



SIK KARŞILAŞILAN ENFEKSİYON HASTALIKLARI

(Entegre Anlatım)

SIK KARŞILAŞILAN BAZI ENFEKSİYON HASTALIKLAR (Entegre Anlatım)

MENENJİT VE ENSEFALİTLER

En sık rastlanan menenjit nedenleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Menenjite yol açan nedenler

AKUT MENENJİTLER		KRONİK MENENJİTLER	
Pürülan (Bakteriyel)	Aseptik	Pürülan (Fungal)	Aseptik
<i>S.pneumoniae</i> (sporadik) <i>N.meningitidis</i> (epidemik) <i>H.influenzae</i> Grup B streptokok (YD) <i>E.coli</i> K1 (YD) Enterokoklar (YD) <i>L.monocytogenes</i> (YD, Y)	Viral (enterovirüs, mumps, HSV vb.) <i>Plasmodium</i> türleri <i>Toxoplasma gondii</i> <i>L.icterohaemorrhagiae</i> <i>M.pneumoniae</i> Beyin apse ve tümörü Vertebra osteomyeliti	<i>C.neoformans</i> (İY) <i>Candida</i> türleri <i>C.immitis</i> (gebelerde)	<i>M.tuberculosis</i> <i>T.pallidum</i> (nörosifilizde)
Not: İlk üçü için lateks aglütinasyon kitleri mevcuttur. YD: Yenidoğan Y: Yaşlı İY: İmmün yetmezlikli	Not: Non-enfektif nedenlere dikkat ediniz. Leptospira nedenli olanlar immünolojiktir.	Not: Sadece immün yetmezliklilerde görülür. <i>C.immitis</i> gebelerde ağır menenjit etkenidir.	Not: Tüberkülozda protein çok fazladır. Buna beyin tabanı tutulumu da eklenince hidrosefali sıktır.

AKUT PÜRÜLAN (BAKTERİYEL) MENENJİTLER:

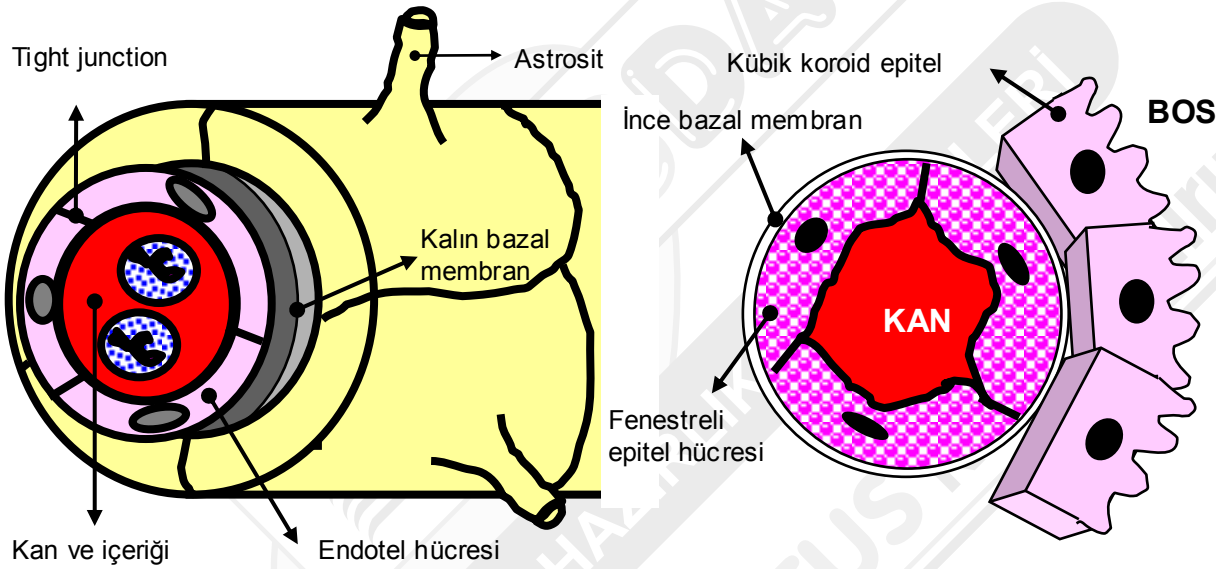
- **Etkenler:** Tüm akut bakteriyel menenjitlerin %80'inden üç bakteri sorumludur; ***Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae***. Bu "üç menenjit bakterisinin" ortak özellikleri şunlardır:
 - Kapsüllüdürler. Kapsüle karşı antikorlar hastalıktan koruyuculuk sağlar. Bu amaçla, risk gruplarının kapsüler antijen aşıları ile aşılması gerekir.
 - Salgıladıkları IgA1 proteaz enzimi ile salgısal IgA'yı menteşe bölgesinden koparırlar ve böylece salgısal faktörlerden kendilerini korurlar.
 - Yüksek ısıda etkisizleştirilebilen inhibitör bazı maddelerin (yağ asidi, nadir elementler) elimine edildiği çikolatamsı agarda iyi ürerler.
 - Üçü de %5 CO₂'li ortamda iyi ürer.
 - Bu üç bakteri de üst solunum yolu florasında veya taşıyıcılarda bulunabilir. Meningokoklar kalabalık yaşanan yerlerde epidemilere yol açar.
- **Epidemiyoloji:**
 - Menenjit olgularının yaklaşık %75-85'i beş yaşın altındaki çocuklarda görülür. Çocukluk çağı (<15 yaş) menenjitlerinin %95'inden fazlası ilk üç yaş içinde gelişmektedir.
 - Hib, aşısız toplumlarda ilk iki ay hariç, ilk bir yaştaki menenjitlerin %60-75'inden sorumludur, en çok 7-11'inci aylarda görülür. Yaş ilerledikçe menenjit gelişme olasılığı azalır.
 - Üç yaşından sonra ise Hib menenjiti gelişme olasılığı git gide azalır, yerini *Mycobacterium tuberculosis* alır (tüm olguların %30'u).
 - **Hib aşılarının** çocukluk dönemi aşıları içerisine alındığı toplumlarda, yaşlara göre akut bakteriyel menenjit etkenleri Tablo-2'de verilmiştir.

Tablo-2: Hib aşıllı toplumlarda yaş gruplarına göre sorumlu etkenler

0-3 AY	3 AY-50 YAŞ	> 50 YAŞ
Grup B streptokok	Pnömonokok (bireysel)	Pnömonokok
Gram (-) basil (E. coli)	Meningokok (kitlesel)	Gram (-) basil
Grup D streptokok	<i>H. influenzae</i> (kapsülsüz)	<i>L. monocytogenes</i>
<i>L. monocytogenes</i>		

• Patogenez:

- **Kan-beyin bariyerini** oluşturan endotel hücreleri arasında iyi kurgulanmış bir tight-junction (birbirine sıkıca yapışma) ve kalın bir bazal membran vardır. Bu nedenle bakteriler bu yapıları ve astrositleri geçerek beyin parankimine ulaşamaz. Sonuç olarak primer bakteriyel ensefalit tablosu görülmez.
- **Kan-BOS bariyeri (KBB)**'nde ise endotel hücreleri fenestrelidir (delikli, porlu). Sıkı yapışma özelliği de göstermez ve bazal membranı da incedir. Dolayısıyla zaten kandan moleküllerin geçişine izin verecek şekilde kurgulanmıştır. Buradan bakterilerin geçişi de daha kolaydır. Bakteriler, salınan bol miktarda TNF-alfa ve IL-1beta gibi sitokinlerin ve hücre duvarı yapılarının yardımı ile KBB hücrelerinin sıklılığını daha da bozarak subaraknoid aralığa (SAA) geçerler (Şekil-1).

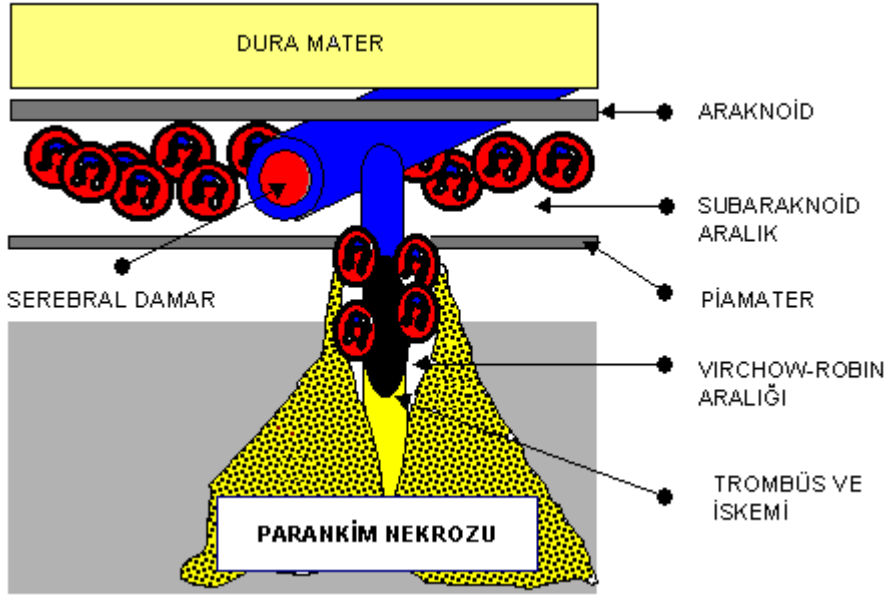


Şekil-1:

Kan-beyin bariyeri (solda) ve kan-BOS bariyeri (sağda)

- BOS içinde antikorlar çok düşük konsantrasyonda bulunur (IgG için BOS/Kan oranı 1/800'dür). Bu nedenle bakteriler subaraknoid aralık (SAA)'ta, BOS ortamında kolayca üreyebilirler. Bu bölgede bakteri sayısı logaritmik olarak artar. Ölen bakteri sayısı da orantısız olarak arttığı için açığa çıkan LPS ve murein tabaka miktarı üst düzeylere çıkar.
- Hücre duvarı yapılarının uyarısı ile yapımı artan IL-8 gibi **kemokin kemoatraktanlar** ve lökotrien B4, komplemanın 5a komponenti ve bakteriyel lizis sırasında ortama salınan hücre duvarı yapısı (küçük formil peptid, fMLP) gibi **non-kemokin kemoatraktanlar**, nötrofillerin olay bölgesine birikmesini sağlar.
- Nötrofiller olay bölgesi venüllerine gelince önce yuvarlanarak yavaşlarlar. Daha sonra integrinleri (LFA, kompleman reseptör 1 ve 3) ile endotel hücrelerindeki hücreler arası adezyon molekülleri (ICAM)'ne bağlanırlar. Böylece durdurulmuş olan nötrofiller, TNF-alfa ve IL-1beta'nın meninksler üzerindeki sitopatik ve permeabilite artırıcı etkileri ile buldukları aralıklardan endotel dizilerini geçerek SAA'ya ulaşırlar.
- Bölgede biriken nötrofiller, reaktif oksijen radikalleri, lizozomal enzimler gibi içeriklerini ortama boşaltırlar. Bunlar da doku destrüksiyonuna yol açar. Nötrofil nedenli destrüksiyon, beyin parankimi gibi

ilişkili anatomik yapılarda da geçerlidir. SAA içindeki nötrofiller, parankimi penetre eden damarların çevresinde, içinde BOS dolaşan anatomik Virchow-Robin aralıklarına da girerler. Vasküler yapıları inflame ederler. Bunun sonucunda gelişen trombüsler, parankim nekrozuna yol açarlar (Şekil-2).



Şekil-2: Akut bakteriyel menenjitlerde beyin parankim nekrozu

- **Sonuç olarak;** KBB permeabilite artışına bağlı olarak **vazojenik ödem**, hücre içi sıvının artışı ve ekstrasellüler hipotonisite nedenleriyle **sitotoksik ödem** ve BOS volümü artışı ve hidrosefali nedeniyle de **interstisyel ödem** gelişir.
- **Klinik özellikler:** Akut bakteriyel menenjitlerde genel klinik tablo, bakteri cinsi ya da türüne göre değişiklik göstermez. Salt klinik veriler ile ayırıcı tanıya varmak olanaksızdır.

MENENJİTLERDE GÖRÜLEN EN SIK BELİRTİLER

- ✓ Yüksek ateş (%90)
- ✓ Baş ağrısı (%90)
- ✓ Mental değişiklikler (şuur bulanıklılığı, konfüzyon, stupor, koma)
- ✓ Bulantı, kusma
- ✓ Nöropsikiyatrik belirtiler (en sık ajitasyon)
- ✓ Herpes labialis
- ✓ Peteşiler (yoğun meningokoksemi var ise)
- ✓ Patolojik refleksler (Babinski ve eş değerdeki refleksler)
- ✓ Konvülsiyon (menenjitte nadir, ensefalitte sık)

MENİNGİT İRRİTASYON BULGULARI

- ✓ Ense sertliği
- ✓ Kernig ► Başın sternuma doğru fleksiyonunda ağrı
- ✓ Brudzinski ► Başın sternuma fleksiyonunda dizlerde fleksiyon

- **Tanı:** Kanda nötrofilik lökositöz, sola kayma, sedimantasyon artışı; BOS'ta patolojik değerler saptanır. Tam kan önemli, fikir verici bir tetkiktir. Üç en sık menenjit tablosunun hemogram özellikleri Tablo-3'te verilmiştir.

Tablo-3: Üç en sık menenjit tablosunda tam kan ve sedimantasyon bulguları

	Lökosit (/mm ³)	Formül	Sedimantasyon
Bakteriyel	15-20 bin	%90 nötrofil	Genelde 20-30 mm ^h
Viral	Normal, düşük	Lenfomonositoz	Normal
Tüberküloz	Normal	Lenfomonositoz	Yüksek veya normal (*)

(*) Eş zamanlı olarak parankim tüberkülozu var ise yüksektir

- BOS; beyinde ventrikül tabanındaki plexus choroideus'da yapılır. Günde erişkinlerde 700-750 mL (400-500 mL/m²) kadar sentezlendiği hesaplanmıştır. Çoğu venöz sinüslerdeki araknoid villuslardan geri emilir. Normal bir erişkinde 100-150 mL (100 mL/m²) BOS bulunur.
- Lomber ponksiyon (LP), erişkinlerde L₃₋₄ spinal aralıktan güvenli olarak, bebeklerde ise bir alt aralıktan yapılır. Başlıca LP kontrendikasyonları şunlardır:
 - ☑ Kafa içi basıncının arttığını gösteren verilerin varlığı: Çift taraflı papiller ödem, bradikardi ve hipertansiyon birlikteliği (Cushing refleksi), beyin sapı bulguları (düzensiz soluma), çift taraflı sabit dilate pupillalar, 6. kafa çifti paralizisi (içe şaşılık), bilinç bozuklukları (Glasgow Koma Skalası skoru ≤ 11), dekortikasyon veya deserebrasyon sertliği, yenidoğan ve infantlarda fontanel bombeliği (ön fontanel hariç) kafa içi basıncının arttığını gösterir.
 - ☑ Septik şok
 - ☑ Respiratuvar distres
 - ☑ Lomber ponksiyon yapılacak cilt bölgesinde enfeksiyon
 - ☑ Merkez sinir sisteminde bilinen fokal bir enfeksiyon (apse)
 - ☑ Yeni başlamış epileptik nöbetler
 - ☑ Koagülopati
 - ☑ Trombositopeni (gerçek değil, rölatif kontrendikasyondur)
- Menenjit düşünülen hastalarda yukarıdaki LP kontrendikasyonları var ise önce ampirik tedaviler başlanır. Daha sonra gözetim altında bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik incelemeler ile **beyin içi kitle** ya da **kanama araştırması** yapılır. Saptanmamışsa da BOS basıncının azaltılabilmesi için hasta **başının 30°'lik açıyla yukarı kaldırılması, hiperozmolar tedavi (hızlı mannitol infüzyonu) veya hiperventilasyon** uygulamalarıyla olası bir herniasyon ya da kalıcı nörolojik defisit riski en aza indirilir. BOS basıncı azaltıldıktan sonra LP uygulanır.
- En önemli klinik sorun, çok acil bir klinik antite olan menenjitte, en kısa zamanda doğru klinik ve laboratuvar tanının konması ve ampirik tedavinin başlatılmasıdır.
- Üç en sık menenjitteki BOS bulgularını geniş olarak Tablo-4'te bulacaksınız.

Tablo-4: Sık karşılaşılan menenjitlerde BOS bulguları

PARAMETRE	NORMAL	AKUT BAKTERİYEL	VİRAL	TÜBERKÜLOZ
Basınç (mmH₂O)	150-200	Çok artmış	Normal, hafif artmış	Çok artmış
Renk	Renksiz	Boz	Renksiz	Ksantokromik
Görünüm	Berrak	Bulanık	Berrak	Berrak
Protein	15-45 mg/dL	Artmış	Hafif artmış	Çok artmış
Şeker*	45-80 mg/dL	Çok azalmış	Normal	Azalmış
Hücre sayısı (/mm³) ve cinsi	5-10, lenfosit	Binlerce, nötrofil	< 1000, lenfosit	< 1000, lenfosit

*Eş zamanlı kan şekerinin 1/2-2/3 arasındaki değerler normal kabul edilir.

- Besiyerlerine ekim:
 - ☑ Kültür için **BOS materyali** alındıktan hemen sonra tüp karbon kağıdı ile sarılır, tercihen santrifüje edilir ve aşağıdaki besiyerlerine tek koloni ekimi yapılır:
 - a) Bir adet kanlı agara ekim yapılarak normal atmosfer koşullarında etüve koyulur.
 - b) Birer kanlı ve çikolatamsı agar, %5 CO₂'li inkübatöre koyulur.
 - c) Gereğinde Sabouraud Dekstroz Agar, Löwenstein-Jensen gibi özel besiyerlerine ekilmelidir.
 - ☑ Eş zamanlı olarak **kan ve idrar kültürleri** de alınarak izlenmelidir.
- İndirekt tanısal prosedürler: Üç sık menenjit bakterisinin (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) **kapsül antijenlerini** hedefleyen ve birkaç dakika içinde sonuç veren **lateks aglütinasyon kitleri** mevcuttur. Pozitif bulunması halinde oldukça destekleyici testlerdir.
- Sıklıkla menenjite yol açan bakteriyel ya da viral etkenlere yönelik **moleküler tanı yöntemleri** de geliştirilmiştir. Örneğin ilk veriler HSV, CMV gibi viral etkenleri ya da tüberküloz menenjiti destekliyorsa, BOS'ta etkene yönelik olarak yapılan **PCR araştırmaları** oldukça yüksek tanısal değere sahiptir.
- **Komplikasyon ve sekeller:** Zamanında ve doğru olarak tedavi edilmeyen olgularda ölüm olasılığı fazladır. En yüksek mortalite hızı, sıklıkla **subdural effüzyon** ile seyreden *Streptococcus pneumoniae* menenjitinde görülür. Beş yaşın altında %3 olan mortalite, 60 yaşın üstünde %30'u aşar. Mortalite sepsis, septik şok, serebral herniasyon, uygunsuz anti-diüretik hormon (ADH) salınımı ve serebrovasküler komplikasyonlardan dolayıdır. Fokal nörolojik anomaliler, kafa çifti felçleri ve hemiparezi gelişebilir.
- **Tedavi:** Akut pürülan menenjitlerde, BOS kültürü sonucuna göre tedavi başlama lüksü söz konusu değildir. BOS, kan ve idrar alındıktan sonra tüm veriler dikkatle (ancak asla yavaş değil) değerlendirilir. En olası ön tanıya yönelik **ampirik tedavi** başlanır. Yaş gruplarına göre seçilecek ampirik tedavilere ışık tutacak seçenekler Tablo-5'te verilmiştir.

Tablo-5: Akut pürülan menenjitlerde ampirik tedavi

YAŞ/RİSK FAKTÖRÜ	İLK SEÇENEK	ALTERNATİF
0-4 hafta	Ampisilin + Sefotaksim	Ampisilin + Gentamisin
1-3 ay	Ampisilin + Sefotaksim	Ampisilin + Vankomisin + Kloramfenikol
3 ay-50 yaş	Sefotaksim veya Seftriakson + Vankomisin	Meropenem
> 50 yaş	Sefotaksim veya Seftriakson + Ampisilin + Vankomisin	Meropenem + Ko-trimoksazol
Kafa tabanı kırığı	Vankomisin+3.kuşak sefalosporin	
Penetran travma	Vankomisin+Sefepim Vankomisin+Seftazidim	
Beyin cerrahisi girişimi sonrası	Vankomisin+Sefepim Vankomisin+Seftazidim	
BOS şanti varlığı	Vankomisin+Sefepim Vankomisin+Seftazidim	

- **Sefotaksim (en mükemmel) ve seftriakson**, BOS'a en iyi penetre olan sefalosporinlerdir. Üç menenjit bakterisini ve çoğu gram negatif ve pozitif etkenleri etki spektrumu içine alan bu iki antimikrobiyal, **ampirik tedavinin** temelini oluşturur.
- Dikkat edildiyse, iki "uç yaş grubunda" ek olarak ampisilin verilmektedir. Çünkü, immünite sorunları nedeni ile üstesinden gelinemeyen bir bakteri olan *Listeria monocytogenes* bu grupta üst sıralara tırmanmıştır; **sefalosporinlere doğal dirençlidir**.
- Ampirik tedavi başlanan olgularda ilk 36-48 saat içinde genel durumda düzelme sağlanamaz ise ikinci LP endikasyonu doğar. Ampirik tedavi ile dikkate değer bir düzelme belirlenmişse, kontrol LP'si zorunlu değildir. Bu arada, eğer BOS ve/veya diğer kültürlerde üreme olmuş ise, bunların antimikrobiyal