

MENENJİTLER (2 Ders saati)

Yard. Doç. Dr. Bilgin ARDA

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

Tel: 3903304, E posta: arda@med.ege.edu.tr

Bu Dersse Girmeden Önce Bilinmesi Gerekenler:

1. Akut irinli menenjitlerin epidemiyolojisi ve etiyolojisi
2. Aseptik menenjitlerin epidemiyolojisi ve etiyolojisi
3. Kronik menenjitlerin epidemiyolojisi ve etiyolojisi
4. Akut menenjitlerin patogenezi
5. Kronik menenjitlerin patogenezi
6. Kafa travması sonrası gelişen menenjitlerin etiyolojisi ve patogenezi
7. Akut menenjitli olguların kliniği
8. Kronik menenjitli olguların kliniği
9. Akut irinli menenjitlerin tanısı
10. Aseptik menenjitlerin tanısı
11. Kronik menenjitlerin tanısı
12. Akut irinli menenjitlerin ampirik ve etkene yönelik sağaltımı
13. Aseptik menenjitlerin sağaltımı
14. Kronik menenjitlerin sağaltımı

Kaynak:

2. sınıf 7. ders kurulu Mikrobiyoloji ve 3. sınıf 5. ders kurulu Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları derslerine bakınız

Amaç:

Erişkin akut ve kronik menenjit etkenleri, kliniği, tanısı ve sağaltımı konusunda bilgi kazandırılması.

Öğrenme Hedefleri:

Bu dersin sonunda öğrenci:

1. Meninks irritasyon bulgularını eksiksiz sayabilecektir.

2. Meninks irritasyon bulgularının oluşmasından sorumlu olan en az üç hastalığı belirtebilecektir.
3. Akut bakteriyel menenjit etkenlerini yaş gruplarına göre eksiksiz sayabilecektir.
4. Akut bakteriyel menenjit etkenlerinden hangilerinin salgın menenjit oluşturabileceğini eksiksiz sayabilecektir.
5. Kazaya bağlı kafa travması sonucu oluşan akut pürülan menenjitlere en sık neden olan bakteriyi belirtebilecektir.
6. Akut menenjitlerde beyin kan dolaşımındaki bozulma mekanizmasını sırası ile tanımlayabilecektir.
7. Akut menenjitlerin laboratuvar tanısını (BOS bulguları ve mikrobiyolojik incelemeleri) tam olarak belirtebilecektir.
8. Akut bakteriyel menenjitlerin ampirik antimikrobiyal sağaltımında kullanılacak antibiyotikleri eksiksiz sayabilecektir.
9. Akut bakteriyel menenjitlerin etkenlerine göre antimikrobiyal sağaltımında kullanılacak antibiyotikleri eksiksiz sayabilecek ve sağaltım sürelerini tam olarak belirtebilecektir.
10. Akut menenjitlerin destek tedavisinde yapılması gereken uygulamaları eksiksiz belirtebilecektir.
11. Akut bakteriyel menenjit salgınları sırasında, sağlıklı kişilerin profilaksisinde kullanılacak bir antimikrobiyal ajanı dozu ve uygulama süresi ile birlikte belirtebilecektir.
12. Aseptik menenjit etkenlerini ve hangilerinin salgın oluşturabileceğini belirtebilecektir.
13. Aseptik menenjitlerin laboratuvar tanısını (BOS bulguları ve mikrobiyolojik incelemeler) eksiksiz belirtebilecektir.
14. Kronik menenjit etkenlerinden önemli olan en az 3 tanesini sayabilecektir.
15. Kronik menenjitlerin klinik özelliklerini iyi bir şekilde tanımlayabilecektir.
16. Tüberküloz menenjitin seyrinde en sık görülen komplikasyonları nedenini açıklayarak belirtebilecektir.
17. Kronik menenjitlerin laboratuvar tanısını (BOS bulguları ve mikrobiyolojik incelemeler) eksiksiz belirtebilecektir.
18. Kronik menenjitlerin tedavisinde etkenlerine göre hangi antimikrobiyal ajanların kullanıldığını eksiksiz belirtebilecektir.

Ders İçeriği:

Akut bakteriyel menenjitler, tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Solunum yolu ve üriner sistem enfeksiyonları kadar sık rastlanmamakla birlikte, günümüzde hala çocuklar ve erişkinler, akut bakteriyel menenjitler nedeniyle ölmekte ya da kalıcı nörolojik hasarlarla yaşamlarını sürdürmektedirler.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, yıllık bakteriyel menenjit insidansı 100.000 kişiide 5-10 arasında değişmektedir. Bu da her yıl 15.000-25.000 olgu anlamına gelmektedir. Menenjit insidansı, kiş ve sonbaharın ilk aylarında artmaktadır. Mortalite, uygun antibiyotik tedavisine rağmen %5-40 arasında değişmektedir. Menenjit için iyi tanımlanmış risk faktörleri arasında, kötü sosyo-ekonomik durum ve sigara içme alışkanlığı başta gelmektedir. Vaka kontrol çalışmaları, sigara içme alışkanlığının menenjit geçirme riskini 2-4 kat arttırdığını göstermektedir. Akut bakteriyel menenjitlerde, prognozu etkileyen en önemli faktörler: ileri yaş, bilinç durumundaki değişikliklerin derecesi, konvülziyonlar ve BOS bulgularıdır. Yoksulluk, kalabalık yaşam, sağlık hizmetlerine ulaşmadaki güçlük ve ebeveynlerin düşük eğitim düzeyi menenjit insidansını arttıran faktörlerdir.

Akut bakteriyel menenjit etkenlerinin dağılımı, yaşa ve altta yatan kolaylaştırıcı faktörlere göre değişmekle beraber genel olarak *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* ve *Streptococcus pneumoniae* olguların %80'inden sorumludur. Çocuklarda *Haemophilus influenzae* ilk sırada yer alırken yetişkinlerde meningokok epidemileri dışında *Streptococcus pneumoniae* en sık saptanan etkidir. Bakteriyel menenjitli olguların yarısından fazlasını 5 yaşın altındaki çocuklar oluşturmaktadır. Ancak *Haemophilus influenzae tip b* aşısının yaygın bir şekilde kullanıma girdiği ülkelerde bu etkene bağlı menenjitlerin sayısı oldukça azalmıştır.

Menenjit beyin omurilik sıvısında (BOS) lökosit artışına ve biyoşimik değişikliklere neden olan meninkslerin inflamatuvar bir hastalığıdır. Bu inflamasyon kliniğe meninks irritasyon bulguları şeklinde yansımaktadır. Ateş, baş ağrısı, bulantı ve bazen kusma, ense sertliği, Brudzinski ve Kernig olumluluğu, fotofobi, rölatif bradikardiden oluşan semptom topluluğu meninks irritasyon sendromudur. Bu sendrom menenjit ve menengoansefalitlerin dışında beyin apsesi, spinal epidural apse, subaraknoidal kanama, beyinde yer kaplayan oluşum ve menenjizm varlığında da gelişebilir. Bu durum ayırıcı tanı açısından önem taşımaktadır. Menenjizmde meninkslerde ve beyin dokusunda organik bir bozukluk olmadığı için genelde BOS' ta bası artışı dışında bir patoloji saptanamaz.

Menenjitler çeşitli mikroorganizmalar tarafından oluşturulur ve mikroorganizmaların bir kısmı akut menenjitlere neden olurken bir kısmı kronik menenjitlerden sorumludur.

Akut menenjitlere neden olan etkenler:

A. Bakteriler

S. pneumoniae

N. meningitidis

H. influenzae

S. aureus

E. coli

Salmonella suşları

Pseudomonas aeruginosa

Listeria monocytogenes

Leptospira suşları

Borelia burgdorferi

B. Virüsler

Enterovirüsler (*Coxsackie, Echo, Polio*)

Arbovirüsler

Lenfositik koriyomenenjit virüsü

Kabakulak virüsü

Kızamık virüsü

Herpes virüsler

Adenovirüs

İnsan bağışık yetmezlik virüsü (HIV)

C. Protozoonlar

Naegleria fowleri

Acanthamoeba

Kronik menenjite neden olan etkenler

A. Bakteriler

M. tuberculosis

Brusella bakterileri

T. pallidum

Nokardiyalar

Aktinomiçetler

B . Mantarlar

C.neoformans

H.capsulatum

C.albicans

Aspergillus spp.

Zigomiçetler

C. Protozoonlar

T.gondii

Akut bakteriyel menenjitlerin büyük bir kısmı (*Listeria* ve spiroket menenjitleri hariç) pürülan (irinli) menenjitlerdir. Pürülan menenjitlere en sık *S. pneumonia*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* (% 80-90) neden olmaktadır. Bu mikroorganizmalar pek çok kişinin nazofariks mukozasında geçici olarak bulunmaktadır ve buradan kana karışıp organizmaya yayıldıkları zaman çeşitli klinik tablolara neden olabilmektedirler. Ancak bu klinik tablolardan en yüksek oranda görüleni ve en risklisi menenjitlerdir. Bu mikroorganizmaların BOS' a ulaşabilme yönündeki virulansı kapsül polisakaritlerinin klasik kopleman yoluyla bakterisidal aktiviteye dirençli olması ve nötrofil fagositozunu inhibe etmesi ile ilgilidir. Bu mikroorganizmaların menenjit oluşturmada organizmaya ait etmenler de rol oynar, örneğin hümmoral bağışıklığın azalması, BOS aralığı bütünlüğünün bozulması ve daha az olarak menenjit öncesi viral enfeksiyonlar bu etmenler arasındadır.

N. meningitidis ve *H. influenzae* menenjitlerinin bulaşıcı özellikleri nedeni ile önemleri artmaktadır. Bu mikroorganizmaların oluşturduğu menenjit salgınları daha çok kış ve ilkbaharda görülmektedir.

H.influenzae menenjitleri 6 yaşın altındaki küçük çocuklarda ve immünitesi iyi olmayan (diyabetik, splenektomili, hipogamaglobulinemik) büyük çocuklarda görülmektedir. Genellikle etken *H.influenzae* tip b (Hib) dir. Özellikle küçük çocuklarda *H. influenzae* menenjitine bağlı sağırılık insidansı oldukça yüksektir.

N. meningitidis menenjitleri genelde çocuk ve genç erişkinlerin hastalığıdır. Olguların ancak % 10 kadarı 45 yaşın üstündedir. Epidemilere neden olduğu için *N. meningitidis* menenjitlerine " epidemik menenjit " denmektedir. Epidemiler ve ciddi klinik tablolar çoğunlukla A, B, C, W 135, Y serogrup suşları ile oluşmaktadır. Normal popülasyonun yaklaşık % 10'unun nazofarinksinde *N.meningitidis* bulunduğu gösterilmiştir. Epidemiler sırasında bu taşıyıcılığın oranı hızla artmaktadır. Menengokokla enfekte olan bireylerin çoğu bu enfeksiyonu inaparan olarak geçirmekte ve sağlam portör durumuna geçmektedirler. Enfekte kişilerin az bir kısmında klinik belirti oluşmaktadır. Bu klinik tablolar görülme sıklığına göre rinofarenjit, epidemik menenjit ve menengokoksemi şeklindedir. Hastaların bir kısmında epidemik menenjitte birlikte menengokoksemi olabilir. Menengokoksemiye bağlı Dissemie intravasküler koagülasyon (DİK) gelişebilir, bunun sonucunda deride peteşiyal ve ekimotik döküntüler belirir, ayrıca adrenokortikal nekroza bağlı karın ağrısı ve şok tablosu ile ölüm olabilmektedir (Waterhouse-Freiderichsen sendromu). *S. pneumoniae*'nin oluşturduğu menenjitler gençlerde, yaşlılarda ve predispozisyonu olan kişilerde (pnömoni, sinüzit, endokardit, kafa travması, splenektomi, alkolizm, kemik iliği transplantasyonu) *H. influenzae* ve *N. meningitidis* menenjitinden daha sık görülmektedir ve daha ağır gidişlidir. Kafa travmasından sonra gelişen menenjitlerin en sık nedeni *S. pneumoniae*'dir. Nörolojik komplikasyonlarda pnömokoksik menenjitlerde daha sık görülmektedir. Pnömokoksik menenjitler sporadik olarak görülmekte ve mevsim, yaş ayırımı yapmamaktadır. Stafilokok menenjitleri genellikle beyin apsesi, paranazal sinüzit, infesiyöz endokardit ve ciddi stafilokok epidemilerinden sonra görülmektedir.

Listeria menenjitleri neonatal hayatta ve 50 yaşın üstündeki bireylerde görülmektedir. *Neagleria fowleri* kapalı yüzme havuzlarından ve temiz sıcak su göllerinden kazanılır. Olfaktör sinir yoluyla santral sinir sistemine ulaşarak pürülan menengoensefalite neden olmaktadır.

Çocuklarda ve genç erişkinlerde akut menenjit oluşturan virüsler de önemli bir yer tutmaktadır. Viral menenjitler irinsizdir ve bunlara pratikte " aseptik menenjit" adı verilmektedir. Enterovirüsler tüm aseptik menenjitlerin % 80'inden sorumludurlar ve genelde yazın ve sonbaharda salgınlara neden olabilirler. Kızamık, kabakulak, VZV menenjitleri kışın ve ilkbaharda kendilerini gösterirler. Günümüzde HIV ile oluşmuş tekrarlamaya eğilimli aseptik menenjitler de görülmektedir.

Her yaşta görülebilen kronik menenjitlerden özellikle ülkemiz için önemli olan tüberküloz menenjitidir. Çocuklarda tüberkülozun post primer komplikasyonu şeklinde, erişkinlerde ise daha çok süperfisiyal granulomların subaraknoidal boşluğa açılması ile hastalık ortaya çıkmaktadır. Hematojen yayılım milier tüberkülozun veya başka bir aktif organ tüberkülozunun gidişi sırasında olabilmektedir. Tüberküloz menenjitli hastaların diğer organlarında tüberküloz lezyonu bulunması tanıyı desteklerken, bulunmaması tanıyı reddettirmemektedir.

Kronik menenjitlerden Brusella menenjitisi de ülkemizde görülmektedir ve daha çok geçirilen sistemik brusellozun bir komplikasyonu şeklindedir. Sifiliz menenjitisi genelde ilk lezyondan aylar, yıllar sonra gelişmektedir. Ancak ender olarak ikinci dönemde akut irinsiz menenjit şeklinde ortaya çıkabilir. Onun için irinsiz menenjitlerde sifiliz serolojisinin yapılması ayırıcı tanı açısından önemlidir. Mantar menenjitleri daha çok immun sistemi baskılı kişilerin hastalığıdır. HIV pozitif bireylerin arttığı günümüzde *C.neoformans* menenjitlerine daha sık rastlanmaktadır.

Patogenez ve Patoloji

Mikroorganizmalar santral sinir sistemine (SSS) ulaşabilmek için çoğunlukla hematojen yolu kullanmaktadırlar. Başta *H.influenzae*, *N. meningitidis* ve *S.pneumoniae* olmak üzere bütün kapsüllü bakterilerin menenjit oluşturmak için izledikleri yol aşağıda özetlenmiştir

-Nazofarinks mukozasında kolonizasyon

Bakteriler fimbria veya pilileri aracılığı ile mukoza hücrelerine yapışır, pasif olarak pinositotik vakuoller içinde hücreye girerek mukozanın bazal bölümüne aktarılır.

-Kan dolaşımına giriş

Kapsül maddesi, bakterileri fagositoza karşı korur. Konak savunmasına karşı koyabilen bakteriler çoğalark kan dolaşımına geçerler.

-Kan beyin bariyerini aşma

Bakteriler pleksus koroideus kapillerleri aracılığı ile BOS'a geçer.

- BOS içinde bakterilerin üremesi

BOS opsonik ve bakterisidal aktiviteden yoksun olduğu için bakteriler burada hızla ürerler. Bakterilerin SSS'e yayılması koroid pleksus aracılığı ile olduğu gibi, normal hücre göçü ile monositler aracılığı ile de olabilir. Ayrıca eğer konjenital dural defektler, travmatik defektler veya beyin zarları dışında süpüratif odaklar varsa bakteriler direkt olarak da subaraknoidal boşluğa geçebilmektedir. Bakteriler BOS'a

ulaştıktan sonra hızla ürerler ve bakteri duvarı ile bağlantılı komponentler (endotoksin, teikoik asit) serbest hale geçerler. Bu komponentler bir taraftan kapiller endoteline direkt toksik etki oluştururlar, diğer taraftan makrofaj ve polimorf nüveli lökositlerden (PNL), astrosit, mikroglia ve endotel hücrelerinden inflamasyonun mediatörleri olan sitokinlerin çok miktarda sentezlenmesine neden olurlar. Menenjitlerde tumor nekroz faktör (TNF) ve interlökin 1 (IL-1) inflamasyonun oluşmasında büyük rol oynarlar. Bunların yanısıra oluşan diğer sitokinler de damar endoteline direkt toksik etki oluştururlar. Bunun sonucunda kan beyin bariyerindeki geçirgenlik belirgin bir şekilde artar, çünkü endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı bozulur, hücrelerin arası açılır ve çok yavaş ilerleyen pinositoz hızlanır. Diğer taraftan TNF ve IL-1 endotel hücrelerini ve lökositleri aktive edip adezyon moleküllerinin sentezine yol açarak komplemanın alternatif yoldan aktivasyonu ve IL-8, lökotrienler aracılığı ile migrasyonu artan lökositlerin damar duvarına bağlanmasını sağlar. Endotele bağlanan lökositler endotel hücreleri arasından BOS' a geçerler ve BOS'taki hücre sayısı artar. Ayrıca büyük moleküllü proteinler de BOS'a geçerek protein düzeyinin BOS'ta artmasına neden olurlar. Meninks inflamasyonuna bağlı olarak gelişen kan-beyin bariyerindeki geçirgenliğin artışı vazojenik ödeme, inflamasyon bölgesinde açığa çıkan toksik maddelerin etkisi ile beyin hücrelerinin şişmesi sitotoksik ödeme, BOS sirkülasyonundaki dirence bağlı reabsorbsiyon bozukluğu ise intersitisiyel ödeme neden olmaktadır. Menenjitlerde görülen nörolojik patolojiden sorumlu en önemli faktör beyin ödemiştir. Gelişen beyin ödemi hızla artma eğilimi gösterir. Çünkü ödem kapiller basıncın artmasına, artan kapiller basınç da ödemin artmasına neden olur. Ödeme bağlı olarak kafa içi basıncı artar ve beyinde kan akımı azalır. Kafa içi basıncının artması şiddetli baş ağrısına ve mide bulantısına neden olur. Kan dolaşımının bozulması hipoksiye neden olmaktadır. Hipoksi serebral disfonksiyonun en önemli nedenidir. Hasta beyin dokusunun glikoza ihtiyacı arttığından anaerobik glikoz fermantasyonu gerçekleşmekte buna bağlı olarak BOS'ta glikoz azalmakta, laktat değeri yükselmektedir. Menenjitlerin gidişi sırasında inflamasyon ve kafa içi basıncının artmasına bağlı olarak özellikle VI, III.VII, VIII sinirlerin zedelenmesi ve bunlara özgü motor bozuklukların gelişmesi söz konusudur.

Virüslerin menenjit ve menengoensefalit oluşturmak için izlediği yol:

Kan yoluyla SSS'e ulaşım

- Mukoza kolonizasyonu (üst solunum yolu ve sindirim yolu)

- Kan dolaşımına giriş
- Santral sinir sistemine ulaşma

Beyin kapillerlerinin endotel hücreleri arasından direkt geçiş

Beyin kapillerlerinin endotel hücreleri arasından enfekte lökositlerle geçiş

Koroid pleksus'tan geçiş

Direkt glia hücrelerine yerleşip enfeksiyon oluşturmak

Beyin kapiller endotelini enfekte ederek komşu glia hücreleri ve nöronları enfekte etmek

Olfaktör sinir yoluyla SSS'e ulaşım

(*H.simpleks virusları*)

Periferik sinirler yoluyla SSS'e ulaşım

(*Kuduz ve polio virusları*)

Bakteriler SSS'ne ulaştıkları zaman genelde BOS'ta sınırlı kalırken viruslar beyin parankimine de yayılma eğilimi göstererek menengoensefalit oluşturmaktadırlar. Yapılan çalışmalar viral menenjitlerdeki inflamasyondan daha çok IL-6'nın sorumlu olduğunu göstermiştir.

Mantar menenjitlerinin patojenezine ilişkin çalışmalar çok kısıtlı olmakla beraber bunların da SSS'ne ulaşmak için kan yolunu kullandıkları düşünülmektedir.

Klinik Belirtiler

Akut bakteriyel menenjiylerde inkübasyon dönemi 2-5 gün gibi kısadır. Bundan sonra hastalık büyük çocuklarda ve genç erişkinlerde üşüme titreme ile yükselen ateş, şiddetli baş ağrısı, bulantı, bazen kusma ve çoğu kez fotofobi ile birden bire başlamaktadır. Akut menenjitlerde menengial semptomlar birkaç saat veya birkaç gün içinde ortaya çıkmaktadır. Ateş, baş ağrısı, bulantı olguların % 85-90'ında bulunur. Serebral disfonksiyon (konfüzyon, deliryum veya letarjiden komaya kadar değişen bilinç bozukluğu) yaklaşık % 80 olguda gelişir. Hastaların yatış pozisyonları tüfek tetiği grönümündedir. Ense sertliği % 85-90, Brudzinski ve Kernig belirtileri % 50 hastada olumlu bulunur. Hastaların %10-20'sinde kranial sinir paralizileri(III, IV, VI, VII, VIII) ve fokal serebral belirtiler, %30'unda epileptik nöbetler gelişebilir. Bazı hastalar bakteriyel menenjitin klasik belirti ve semptomlarının çoğunu göstermeyebilir. Viral menenjitlerde meningeal semptomlar bir hafta gibi daha uzunca bir sürede gelişir. Bu süreçte üst solunum yolu veya gastrointestinal enfeksiyonu destekleyen belirtiler olabilir. Enterovirus menenjitlerinde meninks irritasyon bulgularına ek olarak göğüs ağrısı, karın ağrısı, döküntü, herpangina şeklinde ağız-boğaz mukoza

lezyonları bulunabilir. Aseptik menenjitler selim seyirlidir ve 7-10 gün içinde kendi kendilerini sınırlarlar. Bunlarda nörolojik komplikasyonlar çok enderdir, ensefalit veya sinir tutulmuşu olursa bilinç kaybı ve paralizi görülebilir. Herpes menenjitleri ve lenfositik koriyo menenjit ağır gidişli olabilir. HIV menenjiti tipik aseptic menenjittir, ağırlaşmaktan çok tekrarlamaya eğilimlidir.

Kronik menenjitlerden ülkemizde en sık görülenler, tüberküloz menenjit ve Brusella menenjitidir. Bütün kronik menenjitlerde klinik belirtiler birbirine çok benzer ve bu belirtiler çoğu kez siliktir. Tüberküloz menenjitte başlangıç genelde sinsidir. Olguların çoğunda 2-3 haftalık bir prodrom vardır, bu dönemde halsizlik, depresyon, kişilik ve davranış bozukluğu gibi nonspesifik belirtiler bulunmaktadır. Daha sonra meninks irritasyon belirtileri ortaya çıkar. Hastayı en çok rahatsız eden baş ağrısı ve bulantıdır. Ateş değişkendir, örneğın hastaların %10'unda ateş bulunmayabilir. Tüberküloz basilleri beynin tabanındaki meninkslere yerleşme eğiliminde olduğundan tüberküloz menenjitte kafa çiftlerine ait koplukasyonlar daha sık görölmektedir. Bu hastalarda serebral disfonksiyon belirtileri pürölan menenjitlerdeki gibi sıktır. Tüberküloz menenjit, vaskülitte bağlı fokal hemorajik infarktlara, ekstremitte parezi ve paralizilerine neden olabilir.

Laboratuvar Tanı

Rutin laboratuvar tanıda hastanın kanı incelendiğinde; bakteriyel menenjitlerde sedimantasyonda ve lökosit sayısında artış olmakta, formölde sola kayma ve segment egemenliği dikkati çekmektedir. Aseptik menenjitlerde sedimantasyon artışı olabilir ancak lökosit sayısı azalmıştır ve formölde lenfomonositoz dikkati çekmektedir. Kronik menenjitlerde özellikle tüberküloz menenjitte sedimantasyon artışı belirgindir, eritrosit ve hemoglobin düzeyi düşük bulunabilir. Periferik kan incelemesinde, Brusella menenjitinde lökopeni, lenfomonositoz saptanırken, tüberküloz menenjitte tanıyı yönlendirecek bir değişiklik genellikle saptanmaz. Özgöl laboratuvar tanı için BOS'un incelenmesi gerekmektedir. Tüm menenjitlerde BOS basıncı az veya çok artmaktadır. BOS'daki hücre artışı, artan hücrelerin cinsi ve biyoşimik değişiklikler, akut irinli ve irinsiz menenjitlerde ve kronik menenjitlerde farklılık göstermektedir.

Akut irinli menenjitlerde görünüm bulanıktır, milimetre küpteki hücre sayısı 2000 ve üstündedir. Artan hücre cinsi % 90 PNL 'dir (ender olarak bazı olgularda lenfosit artışı saptanabilir). Pandy (+++++), şeker azalmış (40 mg/dl nin altında), total protein çok artmıştır (% 100-500 mg). Bu BOS'un 10 dakika santrifügasyonundan sonra

sedimentinden hazırlanan iki preparattan biri Giemza, diğeri Gram yöntemi ile boyanıp incelenirse, tüm irinli menenjitlerde her mikroskop alanında bol PNL ve genellikle bu lökositlerin arasında veya fagosite edilmiş şekilde lökositlerin sitoplazmasında etken mikroorganizma saptanır. Bazen özellikle meningokoksik veya eksik tedavi görmüş diğeri irinli menenjitlerde BOS'un direkt mikroskopik bakısında etken mikroorganizma saptanamaz. Bu durumda olası mikroorganizmaların BOS'ta antijenleri aranarak (örneğin; lateks aglütinasyon (LA) yöntemi ile) kısa zamanda tanıya varılabilir. Aynı zamanda kan ve BOS kültürü yapılmalıdır. Akut menenjitlerde çabuk tanı ve tedavi çok önemlidir, tedaviye ne kadar erken başlanırsa hastalığın prognozu o kadar iyi olur.

Akut irinsiz menenjitlerde BOS görünümü berrak veya opalesan olabilir. Milimetre küpteki hücre sayısı 100-2000 arasındadır (Lenfositik koryo menenjitte 2000 in üstünde olabilir) ve artan hücre cinsi % 90 mononükleer lökositir (MNL).Pandy (++) veya (+++), şeker normal, total protein artmış (% 100 mg/dl'yi aşmaz) olarak bulunur. BOS sedimentinin direkt boyalı preparatı etken hakkında bilgi vermez . Bakteriye akut irinsiz menenjitlerde BOS'ta antijen aranmalıdır, viral menenjitlerde gen amplifikasyonu (PZR) ile tanıya gidilebilir. İrinsiz menenjitlerin viral ve bakteriyel olanlarını birbirinden ayırt etmek için BOS'taki laktat düzeyine bakılabilir. Normalde en çok % 35 mg olan laktat değeri yüksek çıkarsa menenjitin bakteriyel olduğu, düşük çıkarsa viral olduğu kanısına varılır.

Kronik menenjitlerde BOS görünümü berrak, opalesan veya ksantokromik (özellikle tüberküloz menenjitte) olabilir. Milimetre küpteki hücre sayısı 100-1000 arasındadır ve artan hücre cinsi % 90 MNL dir. Pandy (++++), şeker azalmış, total protein çok artmıştır (100-500 mg/dl). Bu menenjitlerde BOS'ta bakteri sayısı az olduğundan direkt mikroskopik bakı için BOS'un en az bir saat santrifüje edilmesi ve sonra sedimentten hazırlanan iki pretarattan birinin Gram diğeri Ehrlich-Ziehl Neelson yöntemi ile boyanması gerekmektedir. Ancak mikroorganizma saptama olasılığı % 10-30 oranındadır. Bu durumda tanı için BOS'ta antijen aranması ön görülmektedir. Brusella menenjitinde kanda ve BOS'ta antikor da aranabilir. Tüberküloz menenjitte gen amplifikasyonu (PZR) ile tanı artık rutin olarak kullanılmaktadır. *C.neoformans* menenjitinde tanı, çini mürekkebi ile yayılmış BOS preparatının incelenmesi ve kriptomik antijeni saptanması ile konabilir. Her üç kronik menenjitte de BOS kültürünün yapılması tanıyı desteklemek açısından uygundur.

Tedavi

Daha önce belirttiğimiz gibi akut bakteriyel menenjitlerde tedaviye çok çabuk başlanmalıdır. Bu tür menenjitlerde özgül tedaviye başlamadan önce veya eş zamanlı olarak destek tedaviye yer verilmesi gerekebilir. Bu gün için destek tedavide ön görülen dekzametazondur. Dekzametazonun çocuk menenjitlerinde kullanılması en azından H.influenzae menenjitlerindeki sağırılık oranını anlamlı şekilde düşürdüğü için önerilirken, erişkin menenjitlerinde kullanılması tartışmalıdır. Akut bakteriyel menenjitlerde BOS'un direkt bakısında etken mikroorganizma saptanabilirse bu etkene yönelik özgül tedaviye, etken saptanamazsa ampirik tedaviye hemen başlanmalıdır.

Akut bakteriyel menenjitlerde ampirik tedavi

Yaş grupları

Antimikrobiyal tedavi

3 ay-18yaş

3. kuşak sefalosporin veya
Ampisilin + Kloramfenikol

18-50 yaş

3. kuşak sefalosporin

50 yaş üstü

Ampisilin + 3. kuşak sefalosporin

İmmün yetmezlikli olgu

Vankomisin+ampisilin+seftazidim

Kafatası tabanı kırığında

3. kuşak sefalosporin

Nöroşirujikal travmada

Vankomisin+seftazidim

Etkeni saptanmış bakteriyel menenjitlerde antimikrobiyal tedavi

Mikroorganizma

Antimikrobiyal tedavi

H.influenzae tip b

3.kuşak sefalosporin

N.meningitidis

Penisilin G veya ampisilin

S.pneumoniae

3.kuşaksefalosporin +(vankomisin)*

L.monocytogenes

Ampisilin veya penisilin G

E. coli

3. kuşak sefalosporin

(*) 3 kuşak sefalosporinlere dirençli suşlar düşünülüyorsa vankomisin eklenir.

Menenjitlerin tedavisinde 3.kuşak sefalosporinlerden sefotaksim ve seftriakson yeğlenmektedir. Eğer *P. aeruginosa* menenjitisi ise seftazidim ve karbapenemler tedavide seğılebilecek antibiyotiklerdir.

Akut bakteriyel menenjitlerde özgöl tedavinin devam süresi etken mikroorganizmaya göre değışmektedir. *N. meningitidis* ve *H. influenzae* menenjitlerinde 10 günlük süre yeterli olduğu halde pnömokok menenjitlerinde tedavinin 14 gün sürdürölmesi ön görölmektedir. *L. monocytogenes*, gram negatif basil ve stafilokok menenjitlerinde özgöl tedavinin en az 14 gün, hastanın kliniğine göre daha uzun süre kullanılması uygundur. Özgöl tedavinin yanısıra destek tedavinin de uygulanması gerekmektedir. Baş ağrısı için 3-4 günde bir LP yapılmalı, kusması için antiemetik verilmeli ve sıvı elektrolit replasmanı yapılmalıdır(2lt/gün). Özellikle bilinç küntlüğü ve kaybı olan hastalara anti ödem tedavi yapılmalıdır (%20 mannitol 4x125 cc/gün). Ayrıca etkisi tartışmalı olmakla beraber beyin ödemi, BOS basıncını, BOS'taki hücre sayısını, laktat konsantrasyonunu ve TNF aktivitesini azalttığı için 4 gün süreyle deksametazonun (0,15mg/kg/gün) I.V uygulanması, menengokoksik menenjitte deride purpurik ve ekimotik döküntülerle kendini DİK gelişirse tedaviye heparin (4 saatte bir 50-100 Ü/kg), pıhtılaşma faktörü (factor VIII) veya kuru plazma veya 24 saati geçmemiş taze kan transfüzyonunun eklenmesi ön görölmektedir. Akut viral menenjitlerden yalnız herpes menenjitlerinin spesifik tedavisi vardır. Asiklovir (3x 10mg/kg/gün) en az 10 gün süreyle I.V kullanılmalıdır. Diğer viral menenjitlerde yalnız destek tedavi yapılmaktadır. Destek tedavide kortikosteroidlerin yeri yoktur. Ülkemizde en sık görölen kronik menenjit olan tüberküloz menenjitin tedavisinde antimikrobiyal ajanlara karşı direnç gelişimini geciktirmek veya önlemek için çoklu ilaç kullanılmaktadır. Bu konuda değışik kombinasyonlarla çalışmalar yapılmış ve sonuçta Rifampisin + İzoniazid + Pirazinamid üçlüsünün, ağır olgularda bu üçlüye Streptomisin eklenmesinin prognozunu iyi olması, nörolojik sekellerin ve nükslerin azalması ağıından en iyi kombinasyon olduğu kanısına varılmıştır. İki ay süre ile dörtlü tedavi sürdüröldükten sonra streptomisin ve pirazinamid kesilir ve rifampisin + izoniazid tedavisi devam ettirilir. 4-10 ay bu ikili ile tedavinin yeterli olduğunu bildiren çalışmalar bulunmasına karşın nüksleri önlemek için rifampisine 9-12 ay, izoniazide ise 12-18 ay devam etmekte yarar vardır. Etambutol ile yapılan kombinasyonlarda etmbutolün de 12 ay süre ile kullanılması ön görölmektedir. İzoniazid BOS'a yüksek konsantrasyonda geçtiği ve bakterisidal aktiviteye sahip olduğu için tüberküloz menenjit tedavisinde mutlaka kullanılması gereken antitüberküloz

ilaçtır. Antitüberküloz ilaçlara direncin yüksek olduğu ülkemizde tüberküloz menenjit tedavisinde dörtlü kombinasyonun yeğlenmesi uygundur. Eğer BOS'tan etken mikroorganizma üretilebilirse antibiyogram sonucuna göre tedavi rejiminin yeniden düzenlenmesi hastanın klinik durumu da göz önüne alınarak düşünülebilir. Brusella menenjitinde Rifampisin + Doksisisiklin + Ko-trimoksazol kombinasyonundan özellikle uzamış olgularda çok iyi sonuç alınmaktadır. Gebelerde ve küçük çocuklarda Rifampisin+Ko-trimoksazol veya Rifampisin+3.kuşak sefalosporin kombinasyonu kullanılmalıdır. Bu kombinasyonların 1,5-6 hafta süreyle verilmesi öngörülmektedir. Her iki kronik menenjitte de destek tedavi akut menenjitlerdeki gibi olmalıdır. Kronik menenjitlerde kortikosteroidlerin yeri tartışmalıdır.ancak bu konuda yapılan çalışma/ar tüberküloz menenjitte antitüberküloz tedavi ile birlikte 4-6 haftalık steroid (1-1,5 mg/kg/gün dozunda prednizolon) uygulanmasının ölüm oranını ve sekelleri anlamlı düzeyde azalttığını göstermiştir. Prednizolon iki haftadan sonra dozu azaltılarak kesilmelidir.

C.neoformans menenjitinde Amfoterisin B (1 mg/kg/gün IV)+Flusitozin(100mg/gün P.O) tedavisi 6 hafta süreyle uygulanabilir.

Erişkilere bakteriyel menenjitlerinde kullanılan antimikrobiyal ajanların önerilen dozları (böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal)

Antimikrobiyal ajan	Total günlük doz	Doz aralıkları (saat)
Ampisilin	12 g	4
Sefotaksim	8-12 g	4-6
Seftazidim	6g	8
Seftriakson	4g	12-24
Kloramfenikol	4-6 g	6
Doksisisiklin	200-400 mg	12
Penisilin G	24 milyon ünite	4
Rifampisin	600 mg	24
Trimetoprim sulfametoksazol	10-20 mg/kg	6-12
Vankomisin	2-3 g	6-12
İzonazid	300 mg	24
Pirazinamid	2g	12
Etambutol	1,5g	8

Korunma

Akut bakteriyel menenjitlerden korunmak için bazı etkenlerden hazırlanmış aşılarından yararlanılabilir. Örneğin konjuge *H.influenzae b* (Hib) aşısı doğumdan sonra 2, 4, 6 aylarda, polivalan menengokok ve pnömokok polisakkarit aşıları da risk grubundaki 2 yaşın üstündeki çocuklara yapılarak bu enfeksiyonlara karşı korunma sağlanabilir. Pnömomokok aşısının kafa travmasına bağlı tekrarlayan menenjit geçirenlere yapılması da uygun olur. Menengokok ve *H.influenzae* menenjitlerinin salgınlarında taşıyıcılara ve hastalarla yakın teması olan kişilere kemoprofilaksi uygulanmalıdır. Bunun için erişkinlere 2x 600 mg/gün, çocuklara 2x10mg/kg/gün dozunda rifampisin 2 gün süreyle verilmesi sonucu taşıyıcılığın % 80-90 oranında azaldığı gösterilmiştir. Menengokok menenjitlerinin profilaksisinde erişkinlere tek doz 1 g seftriakson I.M olarak, yine tek doz 750 mg siprofloksazin P.O olarak uygulanabilir. Tüberküloz menenjitten korunmak için patojen tüberküloz basilinin invazyonunu engellemek amacı ile BCG aşısı uygulamanın yararı düşünülebilir.

Kaynaklar:

1. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Editörler. Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı. Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.
2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone; 2000.
3. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed. McGraw-Hill: 1994.