

# Adli Tıp Uygulamalarında Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonlarının Rolü II

## THE ROLE OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTIONS IN MEDICO-LEGAL PRACTICE II

Dr. Arzu AKÇAY TURAN,<sup>a</sup> Dr. Aydın Murat SAV<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

<sup>b</sup> Patoloji AD, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İSTANBUL

### Özet

Adli tıp uygulamalarında, travma sonrası gelişen merkezi sinir sistemi enfeksiyonları önemli bir yer tutmakla birlikte, bu grup hastalıklar, ani ve şüpheli ölüm nedeni olarak da karşımıza çıkabilmektedir.

Beyin ve medulla spinalis, kafatası ve vertebral kanal gibi kemik yapılarla ya da, meninks ve kan -beyin bariyeri aracılığı ile dış ortamdaki oldukça iyi sınırlanmış ve korunmuş yapılardır.

Enfeksiyöz ajan, sinir sistemine;

- 1- Hematojen
- 2- Travma ve konjenital anomaliler aracılığı ile direkt implantasyon
- 3- Komşu organ ve dokuların enfeksiyonlarının lokal yayılımı
- 4- Periferik sinirlerin invazyonu yolları ile ulaşır.

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının gelişiminde, enfeksiyöz ajanın doğası ile birlikte konak savunma mekanizmalarının kalitesi de önemli rol oynar.

Merkezi sinir sistemi enfeksiyon hastalıkları, viral kaynaklı spontan iyileşme gösterebilen tablolardan, ölümcül seyreden ya da ağır nörolojik sekeller bırakan, viral, bakteriyel, paraziter ve fungal tablolara kadar değişkenlik gösterebilir. Bu hastalıkların patolojisi, oldukça karmaşık ve sıklıkla birbirleriyle örtüşen tabloları içermektedir. Bu nedenle otopsi uygulamalarında, enfeksiyon etkeninin dokuda yarattığı değişikliklerin tanınmasının yanı sıra, histokimyasal yöntemlerle etkenin dokuda gösterilmesi, etkenin izolasyonu, kültürde üretilmesi ve deney hayvanlarında etkenin oluşturduğu doku reaksiyonlarının gözlenmesi, enfeksiyon hastalıkları patolojisine yaklaşımda giderek daha büyük önem kazanmaktadır. Bu durum özellikle ani ölüme yol açarak, adli otopsi uygulama alanına giren olgularda, patolojik örnekleme yanında mikrobiyolojik değerlendirme amacı ile de yeterli ve uygun örnekleme yapılmasını gerekli kılmaktadır.

Enfeksiyon patolojisinde özellikle de merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında rutin uygulamalarda da kullanılması gereken, patoloji, mikrobiyoloji, genetik, immünoloji ve belki epidemiyoloji gibi tıp dallarının birlikteliğini gerektiren bir alt yapının oluşturulması ülkemiz için de giderek kaçınılmaz hale gelmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Merkezi sinir sistemi, enfeksiyon, patoloji

**Türkiye Klinikleri J Foren Med 2005, 2:65-73**

**Geliş Tarihi/Received:** 09.11.2004

**Kabul Tarihi/Accepted:** 04.04.2005

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Arzu AKÇAY TURAN

Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi  
Esekapı, İSTANBUL  
arzu\_turantr@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Foren Med 2005, 2

### Abstract

Infections of the central nervous system developing upon trauma have an important place in forensic medicine practice, however, this group of diseases can also occur as sudden and suspicious deaths.

Brain and medulla spinalis are isolated structures and protected from surroundings by bone tissues like cranium and canalis vertebralis or meninges and blood-brain barrier.

Infectious agent access the nervous system by;

- 1- Haematogenous route
- 2- Direct implantation by trauma and congenital abnormalities
- 3- Local invasion of infections of surrounding organs and tissues
- 4- Invasion of periferial nerves

The nature of the infectious agent has an important role in the host progress of central nervous system infections, but the quality of the defence mechanisms is also significant.

Infectious diseases of the central nervous system can vary from spontaneously healing conditions of viral origin to conditions of viral, bacterial, parasitic or fungal origin displaying lethal progress or leading to severe neurological deficits. The pathology of these diseases include very complex conditions, generally overlapping each other. Therefore, besides the determination of the changes caused by the infectious agent, proving the presence of the agent within the tissue by histo-chemical methods, isolation of the agent, reproducing it in culture and observation of the effects of the agent on tissues in animal experiments becomes more and more important in the approach to the pathology of infectious diseases. Thus, it is necessary to take not only pathological samples, but also sufficient and appropriate samples for microbiological assessment, particularly in sudden death cases subject to legal autopsy.

Establishment of a multidisciplinary approach involving medical subdivisions like pathology, microbiology, genetics, immunology and maybe epidemiology in the pathology of infectious diseases, and particularly in routine applications on infections of the central nervous system, becomes more and more inevitable also in our country.

**Key Words:** Central nervous system, infection, pathology

**B**eyin ve medulla spinalis, kafatası ve vertebral kanal gibi kemik yapılar ya da meninks ve kan -beyin bariyeri aracılığı ile dış ortamdaki oldukça iyi sınırlanmış ve korunmuş yapılardır.<sup>1</sup> Merkezi sinir sisteminin invazyonu

ciddi ve sıklıkla ölümcül seyreden hastalık tablolarına neden olmaktadır.<sup>2</sup>

Enfeksiyöz ajan, sinir sistemine;

1- Hematojen yok,

2- Travma ve konjenital anomaliler aracılığı ile direkt implantasyon,

3- Komşu organ ve dokuların enfeksiyonlarının lokal yayılımı,

4- Periferik sinirlerin invazyonu yolu ile ulaşır.<sup>1</sup>

Adli tıp uygulamalarında, özellikle travma sonrası gelişen merkezi sinir sistemi enfeksiyonları önemli yer tutmaktadır. Bununla birlikte, bu grup hastalıklar, ani ve şüpheli ölümler şeklinde de karşımıza çıkabildiğinden günlük otopsi pratiği içinde oldukça sık rastlanılmaktadır.

### Merkezi Sinir Sisteminin Bakteriyel Enfeksiyonları

#### Epidural ve subdural enfeksiyonlar

Epidural ve subdural mesafenin lokalize enfeksiyonları oldukça nadir, ancak yüksek mortaliteye sahip tablolardır. Sıklıkla frontal ve mastoid sinüsten kaynaklanan enfeksiyonlar, orta kulak, yüz enfeksiyonları ve kranial osteomyelit ile ilişkilidir.<sup>1,3</sup> Aktif pürülan bir menenjitin subdural alana yayılımı oldukça güç olmakla birlikte, infantlarda subdural ampiyemin en sık nedenini menenjitler oluşturmaktadır.<sup>1,3</sup>

Epidural ve subdural enfeksiyonların %35-45'ini streptokok türleri, %15-17'sini stafilokoklar oluşturmaktadır. İzole edilen diğer mikroorganizmalar arasında; H. influenza, Gram (-) bakteriler ve B. Fragillis gibi anaerob bakteriler bulunmaktadır. Mikst enfeksiyon tabloları da oldukça sık olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>1,3</sup>

Kraniumda dura materin kemik yapıya sıkıca tutunmuş olması, epidural mesafedeki enfeksiyonların sıklıkla lokalize kalmalarına neden olurken, az sayıda olguda, enfeksiyon dura materin katları arasında yayılarak, kısa sürede pakimenejit tablosu oluşturabilir. Pakimenejitler yalnızca bakteriyel enfeksiyonlar ile sınırlı değildir. Öyle ki sifiliz, önemli bir pakimenejit nedenidir.

Tüberküloz ve Bruselloz'a bağlı granüloamatöz pakimenejit oluşabilir. Non-bakteriyel granüloamatöz pakimenejit tabloları da tanımlanmıştır. Etyolojileri açık değildir ancak sarkoidoz, otoimmün reaksiyonlar ve vaskülitlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir.<sup>1</sup>

Spinal epidural enfeksiyonlar, kranial enfeksiyonlardan daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum, intervertebral foramenlerin epidural mesafe ile plevra ve retroperiton arasında bağlantı sağlaması<sup>1,3</sup> ve/ya da epidural enjeksiyonların günümüzde giderek artan sıklıkta kullanılıyor olması ile açıklanabilir.<sup>4</sup>

Duranın kranial periosta sıkıca yapışık olması, küçük düzleşmiş abse oluşumuna neden olur. Subdural enfeksiyonlarda ise tablo biraz daha komplekstir. Subdural enfeksiyonlar ampiyem yada lokalize abseler şeklinde görülebilir. Bu bölgede belirgin bir kapiller yatağı olmadığından, subdural mesafenin enfeksiyonları subaraknoid mesafede yanıt ve granülasyon dokusu oluşturur. Kronik enfeksiyonlarda pia-araknoidden kortekse uzanan yapışıklıklar oluşur, bu yapışıklıklar irinin yayılımını sınırlayarak küçük abse odakları şeklinde kalmasına neden olur. Ancak daha sonra bu küçük abseler birleşerek, daha büyük çaplı subdural abseleri oluşturabilir.<sup>1</sup>

Nadiren abselerin komşuluğunda, perforan arterlerin trombozlarına bağlı küçük kortikal infarktlar gelişebilir.<sup>1</sup>

İyi tedavi edilmiş yada spontan rezolüsyon ile iyileşmiş küçük abseler geç dönemde yalnızca duranın iç tabakasında kalınlaşma ile karşımıza çıkar. Bu durum nadir bir rastlantısal post-mortem bulgudur.<sup>1</sup>

Kapiller ağın azlığı nedeni ile medikal tedavileri oldukça güçtür. Cerrahi drenaj, temel tedavi yöntemidir. Ulaşılması zor lokalizasyonlardaki abselerin tedavisi mümkün olmamaktadır.<sup>1</sup>

**Leptomenejit:** Leptomenejitler ya da daha sık kullanıldığı şekli ile menenjitler, leptomeninks ve subaraknoid mesafenin enfeksiyonlarını tanımlamak amacı ile kullanılır. Menenjitlerin çoğunda enfeksiyöz ajanlar etken olarak karşımıza çıkmakla birlikte subaraknoid mesafeye ulaşan

bazı kimyasal ajanlar da menenjit tablosuna neden olurlar.<sup>1</sup>

### **Akut (Pürülan) leptomenenjitle:**

Subaraknoid mesafenin enfeksiyonlar açısından bir düşük direnç bölgesi olması ve bu alanda dolaşan serebro-spinal sıvı varlığı nedeni ile enfeksiyon etkeni beyin, medulla spinalis ve ventriküler sistem içinde kolaylıkla yayılma imkanı bulur.<sup>1</sup> Özellikle antimikrobiyal ajanların kullanılmasından önce pürülan menenjitler, hemen her yaş grubunda önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmuşlardır.<sup>5</sup>

Pürülan menenjitlerin önemli bir bölümü solunum yolu enfeksiyonları ve otitlerin hematojen yada direkt yayılımı, travma ve cerrahi girişimler sonrasında ya da gelişimsel anomalilerin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Hidrosefali tedavisinde kullanılan ventrikülo-atrial yada ventrikülo-peritoneal şantlar da önemli bir enfeksiyon kaynağıdır.<sup>1,3,6</sup>

Yenidoğanlar normal şartlarda transplasental antikorlar ve kolostrumdan transfer olan antikorlar nedeni ile dış ortamdan kaynaklanan enfeksiyon etkenlerine karşı oldukça dirençlidir. Ancak prematürite ve düşük doğum ağırlığı gibi tablolar yenidoğan menenjitlerinde zemin hazırlayıcı faktörlerdir. Bu dönemdeki menenjitlerin çoğu maternal genital sistem kaynaklı mikroorganizmalar tarafından oluşturulmaktadır. S. agalactia erken yenidoğan döneminde görülen sepsis, sıkıntılı solunum sendromu, pnömoni ve menenjitlerden sorumludur. Doğumdan haftalar sonra gerçekleşen enfeksiyonlarda ise kapsüllü grup B Streptokoklar ağırlık kazanır. E. coli, Citrobacter koseri (C. diversus), L. monocytogenes önemli patojenlerdir.

- 6 aylıktan daha büyük çocuklarda H.influenza akut menenjitlerin önemli bir bölümünden sorumludur. Ancak uygulanan başarılı aşılama çalışmaları nedeni ile son yıllarda bu etkene bağlı menenjit olgularında dramatik bir düşüş izlenmektedir. Küçük çocuklarda S. pneumonia bir diğer önemli etkidir.

- N. meningitidis akut menenjit epidemilerinin en önemli nedenidir. Büyük çocuklar, adolesan

dönem ve genç erişkinlerde en sık rastlanan etken grubunu oluşturmaktadır.

- Erişkinlerde S. pneumonia ve çeşitli gram (-) basiller akut menenjit nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

- L. monocytogenes yaşlılar ve immün yetmezlikli hastalar için de önemli bir patojendir.

- Cerrahi şantlar sonrasında gelişen menenjitlerde Staf. epidermidis (%50-65) en sık rastlanan enfeksiyon etkenidir. Staf. aureus (%15-25) ve Gram (-) mikroorganizmalar (%5-15) önemli bir grup oluşturmaktadır.<sup>1,3</sup>

Piyojenik menenjitler nedeni ile ölen hastaların merkezi sinir sistemlerinde oluşan değişiklikler etkenin türü ne olursa olsun benzer özellikler göstermektedir.

**Hiperakut Hastalık:** Ölüm ilk 24 saat içinde gerçekleşir. Post-mortem incelemede adrenal kanamalar, karaciğerin sentrilobuler nekrozu ve DIC eşlik edebilir. Bu dönemde nöropatolojik tanı oldukça güçtür. Eksüda seyrek ancak mikroorganizma sayısı çoktur. Leptomeningeal arterlerde belirgin polimorf marginasyonu olabilir. Makroskopik olarak meninkslerde irin yoktur ancak subaraknoid kanamayı düşündürecek şekilde yoğun konjesyon olabilir.<sup>1</sup>

Hiperakut menenjitler N.meningitidis, S. pneumonia ve H. influenza yada nadir bir patojen olan Anthrax'a bağlı olarak görülebilir.<sup>1,3</sup>

**Akut Hastalık:** 2 gün yada daha fazla bir yaşam süresi lökositlerin migrasyonuna izin verir.

Püy ilk olarak, bazal sisternalar çevresinde bulanıklık yada meningeal venler çevresinde ince kremi çizgiler şeklinde görülür. Bu nedenle makroskopik olarak menenjit tanısı koymak her zaman kolay değildir.

3-7 günler arasında ölümün gerçekleştiği olgularda tüm beyin verteks ve bazisi sorumlu organizmaya göre rengi sarı-yeşil arasında değişen kremi bir püy tabakası ile kaplıdır. Meningeal hücresel eksüda, ön planda polimorf nüveli lökositlerden oluşmuştur. Sıklıkla fibrin içerir. Bakteri kümeleri bulunabilir. Küçük meningeal

arter ve venlerin başlangıçta tutulumu nadirdir. Az sayıda polimorf nüveli lökosit kortikal perivasküler alana girmiş olabilir. Korteks ödemlidir. Nörofilde spongiform değişiklikler dikkat çekicidir. Nöronlarda iskemik değişiklikler izlenir.<sup>1,3</sup>

**Subakut Hastalık:** Tedavisi gecikmiş, yetersiz tedavi edilmiş ya da mikroorganizmanın tedaviye dirençli olduğu olgularda 1 hafta sonra ölüm gerçekleşir.

Eksüda içinde polimorf nüveli lökositler nisbeten azalmış, lenfosit ve plazma hücreleri ağırlık kazanmıştır. Fibrin ve makrofajlar da bulunmaktadır ve makrofajlar giderek artış gösterir. Eksüda içinde yer alan az sayıda damarda fibrinoid nekroz ve tromboz görülebilir. Bu durum küçük kortikal nekrozların nedeni olarak karşımıza çıkar. Eksüda içinde yer alan hücrelerin bir kısmı kortikal perivasküler alana geçerek bu alanda subpial mikrogial hücre ve astrositlerin proliferasyonuna neden olur. Bu tür hücre proliferasyonu en sık pnömokok meninjitlerinde görülmektedir. Ventriküler sisteme ilerleyen enfeksiyonlarda ventriküler serebrospinal sıvı pürülan karakter kazanır. Epanim sıklıkla püyle sızanmış görünümde olup, subepandimal alan konjesyondur. Ventrikül duvarına sızan püyle epanime zarar vererek hafif subepandimal perivasküler infiltrasyon oluşturabilir. Pnömokok meninjitlerinde “*Hemorajik Epanimit*” gelişebilir. Koroid pleksus benzer şekilde etkilenir. Bazen “*Koroid Pleksit*” tablosu da oluşabilir.

Beyin, klasik ödem bulgularını gösterir. Kesit yapıldığında ventriküller komprese olmaktan çok genişlemişlerdir. Hidrosefali, bu döneme ait neredeyse en kesin bulgudur. Akuaduktus serebri yada 4. ventrikülde koyu kıvamlı püyle bulunması ya da bu bölgelerdeki eksüdanın organizasyonuna bağlı obstrüktif hidrosefali hatta piyosefali gelişebilir. Bununla birlikte, yaygın meningeal eksüdasyona bağlı olarak serebrospinal sıvı emiliminin bozulması kommunikan hidrosefalilere neden olabilir. İnfeksiyon, kranial sinirler ve spinal sinir köklerine yayılabilir. Bu alanda hücre infiltrasyonu ve demiyelinizasyon da izlenebilir.<sup>1</sup>

**Kronik Hastalık:** Haftalar ya da aylar sonra

ölümün gerçekleştiği olgularda görülen değişiklikleri içerir. Başlangıç enfeksiyonunu takiben hidrosefali ve kortikal infarkt gelişir. Bu komplikasyonlar ölüme neden olmaz ancak çok sayıda nörolojik kusurlara neden olur.<sup>1</sup>

**Komplikasyonlar:** Komplikasyonlar, en sık S. pneumonia enfeksiyonlarında görülür.

Özellikle çocukluk çağında en önemli komplikasyonu sensori-nöral sağırlıktır. Kranial sinir felçleri, hemipleji, serebellar hasar, hidrosefali ve sekonder ataksiler ile postmenenjitik epilepsiler gelişebilir. Çocuklarda IQ’da düşme, davranışsal ve bilişsel defektler oluşabilir.<sup>1,3</sup> Subakut ve kronik meninjitlerde özellikle geç tedavi edilen meningokok meninjitlerinde eksüda tamamen resorbe olmaz, serebral hemisferler çevresinde ankiste sıvı koleksiyonları oluşur. Eğer bu yapılar yeterince büyük ya da yaygın olurlar ise ciddi bası semptomlarına neden olabilirler.<sup>1</sup>

Meninkslerin kalınlaşması bazal sisternaların tıkanmasına neden olarak kommunikan hidrosefali tablosunun oluşumuna neden olurlar. Medulla spinalis çevresinde gelişen benzer organizasyonlar tromboz yada venöz oklüzyon yaratarak, infarktlara neden olabilir.<sup>1</sup>

Kronik meninjitlerde kortikal infarktların rezolüsyonu zamanla kortikal atrofi ve kompensatuar hidrosefali oluşumuna neden olabilir.<sup>1</sup> Çok nadir bir diğer komplikasyon venöz sinüs oklüzyonuna bağlı bilateral subkortikal beyaz madde nekrozudur.<sup>1</sup>

Pia’nın bir bariyer olarak etkinliği, erişkinlerde meninjitler ile birlikte beyin abselerinin sık olarak karşımıza çıkmasını engeller.<sup>7</sup> Ancak, yenidoğanlarda özellikle citrobacter meninjitleri sıklıkla beyin abseleri ile sonuçlanır.<sup>8</sup> Yenidoğanlarda E. coli, proteus ve citrobacter meninjitlerinde vaskülit ile birlikte yaygın hemorajik beyaz madde nekrozları bildirilmiştir.<sup>1</sup>

L. monocytogenes klinik meninjit bulguları olmamasına karşın beyin sapı abseleri ile karşımıza çıkabilir.<sup>9</sup> Bu mikroorganizmanın akut intramedüller abse ve spinal araknoidit gibi spinal komplikasyonları da bildirilmiştir.<sup>1,9</sup>

**Beyin abseleri**

Beyin absesi, bakteriyel menenjitlerin ardından merkezi sinir sisteminin en sık rastlanan 2. enfeksiyonudur.<sup>1,3</sup>

**Etyoloji:** Leptomenenjitlerde olduğu gibi, beyin abselerinde de enfeksiyon sıklıkla kronik kulak, paranazal sinüsler, akciğer ya da kalp kapak enfeksiyonlarındaki mikroorganizmaların lokal ya da hematogen yayılımı sonucu sekonder olarak beyin parankimine ekilmesi ile oluşur.<sup>1,10</sup> Bebek ve çocuklarda meningomiyelose ve ensefalose gibi konjenital malformasyonlar, enfeksiyon için önemli bir kaynak oluşturur.<sup>1</sup>

En sık *S. aureus*, streptokoklar ve gram negatif basiller tarafından oluşturulur. Dental sepsisler ile ilişkili abselerde ise Anaerob bakteriler ön plandadır.<sup>1</sup>

**Patoloji:** Beyin abselerine kaynak olan primer enfeksiyonun yerleşim yeri, abselerin lokalizasyonu üzerinde belirleyici role sahiptir. Örneğin, frontal ya da etmoid sinüsite bağlı gelişen abseler frontal lob, sfenoid sinüsite bağlı gelişenler frontal ve temporal loblarda görülür. Otojenik orijinli olanlar ise temporal lob, serebellum ve nadiren beyin sapı yerleşimi gösterir. Hematojen orijinli abseler ise daha çok orta serebral arterin suladığı beyin alanlarında görülme eğilimi taşır. Bunu sırası ile anterior ve posterior serebral dolaşım izler.<sup>1</sup> Bakteriyel beyin abselerinin gelişiminde, ilk olarak hayvan modellerinde tanımlanmış 4 farklı dönem bulunmaktadır.<sup>1,3,11,12</sup>

**1- Erken serebrit (inokülasyon sonrası 1-3 gün):** Sıklıkla beyaz madde ya da gri-beyaz madde sınırında belirsiz sınırları olan, içinde beyin dokusunu infiltre etmiş polimorf nüveli lökositler ve hızla çoğalan mikroorganizmalardan oluşan yumuşak ve likefaksiyon nekrozu gösteren lezyonlardır. Çevre beyin parankimindeki ödem, absenin yarattığı kitle etkisini potansiyalize ederek, intrakranial basınç artışı ve herniasyonlara neden olabilir.

**2- Geç serebrit (4-9 gün):** Nekrotik, pürülan materyal, ince düzensiz bir granülasyon dokusu ile sınırlanmıştır. Perivasküler alanlar, polimorf nüveli lökositler ve lenfositler ile sarılmış ve tipik “cuffing” görünümünü almıştır.

**3- Erken kapsül (10-13 gün):** Lenfosit,

plazma hücresi, monosit ve makrofajlar ile çok sayıda yeni oluşmuş damar lümeni, kollajen lif içeren ince bir kapsül oluşumu izlenir. Kapsül, başlangıçta kortikal yüzde kalın ancak ventriküler yüzde incedir. Bu dönemde abseler, ventriküler sisteme açılarak fatal bir tablonun meydana gelmesine neden olabilir.

**4- 14 gün ve sonrası:** Kapsül sertleşir ve çevredeki ödematöz beyaz cevherden kolayca ayrılır hale gelir. Abse çevresinde ödem genellikle yaygındır.<sup>1,3,11,12</sup>

## Tüberküloz

Tüberküloz hastalığının başlıca iki etkeninden biri, daha çok akciğer enfeksiyonlarından sorumlu olan *M. tuberculosis* diğeri ise ön planda intestinal enfeksiyonlara neden olan *M. bovis*'dir. *M. tuberculosis* koompleksi içinde yer alan diğer bakteriler ise *M. microti*, *M. gordonae*, *M. africanum* ve *M. avium-intracellulare*'dir. Bu grup içinde yer alan bakteriler, akciğer dışı enfeksiyonlara neden olmakta ve daha çok AIDS hastalığının seyrinde karşımıza çıkmaktadır.<sup>1</sup>

*M. tuberculosis*, 2-4µm uzunluğunda çubuk şeklinde fakültatif intraselüler bir bakteridir.<sup>1</sup>

Tüberküloz, gelişmekte olan ülkelerde endemik olarak görülür.<sup>13</sup> Gelişmiş ülkelerde iyi kontrol edilmekle birlikte, etnik gruplar, yaşlılar, alkolikler, intravenöz madde kullanıcıları, uzun süreli immün baskılayıcı tedavi görenlerde, görülme sıklığı oldukça yüksektir. Özellikle AIDS pandemileri nedeni ile son yıllarda tüm dünyada hastalığın görülme sıklığı giderek artmaktadır.<sup>14</sup>

Tüberküloz enfeksiyonu çoğunlukla aktif akciğer tüberkülozu olan bir hastadan kaynaklanan enfekte damlacık inhalasyonu ile bulaşır. Başlangıç enfeksiyonunu takiben bakteri fagositler tarafından bölgesel lenf düğümlerine taşınır. Primer akciğer enfeksiyonu odağı ve büyüyen bölgesel lenf düğümünün oluşturduğu bu yapıya “primer kompleks” adı verilir. Bu tablo immün yetmezliği olmayan kişilerde %90 oranında gerileyerek kendiliğinden iyileşir. Ancak bazı bireylerde, tüm vücuda yayılarak “milier tüberküloz” adı verilen

yaygın formu oluşturur. Erken dönemde tedavi edilmediği durumlarda milier tüberküloz ölümcül bir seyir gösterir.<sup>1,15</sup>

### **Tüberküloz menenjit**

Tüberküloz menenjit, merkezi sinir sistemi tüberküloz enfeksiyonunun en sık karşılaşılan formunu oluşturmaktadır.<sup>1,15</sup>

Primer enfeksiyonu izleyen basilemi ya da latent enfeksiyonun geç reaktivasyonu ile etkenin, merkezi sinir sistemine ulaşması sonucu gelişir. Tüberküloz menenjit erken tedavi edildiğinde tedaviye oldukça iyi yanıt verir. Ancak tedavinin geciktiği durumlarda ölümcül seyredebilir ya da komplikasyonları nedeni ile ağır nörolojik sekeller bırakarak iyileşebilir.<sup>1,15</sup>

Tüberküloz menenjitlerde tanı, akciğer dışı bulguların atipik olması nedeni ile oldukça güç olabilir. Risk grupları ve bu gruplar ile teması bulunan kişilerde enfeksiyon olasılığı akla getirilmelidir.<sup>1</sup> Görüntüleme yöntemleri, beyin bazalinde tutulumun gösterilebilmesi açısından önemlidir.<sup>1</sup>

Tipik olarak beyin -omurilik sıvısı basıncı 300 mmH<sub>2</sub>O'un üzerindedir. Berrak ya da hafifçe bulanık olabilir. Hücre sayısı 50-200x 10<sup>6</sup> /l'dir. Çoğunlukla mononükleer hücrelerden oluşmakla birlikte erken dönemde az sayıda polimorf nüveli lökositler de görülebilir. Total protein hastalığın geç dönemlerinde 2g/l'nin üzerine çıkar. Glukoz 1,2-1,6 mmol/l ya da daha düşük değerlerde olabilir.<sup>1</sup>

Farklı çalışmalarda, beyin omurilik sıvısı örneklerinin %20-90'ında aside dirençli basil gösterilebileceği bildirilmektedir.<sup>16</sup> Günümüzde giderek daha yaygın olarak kullanılan gen amplifikasyon teknikleri beyin - omurilik sıvısında M. tuberculosis genomu saptamada en hızlı ve duyarlı teknikler olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>17,18</sup>

### **Patoloji**

**Makroskopik özellikler:** Bazal sisternaları ve ponsu kaplayarak, Sylvian fissür ve sisterna magna'ya giren kalın gri-yeşil renkli eksüda karakteristik makroskopik görünümü oluşturur. Geç dönemde ölen olgularda eksüda fibröz bir karakter kazanabilir.<sup>1,15</sup>

Beyin kesitlerinde hidrosefali, beyaz maddede ödem, tüberküller ve orta serebral arterlerin suladığı bölgede infarkt görülebilir.<sup>1,15</sup>

**Mikroskopik özellikler:** Tüberküller, merkezi kazeöz nekroz alanı ile bunu çevreleyen epitelooid hücreler ile periferde lenfositlerin oluşturduğu bir halkadan oluşur. Langhan's tipi dev hücreler az sayıda bulunabilir. Aside dirençli basiller dokuda değişen oranlarda görülür. Meningeal damarların, iltihap ile etkilenmesi sonucu beyin parankimine uzanan vaskülitler gelişebilir. Arter ve venlerde iltihap fibrinoid nekroza ilerleyerek, tromboz ve infarkta neden olabilir. Serebral korteksin dış laminası ve serebellumun yüzeyel foliumlarında perivenöz lenfositik infiltrasyon ve mikrogial üreyiş görülebilir.<sup>1</sup>

Nadiren tüberküloz menenjiti, akut fulminan bir seyir izler. Bu tabloda eksüda içinde polimorflar daha yoğundur ve komşu beyin parankiminde akut tüberküloz ensefalopatisi olarak adlandırılan, fulminan nekrotizan ensefalit gelişir. Beyin şişmesi, yaygın ya da yama tarzında miyelin kaybı, beyaz maddede kanama alanları, nöron kaybı ve gliosis görülür. Bazı araştırmacılar, bu tablonun, basil antijenleri ya da miyelin ile ilişkili bir antijene karşı dokunun geliştirdiği aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğunu savunmaktadır.<sup>1</sup>

### **Epidural ve subdural tüberküloz absesi**

Subdural ve epidural mesafede yerleşmiş tüberküloz abseleri oldukça nadirdir. Epidural abseler sıklıkla spinal tüberküloz ya da Pott abselerinin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkar.<sup>1</sup>

### **Beyin ve spinal kordun tüberkülomları**

Tüberkülomlar, tüberkülozun sık görüldüğü bölgelerde intrakranyal kitle lezyonlarının halen sık görülen bir nedenidir.<sup>19</sup> Genellikle birden çoktur. En sık serebellum, pontin tegmentum ve parasentral lobül'de görülürler. Nadiren spinal kord tüberkülomları da bildirilmiştir. 2-12 mm çapında oval-yuvarlak kitleler oluşturur. Ancak küçük nodüllerin birleşmesi ile daha büyük çaplı lobüler kitleler de görülebilir.<sup>1</sup>

**Makroskopik özellikler:** Sarı-krem renkli nekrotik bir merkez ile bu alanı çevreleyen 1-3 mm kalınlığında jelatinöz bir halka ile karakterizedir. Çevredeki beyin parankiminden kolaylıkla ayrılabilir.<sup>1</sup>

**Mikroskopik özellikler:** Kazeöz bir merkezi, dev hücreler, lenfositler ve fibrozisin oluşturduğu granülatöz reaksiyon çevreler. Çevredeki beyin parankiminde gliosis izlenir. Lezyonlar içinde M. tuberculosis Ziehl- Neelsen boyası ile gösterilebilir. Kistik değişiklikler gösterebilecekleri gibi, fibrozis ya da kalsifikasyon ile kendiliğinden gerileyebilirler.<sup>1</sup>

#### **Tüberküloz absesi**

Beynin gerçek abseleri, tüberkülozların aksine çok sayıda M. tuberculosis ve irin içeren nekrotik bir merkeze sahiptir. Genellikle birden çoktur ancak soliter abseler de bildirilmiştir. Tüberkülozların, kazeöz materyalinin likefaksiyonu ile oluşan psödo abselerden çevrede granülatöz reaksiyonun olmaması ile ayrılır.<sup>1</sup>

Tüberküloz abseleri AIDS'in epidemileri nedeni ile daha sık görülür hale gelmiştir.<sup>14</sup>

#### **Atipik mikobakteri enfeksiyonları**

M. avium kompleksi (M. avium ve M. intracellulare), M. kansasii, M. scrofulaceum, M. xenopi, M. genavense, M. malmoese'nin aralarında bulunduğu atipik mikobakteriler, geçmişte saprofitik organizmalar olarak adlandırılmıştır. Ancak günümüzde özellikle AIDS hastalarında, atipik mikobakterilerin neden olduğu fırsatçı enfeksiyonlar, giderek daha çok ilgi çekmektedir.<sup>1</sup>

M. avium kompleksi AIDS hastalarında en sık karşılaşılan enfeksiyon etkenlerinden biridir.<sup>19</sup> Yaygın M. avium enfeksiyonlarında merkezi sinir sistemin tutulumunun derecesi, klinik bulgular ile paralellik göstermeyebilir. Olguların çoğunda yalnızca perivasküler makrofaj birikimi görülür. Makrofajlarda PAS (+) ve EZN(+) mikobakteriler bulunur. İmmün yetmezliği bulunmayan kişilerde merkezi sinir sisteminde atipik mikobakteri enfeksiyonları çok enderdir.<sup>20</sup>

#### **Sifiliz**

Treponema pallidum adı verilen bir spiroketin

neden olduğu enfeksiyon hastalığıdır. Venereal yolla, kan transfüzyonu ile ya da transplasental yolla geçişi bildirilmiştir.<sup>1</sup>

**Klinik Bulgular:** Tedavi edilmeyen ya da yetersiz tedavi edilen olguların yaklaşık %10-50'si ön planda merkezi sinir sistemi tutulumu ile giden tersiyer sifiliz dönemine ilerler.<sup>1,15</sup> Olguların büyük bölümünde bu dönem asemptomatik seyredir. Tedavi edilmeyen ve primer enfeksiyondan 13-18 ay sonra değerlendirilen semptomsuz olguların 1/3 ünden fazlasında hafif pleositoz ve minimal protein artışı ile karakterize BOS bulguları izlenmiştir.<sup>1</sup>

**Meningovasküler Nörosifiliz:** İlk enfeksiyondan 5-10 yıl sonra ortaya çıkar. Meninklerde diffüz ya da beyin tabanında lokalize kronik infiltrasyon, perivasküler lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu ile karakterizedir. Plazma hücrelerinin varlığı spesifik değildir ancak, sifiliz tanısı açısından karakteristiktir. Arterlerde iltihaba ek olarak belirgin fibröz intimal proliferasyon görülür. Elastik laminanın korunmasına karşın, media tabakasında incelleme dikkat çekicidir (Heubner arteriti). Enderterit tablosu, sıklıkla multipl iskemik infarktlara yol açar.<sup>1,15</sup>

**Genel Parezi (Dementia Paralytica):** Primer enfeksiyondan 10-15 yıl sonra görülür. Klinikte ilerleyici davranış ve kişilik bozuklukları, demans, dizartri, miyoklonik kasılmalar, nöbetler, spastisite görülür. Her iki pupil küçük ve düzensiz olup, midriyatik ilaçlar ile dilatasyon cevabı ve ışıpta miyotik cevap kaybolmuştur. Akomodasyonda konstrüksiyon gösterirler (Argyll Robertson pupillası).<sup>1</sup>

**Makroskopik bulgular:** Beyin küçülmüş ve serttir. Yüzeyi örten pia-araknoid kalınlaşmış, opak görünümündedir. Bu görünüm frontalde daha belirgin olup, oksipitale doğru azalır. Ventriküller genişlemiştir. Ependim, ince buzlu cam görünümündedir.<sup>1</sup>

**Mikroskopik bulgular:** Serebral atrofi, yaygın nöron kaybı ve astrositoz ile eşlik eden kronik meningoensefalit tablosudur. Bulguların hiçbiri spesifik değildir. Tanımın doğrulanması için etkenin gümüşleme yöntemleri ile gösterilmesi gereklidir. Nadiren rod hücreleri adı verilen, nukleusları pia'ya dikey seyreden proliferen olmuş

ve uzamış mikrogial hücreler ve gomlar da görülebilir. Gom'ların çapları 1mm-4 cm arasında değiştiğinden özellikle büyük çaplı gomlar kitle etkisi yaratabilir.<sup>1,15</sup>

**Tabes Dorsalis:** Primer enfeksiyondan 10-15 yıl sonra görülür. Dorsal kökler ve posterior spinal kolonda demiyelinizasyon, atrofi ve dejenerasyon ile karakterizedir. İlerleyici duysal kayıp ve ataksi ile kendini gösterir. Nadiren ağrı ve sıcaklık kayıpları da ortaya çıkar. Ağır duysal denervasyon, yük taşıyan eklemlerde tekrarlayan minör travma yaratarak, trofik zarar ile karakterize Charcot eklemleri oluşumuna yol açar.<sup>1,15</sup>

Mikroskopik değerlendirmede, dorsal sinir köklerinin subaraknoid parçasında lokalize enflamatuvar ve fibröz meningovasküler lezyonlar izlenir.<sup>1</sup>

### Lyme Hastalığı

*Borrelia burgdorferi* tarafından oluşturulan bir enfeksiyon hastalığıdır. Soğuk algınlığı benzeri semptomlara neden olur. Bazen eritema kronikum migrans şeklinde deri döküntülerine yol açar.<sup>1</sup>

Klinikte kronik menenjit ve radikülit tabloları ile ortaya çıkar. Fasyal sinir paralizileri, diğer sinir paralizileri ya da spinal kök sendromları şeklinde ortaya çıkabilir. Kronik enfeksiyonlarda, artrit gelişir ve multipl skleroz ya da nörodejeneratif demansları taklit eden ensefalit ve demiyelinizasyonlar izlenebilir.<sup>15</sup>

Periferik ve merkezi sinir sisteminde perivasküler mononükleer inflamatuvar infiltrasyon ile aksonal dejenerasyon ve mikrogial nodüller bulunur.<sup>1</sup>

Merkezi sinir sistemi lezyonlarının patogenezi açık değildir. Ancak direkt bakteriyel invazyondan çok, immünopatolojik süreçlerin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte bir olgu sunumunda organizmanın ve PCR yöntemi ile *B. burgdorferi* DNA'sının beyin biopsilerinde saptandığı bildirilmektedir.<sup>21</sup>

Sonuç olarak, merkezi sinir sistemi enfeksiyon hastalıklarının patolojisi, oldukça karmaşık ve sıklıkla birbirleriyle örtüşen tabloları içermektedir. Bu nedenle otopsi uygulamalarında, enfeksiyon etkeninin dokuda yarattığı değişikliklerin

tanınmasının yanısıra, histokimyasal yöntemlerle etkenin dokuda gösterilmesi, etkenin izolasyonu, kültürde üretilmesi ve deney hayvanlarında etkenin oluşturduğu doku reaksiyonlarının gözlenmesi, enfeksiyon hastalıkları patolojisine yaklaşımda giderek daha büyük önem kazanmaktadır. Bu durum özellikle ani ölüme yol açarak, adli otopsi uygulama alanına giren olgularda, yeterli ve uygun örnekleme yapılmasını gerekli kılmaktadır. Enfeksiyon patolojisinde, özellikle merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında rutin uygulamalarda da kullanılması gereken, patoloji, mikrobiyoloji, genetik, immünoloji ve belki epidemiyoloji gibi tıp dallarının birlikteliğini gerektiren bir alt yapının oluşturulması ülkemiz için de giderek kaçınılmaz hale gelmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Gray F, Alonso JM. Bacterial infections of the central nervous system.in: Graham DI, Lantos PL. Greenfield's Neuropathology. 7<sup>th</sup> ed. London, Arnold pbl, 2002 (vol 2): 151-89.
2. Drevets DA, Leenen PJM, Greenfield RA. Invasion of the central nervous system by intracellular bacteria. Clin Microbiol Rev 2004;323-47.
3. Acute bacterial infections and bacterial abscesses. in: Ellison D, Love S, Chimelli L, Harding BN, Lowe J, Vinters HV, eds. Neuropathology. 2<sup>nd</sup> St.Louis, Mosby 2004:327-38.
4. Sillevs Smitt P, Tsafka A, van den Bent M, et al. Spinal epidural abcess complicating chronic epidural analgesia in 11 cancer patients: clinical findings and magnetic resonance imaging. J Neurol 1999;246: 815-20.
5. Swartz MN. Bacterial meningitis: more involved than just the meninges. N Engl J Med 1984;311:912-4.
6. George R, Leibrock L, Epstein M. Long term analysis of cerebrospinal fluid shunt infections. a 25 year experience. J Neurosurg 1979;51:804-11.
7. Pfister HW, Feiden W, Einhaupfl K-M. Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. Result of a prospective clinical study. Arch Neurol 1993;50:575-81.
8. Graham DR, Bard JD. Citrobacter diversus brain abcess and meningitis. JAMA 1981;245:1923-5.
9. Brun Buisson CJ, de Gialluly E, Gherardi R. Fatal non-meningitic Listeria rhombencephalitis. Report of two cases. Arch Intern Med 1985;145:1982-5.
10. Strong AJ, Ingham HR. Brain abscess. Br J Hosp Med 1983;30:396-403.
11. Britt RH, Enzmann DR. Clinical stages of human brain abscesses on serial CT scans after contrast infusion. J Neurosurg 1983;59:972-89.
12. Britt RH, Enzmann DR, Yeager AS. Neuropathological and computerized tomographic findings in experimental brain abscess. J Neurosurg 1981;55:590-603.



13. World Health Organization. Global tuberculosis programme. Status of tuberculosis in the 22 high-burden countries and global constraints to tuberculosis control. World Health Organization/ Tuberculosis/98.242. Geneva: World Health Organization, 1998.
14. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendes A, et al. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993;328:521-6.
15. Chronic bacterial infections and neurosarcoidosis. In: Ellison D, Love S, Chimelli L, Harding BN, Lowe J, Vinters HV, eds. *Neuropathology*. 2<sup>nd</sup> St.Louis, Mosby 2004:339-50.
16. Lin JJ, Harn HJ, Hsu YD, et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *J Neurol* 1995;242:147-52.
17. Shankar P, Manjunath N, Mohan KK, et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction. *Lancet* 1991;337:5-7.
18. Dastur HM. Diagnosis and neurosurgical treatment of tuberculous disease of the CNS. *Neurosurg Rev* 1983;6:111-7.
19. Field SK, Fisher D, Cowie RL. Mycobacterium avium complex: Pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest* 2004;126:566-81.
20. Uldry PA, Bogousslavsky J, Regli F, et al. Chronic Mycobacterium avium complex infection in the central nervous system in a nonimmunosuppressed woman. *Eur Neurol* 1992;32:285-8.
21. Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ, et al. Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review literature. *Brain* 1996;119:2143-54.