. *Haemophilus influenzae* type B disease, vaccines, and care of exposed individuals. *J Fam Pract* 2000; 49 (9 Suppl): S7-S13.
- Levine S. Choroid plexus: target for systemic disease and pathway to the brain. *Lab Invest* 1987; 56: 231-233.
- Tuomanen E. Entry of pathogens into the central nervous system. *FEMS Microbiol Rev* 1996; 18: 289-299.
- Leib SL, Tauber MG. Pathogenesis of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 527-548.
- Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology and progress. *N Engl J Med* 1992; 327: 864-872.

27. Saez-Llorens X, Ramilo O, Mustafa MM, Mertsola J, McCracken GH Jr. Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: current concepts and therapeutic implications J Pediatr 1990; 116: 671-684.
28. Tauber MG, Shibl AM, Hackbarth CJ, Larrick JM, Sande MA. Antibiotic therapy, endotoxin concentration in cerebrospinal fluid, and brain edema in experimental *Escherichia coli* meningitis in rabbits. J Infect Dis 1987; 156: 456-462.
29. Waage A, Halstensen A, Shalaby R, Brandtzaeg P, Kierulf P, Espevik T. Local production of tumor necrosis factor α , interleukin 1, and interleukin 6 in meningococcal meningitis: relation to the inflammatory response. J Exp Med 1989; 170: 1859-1867.
30. Syrogiannopoulos GA, Hansen EJ, Erwin AL, et al. *Haemophilus influenzae* type b lipooligosaccharide induces meningeal inflammation. J Infect Dis 1988; 157: 237-244.
31. Mustafa MM, Ramilo O, Syrogiannopoulos GA, Olsen KD, McCracken GH Jr, Hansen EJ. Induction of meningeal inflammation by outer membrane vesicles of *Haemophilus influenzae* type b. J Infect Dis 1989; 159: 917-922.
32. Mustafa MM, Ramilo O, Olsen KD, et al. Tumor necrosis factor in mediating experimental *haemophilus influenzae* type b meningitis J Clin Invest 1989; 84: 1253-1259.
33. Prinz M, Kann O, Draheim HJ, et al. Microglial activation by components of gram-positive and -negative bacteria: distinct and common routes to the induction of ion channels and cytokines. J Neuropathol Exp Neurol 1999; 58: 1078-1089.
34. Tuomanen E. Molecular mechanisms of inflammation in experimental pneumococcal meningitis. Pediatr Infect Dis J 1987; 57: 1559-1562.
35. Tuomanen E, Liu H, Hengstler B, Zak O, Tomasz A. The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall. J Infect Dis 1985; 151: 859-868.
36. Tauber MG, Moser B. Cytokines and chemokines in meningeal inflammation: biology and clinical implications. Clin Infect Dis 1999; 28: 1-12.
37. Saukkonen K, Sande S, Cioffi C, et al. The role of cytokines in generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. J Exp Med 1990; 171: 439-448.
38. Tuomanen EI, Saukkonen K, Sande S, Cioffi C, Wright SD. Reduction of inflammation, tissue damage, and mortality in bacterial meningitis in rabbits treated with monoclonal antibodies against adhesion-promoting receptors of leukocytes. J Exp Med 1989; 170: 959-968.
39. Saez-Llorens X, Jafari HS, Severien C, et al. Enhanced attenuation of meningeal inflammation and brain edema by concomitant administration of anti-CD18 monoclonal antibodies and dexamethasone in experimental *Haemophilus influenzae* meningitis. J Clin Invest 1991; 88: 2003-2011.
40. Weber JR, Angstwurm K, Burger W, Einhaupl KM, Dirnagl U. Anti-ICAM-1 (CD54) monoclonal antibody reduces inflammatory changes in experimental bacterial meningitis. J Neuroimmunol 1995; 63: 63-68.