

BAKTERİYEL MENENJİT ETYOPATOGENEZİ

Hakan LEBLEBİCIOĞLU

Etiopathogenesis of bacterial meningitis.

Menenjit etkenlerinin sıklığı yaşa göre değişmektedir. Yenidoğan menenjitlerinin % 75 nedeni, Grup B streptokoklar *E.coli* ve *L.monocytogenes*'dır. Normalde GIS, farenks ve genital florada bulunan Grup B streptokoklar uzun süren doğum, erken membran yırtılması gibi obstetrik sorunları olan kadınlarda, doğum sırasında vajenden bebeğe bulaşarak sepsis veya menenjite neden olabilir(13). *E.coli* de anneden bebeğe doğum sırasında geçer ve suşların çoğunuğu K1 polisakkaridi içerir(2). Püstül, omfalit, mastit ve abse gibi önceden fokal infeksiyon saptanan yenidoğan menenjitlerinde *S.aureus* etkendir. Uzun süreli instrumentasyon ve immatür konak defansı olanlarda Gram negatif basil menenjiti siktr(13). 3 ay - 3 yaş arası çocuklarda *H.influenzae* tip b (Hib) en sık nedendir(2).

Erişkinde ise olguların çoğundan *S.pneumoniae* ve *N.meningitidis* sorumludur(3-5,14). *S.aureus* sıklıkla nöroşirürjikal operasyonlar, endokardit ve bakteriyemi sonrasında görtür. Kafa travması, nöroşirürjikal operasyonlardan sonra Gram negatif basil menenjitleri görülebilir(14,20). Şant infeksiyonlarına ise sıklıkla *S.epidermidis*, *S.aureus* ve Gram negatif basiller neden olur(2). Hastane infeksiyonu olarak görülen menenjitlerde etkenler, *E.coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* ve stafilocoklardır. *H.influenzae* dışında Gram negatif basiller hastane kaynaklı menenjitlerin % 33 nedenidir(3). Anacrobik bakteriyel menenjit nadir görülür ve sintüsit, travma ve operasyonlardan sonra ortaya çıkar(14). Olguların % 1'inde polimikrobiyal menenjit söz konusudur. Endemik bölgelerde *Brucella* menenjiti görülebilir(14).

Alkolizm, kafa travması, orak hücreli anemi, multipl myeloma, splenektomi pnömomok menenjiti için hazırlayıcı etmenlerdir. Genellikle bir fokal odaktan bakteriyemi sonucu görülür. Tekrarlayan bakteriyel menenjitlerin en sık nedenidir(2).

Menenjit patogenezi

Menenjit etkenleri meninksleré şú yollarla ulaşır:

1. Kan yoluyla,
2. Lenf yoluyla,
3. Periferik sinirler yoluyla,
4. Kontakt yolla (komşuluk),
5. İnokulasyon yoluyla.

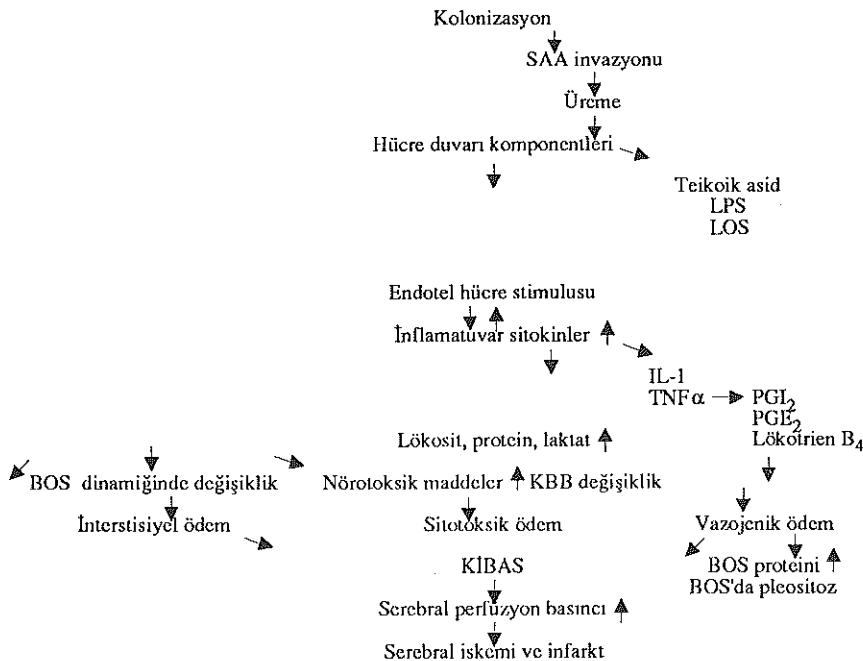
Etken yerleşim yerinden kan yolu ile bakteriyemi sonucu meninksleré ulaşabilir. Endokarditte emboli sonucu infeksiyon oluşabilir. Komşuluk yolu ile yayılım otitis media, mastoidit, sintüsit veya osteomyelit gibi komşu organ ve dokuların infeksiyonları sonucu görülür. İnokulasyon ise kafa kemiği kırıkları, delici travmalar, nöroşirürji operasyonları ve lomber ponksiyon sonrası ortaya çıkabilir.

Menenjit oluşabilmesi için etkenin mukozada kolonize olması, kan yayımı yapıp, subaraknoid alan geçmesi ve BOS'da üremesi gerekmektedir (Şekil 1):

1. Nazofarenks ve orofarenks epitel hücrelerine tutunma,
2. Mukozal bariyerin aşılması,
3. Kan dolaşımına geçiş ve yayılma,
4. BOS'a geçiş,
5. BOS'da yayılma,
6. Meninks ve beyinde yayılma.

Mukozal kolonizasyon ve sistemik invazyon

Bir çok menenjit etkeninde infeksiyonun başlangıcında nazofarengial kolonizasyon olur. Kapsüller polisakkarit, fibria, IgA1 protçaz yapımı, mukoza hücrelerine sitotoksik etki, siliasız epitel hücrelerine selektif tutunma, hücre invazyonu ve submukozaya yayılma kolonizasyondan infeksiyona geçişte belirleyici faktörlerdir(9). *N.meningitidis* ve *H.influenzae* tip b (Hib)'nın üst



Şekil 1. Bakteriyel menenjit patogenezİ.

respiratuvar sisteme kolonizasyonu içinde fimbria gereklidir. Tutunma sonrası meningokok fagositik vakuol içinde kolumnar epitel hücrelerine alınır. İnfluenza ve RSV'ün neden olduğu viral infeksiyonlar sonrasında nazofarenkste Hib kolonizasyonu daha kolay olmaktadır. Sıklıkla menenjite neden olan *N.meningitidis*, *S.pneumoniae*, Hib ve *E.coli* K1 kapsüllü mikroorganizmalarıdır. 3 yaş altındaki çocukların nazofarengeal kolonizasyona neden olan *H.influenzae* suslarının hepsi kapsüllüdür ve bunların % 95'i Hib'dir(16,17).

Mukozal sekresyonlarda doğal olarak bulunan IgA mikroorganizmaların epitel hücrelerine tutunmasını engellemektedir. *Neisseria*, *Haemophilus* ve *Streptococcus* türleri IgA'yı parçalayan IgA1 proteaz salgılarılar.

H.influenzae tarafından salgılanan hemosin ve bakteriosin nazofarengeal kolonizasyonda rol oynar. Lipopolisakkarit (LPS) ve diğer hücre duvar komponentlerinin mukozal invazyonda rolü tam belirlenmemiştir, fakat LPS'e karşı oluşan antikorlar mikroorganizmanın tekrar girişini engellemektedir(16).

Kapsüllü mikroorganizmalar *N.meningitidis*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae* ve *E.coli* nötrofillerin fagositozundan ve klasik kompleman aktivasyonundan korunur(8). Mukozal invazyon sonrası BOS'a penetrasyon olabilmesi için kan yayımı gereklidir. Kan yayımını engelleyen bariyerlerin en önemlisi alternatif kompleman sistemidir. Hib, *N.meningitidis* ve *S.pneumoniae* kapsüller polisakkaridi alternatif kompleman sistemini aktive ederek opsonizasyon ve fagositoya neden olur(9). Orak hücreli anemi gibi alternatif yol bozukluğunda pnömokoksk menenjiti daha sık görülmektedir.

BOS'a geçiş

Deneysel çalışmalar mikroorganizmaların kan akım hızının yüksek olduğu koroid pleksus yoluyla BOS'a geçtiğini göstermektedir ve serebral kapillerlerde bakterilerin tutunmaları için reseptörler bulunmaktadır(8). Meningeal patojenler monositler içinde BOS'a taşınabilmektedir. Fimbria, LPS ve dış membran proteinleri BOS invazyonunda rol oynarlar. Subaraknoid bölgenin invazyonundan sonra sekonder bakteriyemi olur ve kan yoluyla tekrar BOS'a bakteri geçisi görülür.

Mikroorganizma subaraknoid alana geçtikten sonra konak savunma mekanizmaları infeksiyonu önlemede yetersizdir. Opsonizasyon, fagositoz ve bakterinin öldürülmesi için kompleman sistemi gereklidir. Kompleman komponentleri BOS'da genellikle bulunmaz veya az miktardadır. Menenjitin inflamasyon BOS'da kompleman artışı neden olursa da miktar olarak azdır. Menenjitli hastalarda opsonik ve bakterisidal aktiviteler düşük düzeydedir; bu şekilde BOS'a ulaşan bakteri, opsonik aktivite ve kompleman sisteminden korunur. Aynı zamanda düşük opsonik aktivite kötü prognoz faktörüdür(9). Lökosit proteazlar subaraknoid bölgede fonksiyonel kompleman komponenelerini parçalar. BOS'da immunoglobulin düzeyleri de düşüktür. Serum/BOS IgG oranı 800/1'dir. Bakteriyel menenjitte BOS IgG düzeyi seruma göre düşüktür ve geç dönemde saptanabilir.

Pürülün BOS nötrofiller için kemotaktikdir(8). C5a ve PGE₂ BOS'a lökositlerin göçüne neden olur. Lökositlerin BOS'a geçişine rağmen opsonizasyon ve bakterisidal aktivitenin düşüklüğü nedeniyle fagositoz yeterli değildir(7). Serebral kapiller endotel hücreleri permeabiliteyi artırarak serum proteinlerinin BOS'a geçişine neden olur.

Subaraknoid inflamasyon

Bakteri duvar komponentleri, teikoik asit, peptidoglikan, endotoksin ve antimikrobiyal tedavi hücre lizisine neden olarak BOS'ta inflamatuvar yanıt neden olur(1,11,18,19). Polisakkarid kapsülün inflamatuvar yanıtta etkisi yoktur. İntrasisternal Hib lipooligosakkarit (LOS) verilmesi doz ve zamana bağımlı olarak kan-beyin bariyeri değişikliği ve inflamatuvar yanıt ile sonuçlanır(12,17). Pnömokok hücre duvarı ve Hib LPS'inin inflamatuvar etkisi IL-1, TNF ve prostoglandinler aracılığı ile olur. Primer olarak makrofaj ve monositlerden salınan bu sitokinler astrositler ve mikroglial, endotel ve epandimal hücrelerden de salınır. IL-1'in etkisi ile ates, lökosit sayısında artış ve akut faz proteinlerinin sentezinde artış görülür(11).

TNF- α ve IL-1 β 'nın intrasisternal verilmesi inflamatuvar yanıtta neden olur ve TNF- α ve IL-1 β sinerjistik etki gösterir(7). Tavşanlara TNF- α ve IL-1 β 'nin birlikte verilimi BOS'da lökosit artışına ayrı ayrı verilmelerine göre daha fazla etkilidir. Deneysel olarak tavşanlara intrasisternal meningokokal LPS verilmesi, 1-3 saat içinde TNF, IL-1 ve IL-6 salınmasına neden olur, 4-5 saat içinde konsantrasyonları saptanmaz, aynı dönemde alınan serumda ise TNF saptanmaması TNF yapımının lokal yapıldığını göstermektedir. TNF- α fizyolojik konsantrasyonlarda immun sistemi uyarır ve doku iyileşmesinde rol oynar. Menenjitli hastada BOS'da TNF- α saptanması etyolojide bakterilerin rol oynadığının işaretidir. Viral menenjillerde ve başka nedenlerle BOS alınanlarda TNF saptanmamıştır(12). TNF ve IL-1 viral menenjitli hastalarda BOS'da düşük düzeyde bulunur(7,12). Anti-TNF ve anti-IL-1 β verilmesi LPS'in inflamatuvar etkisini önlemektedir.

TNF- α , makrofaj inflamatuvar protein (MIP)'ler ve IL-1 α intrasisternal verilimi BOS'da lökositoz ve lökositlerin vasküler endotel hücrelerine tutunmasını kolaylaştırır, nötrofil degranülasyonu ve salınan toksik oksijen metabolitlerinin etkisi ile KBB permeabilitesi artar ve beyin ödemini oluştur(7,9,12,16). MIP-1,2'ye karşı antikorlar inflamatuvar yanıt geciktirir. TNF ve IL-1, PGE₂, PG_{I2} (prostosiklin), lökotrien B₄ salınımına neden olur. Fosfolipaz A₂ membran fosfolipidleri üzerine enzimatik etkisi ile iki önemli inflamatuvar olayda rol oynar. 1-gliserofosfokolin yolu ile trombosit aktive edici faktör (PAF) oluşur. 2- araşidonik asit yolu ile sikloksijenaz ürünleri (prostoglandinler ve tromboksan) ve lipooksijenaz ürünleri (lökotrien) üretilir. Bunlar nötrofil, trombosit ve vasküler endotel hücrelerinden salınır(12). PGE₂ TNF- α salınımını kontrol eder ve antiinflamatuvar etkisi vardır. PAF ve TNF düzeyi yüksekliği ile inflamasyonun derecesi direkt ilişki göstermektedir. TNF- α salınımından sonra BOS IL-6 düzeyi de artar(16). PAF fagositozu sitimüle eder, vasküler permeabilite artışı ve granülositlerin vasküler endotele tutunmasını indükler(1). Trombosit agregasyonuna neden olur ve inflamasyonu artırır(7).

Lökosit endotel hücre ilişkisi

Kompleman C5a, PAF, MIP-1, MIP-2 ve IL-8 nötrofiller için kemotaktiktir. IL-1 ve TNF doz ve zaman bağımlı olarak nötrofillerin BOS'a geçişini ve endotele adheransını sağlar. Bu adherans transmembran glikoproteinleri ile olur. 3 adet yon molekül grubu bu ilişkide rol oynar: 1- Immunoglobulin, 2- Integrinler, 3- Selektinler. Ig'ler içinde intersellüler adhezyon molekülleri bulunur (ICAM-1 ve ICAM-2). Integrinler ise α ve β olmak üzere 2 subünite ayrıılır. β ise 3 alt

gruba ayrılır. β 2 lökositlere spesifiktir. Selektinler ise endotelde bulunan endotel-lökosit adhezyon molekülü (ELAM-1) ve lökositlerde bulunan lökosit adhezyon molekülü (LAM-1)'dır. Bu adezyon molekülleri birbirlerinden bağımsız olarak ve ilişkili olarak lökositlerin endotele adhezyonunu sağlar(9). Aktive PMNL'lerden salınan prostoglandin, nitrik oksit, toksik oksijen metabolitleri, vasküler permeabilitede artış, nörotoksik etki ve muhtemel doku hasarına neden olur(15).

Kan beyin bariyeri değişikliği

Bakteriyel menenjitlerde kan-beyin bariyeri (KBB) permeabilitesi artar. Araknoid membran, korioid pleksus epiteli, serebral mikrovasküler epitel KBB'nin önemli bölgeleridir. KBB'ni oluşturan endotel makromoleküllerin geçişini önler(9). Bakteriyel menenjit sırasında bağların açılması, pinositoz ile KBB permeabilitesinde artışa neden olur. BOS'a albumin girişi artar. Konak yanıtı olarak ortaya çıkan lökositoz KBB permeabilite artışını potansiyelize etmektedir. Lipopolisakkarid zaman ve doza bağlı KBB'nde permeabilite artışına neden olur. TNF- α ve IL-1 β KBB'nde artışa neden olur. Sitokinler sinceristik etki göstermektedir(16).

Kafaiç basıncı ve serebral kan akımında değişiklik

Meninks inflamasyonu BOS'un bakteriyel invazyonu ile başlar. Daha sonra sitokinler beyin kan akımını artırır. Lökositler serebral kapillere yapışır, nötrofiller ve bakterilerden salinan toksik maddelerin etkisi ile endotel hasarı oluşur ve sitotoksik ödem görülür. Sitotoksik beyin ödeminin gelişmesinde rol oynayan mediyatörler araşidonik asit metabolitleri, PAF, nitrik oksit ve glutamatdır. Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı da sitotoksik ödemde rol oynar. Artmış KBB permeabilite artış ve serum proteinlerin BOS'a geçiği vazojenik ödeme neden olur(9,11,16). Prostoglandin, PAF ve nitrik oksidin vazodilatör etkisi vardır ve permeabilite artışına da neden olarak vazojenik ödem potansiyelize eder(15). Lökosit ve pürülen eksudasyon BOS dinamığını değiştirir, eksudasyon basal sisternalarda yoğundur ve obstruktif hidrosefaliye neden olur. Eksudasyonun devamı ile araknoid villuslarda fibrozis oluşur. Araknoid villuslardan吸收siyon azalır, artmış BOS akım direnci ve serebral BOS akımının kesilmesiyle interstisiyel ödem oluşur(8). Bakteriyel menenjit sırasında ortaya çıkan serebral ödem intrakranial basınç artışına neden olur ve sonuçta serebral herniasyona kadar gidebilir.

Artmış kan akımı, ödem ve BOS viskositesi intrakranial basınç artışına ve serebral perfüzyon basıncında azalmaya ve hipoksemiye neden olur. Anaerobik glikoliz sonucu laktat konsantrasyonunda artış ve glukoz konsantrasyonunda düşme görürlür(7,11).

Intrakranial basınç artışı ve serebral vaskülit serebral kan akımında değişikliğe neden olur. Serebral anaksi sonucu serebral kortikal hipoperfüzyon görülür. Serebral kan akımı sistemik kan akımındaki basınç ile doğru orantılı olarak artar ve azalır. Benzer olarak artmış kan akımı da intrakranial basınç artışına neden olur. Erken dönemde artan serebral kan akımı, daha sonra azalır. Serebral sirkülasyonu otoregülasyonu bozulur.

Serebral vaskülit

Vaskülit serebral kan damarlarında tromboz ve sonuçta infarkt ve iskemiye neden olur(8). Menenjit sırasında görülen küçük değişiklikler tedavi ile normale döner. Hemiparezi, kuadriparezi büyük damarların tutulması ile ortaya çıkar. Kortikal damarların veya dural sinüslerin filebiti ve trombozu sonucu olan sekonder beyin infarktı fokal nörolojik defisitlere ve nöbetlere neden olur(8).

KAYNAKLAR

- 1- Bell WE: Bacterial meningitis in children, *Pediatr Clin North Am* 39:651 (1992).
- 2- Çetin ET, Derbentli Ş: Akut bakteriyel menenjit etkenleri, *Klinik Derg* 1(2):5 (1988).
- 3- Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Soutwick FS, Cavines VS Jr, Swartz MN: Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes, *New Engl J Med* 328:21 (1993).
- 4- Karakartal G, Günhan C, Büke M, Serter D, Yüce K, Kamçıoğlu S, Tütüncü T, Karpat H: 1974-1986 yılları arasında İzmir ve çevresinde menenjit olguları, *İnfeksiyon Derg* 1:1 (1987).
- 5- Kılıçturgay K, Helvacı S, Gökmak F, Törc O, Göral G: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde izlenen bakteriyel menenjitlerin tanı ve tedavi açısından değerlendirilmesi, *İnfeksiyon Derg* 1:93 (1987).

- 6- McGee ZA, Baringer JR: Acute meningitis. "Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3. baskı" kitabında s.741, Churchill Livingstone, New York (1990).
- 7- Romero-Guerra L, Turcen JH, Tauber MG: Pathogenesis of central nervous system injury in bacterial meningitis, *Antibiot Chemother* 45:18 (1992).
- 8- Roos KL: Management of bacterial meningitis in children and adults, *Seminars in Neurology* 12:155 (1992).
- 9- Quagliarello VJ, Scheld WM: Bacterial meningitis: Pathogenesis, pathophysiology, and progress, *N Engl J Med* 327:864 (1992).
- 10- Quagliarello VJ, Scheld WM: New perspectives on bacterial meningitis, *CID* 17:603 (1993).
- 11- Saez-Llorenz X, McCracken GH Jr: Mediators of meningitis: Therapeutic implications, *Hosp Pract* 1:68 (1991).
- 12- Saez-Llorenz X, Ramillo O, Mustafa MM, Mertsola J, McCracken GH Jr: Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: Current concepts and therapeutic implications, *J Pediatr* 11:671 (1990).
- 13- Schaad UB: Etiology and management of neonatal meningitis, *Antibiot Chemother* 45:192 (1992).
- 14- Swartz M: Acute bacterial meningitis, "Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds): *Infectious Diseases*, 1.baskı" kitabında s.1160, WB Saunders Co, Philadelphia (1992).
- 15- Townsend GC, Scheld WM: Adjunctive therapy for bacterial meningitis: Rationale for use, current status and prospects for the future, *CID* 17(Suppl 2):537 (1993).
- 16- Tunkel AR, Scheld WM: Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis, *Clin Microbiol Rev* 6:118 (1993).
- 17- Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WM: Bacterial meningitis: recent advances in pathophysiology and treatment, *Ann Intern Med* 112:610 (1990).
- 18- Tuomanen E, Tomasz A, Hengstler B, Zak O: The relative role of bacterial cell wall and capsule in the induction of inflammation in pneumococcal meningitis, *J Infect Dis* 151:535 (1985).
- 19- 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* 151:559 (1985).
- 20- Unhanand M, Mustafa MM, McCracken GH, Nelson JD: Gram negative enteric bacillary meningitis: A twenty-one-year-experience, *J Pediatr* 122:15 (1993).