

AKUT BAKTERİYEL MENENJİT PATOGENEZİ

Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU

Merkezi sinir sistemi (MSS) inflamasyonu menenjit, meningoensefalit, ensefalit şeklinde 3 ayrı patolojik, aynı zamanda klinik olarak da farklı tablo şeklinde karşımıza çıkabilir. Bakteri, virus, fungus, kimyasal ajanlar, intravenöz immunglobulinler gibi farklı etkenler sitokin kaskadını uyararak ve MSS'de inflamasyon oluşturarak benzer tabloya yol açabilir. Menenjit; beyin ve spinal kordu çevreleyen membranların (dura, araknoid ve pia mater) inflamasyonu olarak tanımlanır ve buna bağlı baş ağrısı, ense sertliği, hareketle ense ağrısı ile karakterizedir. Ensefalit; serebral korteks inflamasyonudur, hafif konfüzyondan komaya kadar değişen klinik semptomlar vardır, genellikle baş ağrısı ve fotofobi de eşlik eder. Ensefalitte BOS'ta menenjitten çok daha az hücre (pnl) vardır. Meningoensefalit ise her iki tabloyu değişen oranlarda taşıyabilen bir klinik tanımlama olarak kullanılır. Bu yazıda akut bakteriyel menenjitlerin (akut pürülan menenjitler) kısmen patoloji ve özellikle patogenezinden ve buna bağımlı olarak tedavide yeni adjuvan yaklaşımlardan bahsedilecektir.

Patoloji

Bakteriyel menenjitte (BM'de) meningeal eksüda (pnl; polimorf nüveli lökosit ağırlıklı) vardır ve serebral ven-venöz sinüs etrafı, beyin konveksitesi, serebellum, bazal sisterna, spinal kordu tutabilir. Vasküler tutulum; ufak arter-ven tutulumu, vasospazm, vaskülit, tromboz, major venöz sinüs tıkanması, nekrotizan arterit şeklinde gelişebilir. Spinal sinir ve kök inflamasyonu meningeal iritasyona yol açabilir. İntrakranial basınç (ICB) artışı; abduzens felcine (içe şaşılık, dışa bakamama) (non-lokalize ICB artışı bulgusu), okülomotor felcine (ptozis, midriazis ile aşağı içe bakış kısıtlı)⁷ (tentorial herniasyon sonucu gelişen temporal kompresyona bağlı) yol açabilir. Septik kavernoöz sinüs trombozu; 3. ve 6. sinir felciyle birlikte seyredebilir. Fokal inflamasyon kraniyal sinir bulgularına yol açabilir. Hücre ölümüne bağlı sitotoksik serebral ödem, artmış kapiller vasküler permeabilite ve villuslarda BOS reabsorbsiyon bozukluğu veya inflamasyon sonucu gelişen BOS akım yolu obstrüksiyonu ICB artışına yol açar ve sıklıkla ICB 30 cm suyu geçer. Azalmış kan akım hızına bağlı olarak serebral perfüzyon basıncı 50 cm suyun altına inerse perfüzyon daha da bozulur. Uygunsuz ADH salınımı ödemi daha da arttırır. Herniasyon menenjitli bebeklerin yaklaşık % 5'inde saptanır.

BM'de BOS'ta bazı biyokimyasal değişiklikler olur. Normal ve BM BOS değerleri tablo 2'de görülmektedir. BM'de BOS şekeri düşer. Bu düşüklük; inflame meninkslere bağlı azalmış glukoz transportuna, anaerobik glikolizde artışa, infeksiyonlu serebral dokunun yüksek glukoz harcamasına, BOS'taki bakteri ve lökositlerin glukozu kullanmalarına bağlı olabilir. Ayrıca lokal laktik asit de (esas olarak anaerobik glikolize bağlı) artar. BOS protein artışı; kan-beyin bariyerinde permeabilite artışına ve subdural alana geçen kapillerdeki permeabilite artışına bağlıdır.

Hidrosefali BM'de yenidoğan döneminden sonra nadir bir akut komplikasyondur. Beyin bazalinde sisterna civarında araknoid villus kalınlaşması ve adezyonlarına bağlı olarak genellikle kominikan tiptedir. Daha az sıklıkla obstrüktif tip (fibrozis ve gliozise bağlı olarak tıkanma sonucu) olabilir.

Patogenez

Genellikle nispeten uzak bir odaktan (özellikle nasofarenks kolonizasyonu sonrası) hematojen yayılıma, nadiren komşuluk yoluyla infeksiyon yayılımıyla MSS'de infeksiyon gelişir. *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) ve meningokok mukozal epitel hücrelerine bağlanır, mukozayı geçer, kana karışır. Kapsüllü bakterilerin virulansı daha fazladır, kanda opsonofagositozu düşüktür, küçük çocuklarda antikapsüler IgG ve IgM yok veya düşük orandadır. Bu risk faktörleri özellikle küçük çocuklarda hematojen yayılımda ajanın MSS'de tutunmasını kolaylaştırır. Etken ajanlar kandan lateral ventrikül, koryoid pleksus ve meninks yoluyla BOS'a ulaşır. BOS'ta kompleman, immunglobulin, lökosit gibi defans faktörleri olmadığından hızla çoğalır. Çoğalan bakteri ve bakteri ürünleri polimorf nüveli lökosit kemotaksisine yol açar. Gram negatif (Hib, *N.meningitidis*) bakteri duvar endotoksinleri (lipopolisakkarit) veya Gram pozitif (*S.pneumoniae* gibi) bakteri duvarı (teikoik asit, peptidoglikan gibi) ürünleri lokal TNF, IL-1, PG E2 başta olmak üzere başlangıç sitokin kaskadını uyarır. BM'de daha sonraki inflamatuvar yanıt (polimorf nüveli lökositlerin daha çok artışı, vasküler permeabilite artışı, kan beyin barajı değişimi, vasküler tromboz) büyük ölçüde polimorf nüveli lökosit ve diğer iltihap hücrelerinin bölgeye gelişi, bunlarla birlikte beyin dokusundaki hücrelerin karşılıklı etkileşimiyle salgılanan bu sitokinlere bağlıdır ve gelişecek komplikasyonlar büyük ölçüde bunlara bağlı olarak gelişir. Sitokine bağlı artmış inflamasyon BOS steril olduktan sonra da devam edebilir ve BM'nin kronik inflamatuvar sekellerini oluşturabilir.

Her ne kadar menenjit meninkslerin inflamatuvar hastalığı olarak tanımlansa da hastalık sadece meninkslere sınırlı değildir. Beyin hücreleri (ependim, intraserebral vasküler endotel, glia, nöronlar) hem efektör (inflamatuvar reaksiyona sitokin, araşidonik asit metabolitleri, reaktif oksijen, nitrojen ürünler ve eksitator aminoasitler yoluyla katılırlar) hücre olarak fonksiyon görebilir, hem de hücre hasarının adayı olabilirler. Bu durumu/olayları MSS'de infeksiyon ve inflamasyonun olduğu mikroçevredeki karşılıklı ilişkiler tayin eder. Beyin hasarının patofizyolojik olayları, bakteriyel komponentler ve konak inflamatuvar mediyatörleri tarafından oluşturulur. MSS'deki tüm hücreler bakteriyel ürünlere hiç olmasa proinflamatuvar sitokinler şeklinde (başlangıç sitokinleri) yanıt verebilir, bunlar arasında en önemli olarak IL-1B, IL-6 ve TNF sayılabilir. Daha sonra bakteriyel ürünler ve başlangıç sitokinlerinin etkisiyle bölgeye gelen hücrelerden (ve ayrıca MSS'deki resident hücrelerden de) sitokinler (IL-1-3-4-6-8-10-12, IFN-gama, makrofaj inflamatuvar protein; MIP, transforming growth faktör; TGF-beta ve TNF-alfa gibi) salınır. Bu sitokinler kompleks bir ilişki ağı içinde inflamatuvar olayı stimüle veya inhibe edebilirler. Proinflamatuvar sitokinlerden en önemlileri IL-1 ve TNF-alfa olup; bu sitokinler kan-beyin bariyerini artırır, beyin ödeme, BOS pleositozuna, ayrıca nöronal apoptoz (TNF-alfa) ve azalmış serebral kan akımına (TNF-alfa) yol açarak final mediyatör olarak nitrik oksit (NO) oluşumuyla hücre yıkımına yol açarlar; bunların düzeyleriyle BOS inflamasyonu, komplikasyon ve nörolojik sekeller arasında korelasyon bulunmuştur. Antiinflamatuvar sitokinlerden en önemlileri IL-10 ve TGF-beta olup; TNF-alfa, IL-1 ve 6 düzeylerini azaltırlar (TGF-beta ve IL-10), endotel/granülosit adezyonunu, sitotoksitesiteyi (TGF-beta), ICB'ı ve beyin su içeriğini (TGF-beta ve IL-10), kemokin, adezyon moleküllerini, lökosit migrasyonunu, BOS pleositozunu azaltırlar ve sonuçta reaktif oksijen radikalleri (ROS) ve NO'yu da azaltarak hücre destrüksiyonunu dengeleyici yol gösterirler. BM etyoloji ne olursa olsun, sitokinler tarafından modifiye edilen beyin hasarının en potent final efektörleri konak kaynaklı düşük molekül ağırlıklı mediyatörlerdir. Bu moleküller inflamasyonun sonucu olarak ortaya çıkar ve direkt olarak sitotoksitesite yapar, bu "doğal toksinler" üç grupta değerlendirilir; reaktif oksijen türevleri (ROS; superoksit radikalleri, hidrojen peroksit, hidroksil radi-

kalleri, hipokloros asit gibi güçlü oksidatif hasar yapıcılar), reaktif nitrojen türevleri (nitrik oksit, peroksinitrit, nitrojen dioksit gibi) ve eksitatör aminoasitlerdir (glutamat, aspartat, glisin, taurin, alanin gibi).

Tedavi

BM düşünüldüğünde tüm kültürler alındıktan sonra yaş ve epidemiyolojik faktörler ışığında ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Antibiyotik tedavisi parenteral ve sepse göre daha yüksek dozlarda olmak üzere yaş grubu ve çocuğun tartısına göre değişir.

Eğer BOS bulguları bakteriyel menenjit desteklese veya Gram boyamada bakteri görülürse, patogeneze de değinildiği üzere inflamatuvar sitokinlerin oluşturduğu sekelleri azaltmak amacıyla; ilk dozu antibiyotik dozundan erken yapılmak üzere ve 0.6 mg/kg/g, 2 veya 4 doza bölerek, iv, 2-4 gün süreyle adjuvan deksametazon tedavisi uygulanması uygundur. Adjuvan deksametazon tedavisinin özellikle Hib olmak üzere bakteriyel menenjitlerinde meningeal inflamatuvar/sitokin kaskadını etkileyerek kronik inflamatuvar sekelleri (özellikle sağrılık olmak üzere) azalttığı gösterilmiştir. Ancak deksametazonun ilk antibiyotikten 30 dakika sonradan sonra yapılmasının bir yararı yoktur. Yapılan son çalışmalarda 4 günlük steroid tedavisi ile 2 günlük tedavinin etkileri kıyaslanabilir ama yan etkilerin (gastrointestinal kanama riski gibi) 2 günlük tedavide daha az olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle 2 günlük tedavinin verilmesi daha uygundur.

Yeni tedavi yaklaşımları: BM patogenetik sürecinin tedavi yaklaşımları ile değerlendirilmesiyle; antibakteriyel tedavinin yanısıra özellikle kronik inflamatuvar sekellerin önlenmesi için, konak kaynaklı inflamatuvar veya sitotoksik türevlere yönelik adjuvan tedavi yaklaşımları önem kazanmaktadır. Bu adjuvan tedaviler arasında sadece deksametazon klinik uygulama alanı bulmuştur. Non-steroid anti-inflamatuvar ajanlar, anti-lökosit antikörleri, anti-sitokin antikörleri, anti-inflamatuvar sitokinler, ROS, NO ve eksitatör aminoasit inhibitörleri, pentoksifilin ve talidomit deneysel BM hayvan çalışmalarında denenmiştir. BM patogenezinde aşırı inflamatuvar aktivitenin azaltılması ve MSS'de nöroprotektif inflamasyonun devamı arasındaki dengenin sağlanması gelecekte BM tedavisinin esası olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Braun JS, Tuomanen EI: Molecular mechanisms of brain damage in bacterial meningitis, *Adv Pediatr Infect Dis* 14:49 (1999).
- 2- Committee on Infectious Disease: *1997 Red Book*, 24. baskı. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, Ill (1997).
- 3- van Furth AM, Rood JJ, van Furth R: Roles of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in pathophysiology of bacterial meningitis and effect of adjunctive therapy, *Infect Immun* 64:4883 (1996).
- 4- Kim YS, Kennedy S, Tauber MG: Toxicity of *Streptococcus pneumoniae* in neurons, astrocytes and microglia in vitro, *J Infect Dis* 171:1363 (1995).
- 5- Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): *Pediatric Infectious Diseases*, Churchill Livingstone, New York (1997).
- 6- McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, Perez CM: Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta analysis of randomized clinical trials since 1988, *JAMA* 17:925 (1997).

- 7- Pfister HW, Fontana A, Tauber MG, et al: Mechanisms of brain injury in bacterial meningitis: workshop summary, *Clin Infect Dis* 19:463 (1993).
- 8- Pfister GW, Scheld WM: Brain injury in bacterial meningitis: therapeutic implications, *Curr Opin Neurol* 10:254 (1997).
- 9- Quagliarello V, Scheld WM: Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology and progress, *N Engl J Med* 327:864 (1992).
- 10- Saez-Llorens X, Ramilo O, Mustafa MM, et al: Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: Current concepts and therapeutic implications, *J Pediatr* 116:671 (1990).
- 11- Segre J, Harris AA: Acute bacterial meningitis, *Infect Dis Clin North Am* 10:797 (1996).
- 12- Tauber MG, Burroughs M, Nemoller UM, et al: Differences of pathophysiology in experimental meningitis caused by three strains of *Streptococcus pneumoniae*, *J Infect Dis* 163:806 (1991).
- 13- Tuomanen E, Pollack H, Parkinson A, et al: Microbiological and clinical significance of a new property of defective lysis in clinical strains of pneumococci, *J Infect Dis* 158:36 (1988).
- 14- Wubbel L, McCracken GH: Management of bacterial meningitis: 1998, *Pediatr Rev* 19:78 (1998).