

Nozokomiyal Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonları

Gülşen ÖZKAYA ŞAHİN*, Gürdal ŞAHİN**

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi,

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

Nozokomiyal santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonları, gelişen teknolojiyle birlikte cerrahi girişim türlerinin/endikasyon sıklığının artması ve yoğun bakım koşullarının iyileştirilmesine paralel olarak sağlık çalışanlarının her geçen gün daha sık karşılaştıkları bir durumdur. Başarılı bir cerrahi sonrası hasta ve yakınları nozokomiyal SSS infeksiyonlarına bağlı ciddi morbidite ve mortalite riski ile karşı karşıya kaldığından ve erken müdahale ile olay geri döndürülebileceğinden, erken tanı ve uygun tedavi son derece önemlidir. Bu yazıda, bu infeksiyonlara yönelik güncel bilgilerin verilmesi amaçlanmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

Nozokomiyal SSS infeksiyonları, diğer nozokomiyal infeksiyonlara kıyasla göreceli olarak daha az sıklıkta görülen infeksiyonlardır. "National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS)" verilerine göre nozokomiyal SSS infeksiyonları hızı 1971-1974 yılları arasında 10/100.000 iken, 1975-1982 yılları arasında 84/100.000'e çıkmıştır. Ekim 1986-Nisan 1996 tarihleri arasında NNIS hastanelerinden elde edilen verilere göre her 100 kraniyoto-

minin 1.41'inde ve her 100 şant operasyonunun 3.9'unda cerrahi alan infeksiyonu gelişmiştir. Tüm nozokomiyal infeksiyonlar arasında SSS'de görülen infeksiyonların yeri genel olarak %0.4-1 arasındadır. En sık görülen nozokomiyal SSS infeksiyonları bakteriyel menenjit ve şant infeksiyonlarıdır.

Başka bir bakış açısından bakıldığında akut bakteriyel menenjit olgularının yaklaşık %40'ı nozokomiyaldir. Bununla birlikte bu oranların merkezden merkeze değişebileceği de unutulmamalıdır.

Nozokomiyal şant infeksiyonu her bir girişimin %7-12'sinde, her hastanın da %18-28'inde gelişmektedir.

SINIFLANDIRMA

Nozokomiyal SSS infeksiyonları genellikle kafa kemiklerinin veya vertebranın açıldığı bir cerrahi girişim öyküsünün olup olmamasına göre sınıflandırılır. Cerrahi sonrası gelişen nozokomiyal SSS infeksiyonları menenjit, ensefalit, ventrikülit ve fokal süperatif lezyonlardır. Bu yazıda nozokomiyal menenjit ve şant infeksiyonlarından bahsedilecektir.

NOZOKOMİYAL MENENJİT

Patogenez

Nörocerrahi (ve kafa kaidesinin açıldığı diğer operasyonlar) SSS'nin defans mekanizmalarına indirilen büyük bir darbedir. Nozokomiyal menenjit olgularının çoğu cerrahi sonrası gelişir.

Nosocomial Central Nervous System Infections

Key Words: Central nervous system infections, Infections, Nosocomial

Anahtar Kelimeler: Santral sinir sistemi infeksiyonları, İnfeksiyon, Nozokomiyal

Kan-beyin bariyeri ve kan-beyin omurilik sıvısı (BOS) bariyeri SSS'yi patojenlerden korur, fakat aynı zamanda BOS'da bulunan bakterinin konakçı savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılmasını da önler. BOS'a mikrobiyal inokülasyon sonrası konakçı immün yanıt verir. Bununla birlikte BOS kanın aksine lökosit içermez, ayrıca BOS'da nötrofilin migrasyonu, opsonizasyonu, kompleman bağlaması ve fagositozu da daha zayıftır.

BOS'un ventriküllerden vasküler sisteme subaraknoid boşluk aracılığıyla akımı SSS'nin enfeksiyondan kendini korumasında önemli bir role sahiptir. Şant konulması sonucu enfeksiyon hızında görülen artışın nedenleri şunlardır;

1. Ventriküler kateter subkütan dokudan ventriküllere bir yol açar.
2. Bakteri şanta etkin biçimde yapışır.
3. Fonksiyonu optimal olmayan şantta BOS akımı anormaldir.
4. Şantlarda diğer prostetik kateterlerde olduğu gibi lökosit adezyonu ve fagositoz zayıftır.

Risk Faktörleri

En önemli risk faktörleri yakın zamanda geçirilmiş nörocerrahi öyküsü ve kateter varlığıdır. Komşu odaktan veya herhangi bir baş-boyun enfeksiyonu odağından (örneğin; sinüzit) yayılım da önemli risk faktörlerindedir.

NNIS tarafından geliştirilen ve Korinek ve arkadaşları tarafından modifiye edilen hasta risk indeksi skorunda kraniyotomi sonrası enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri değerlendirilmiştir. Preoperatif genel durum bozukluğu, Glasgow koma skalasının 10'un altında olması, operasyonun acil koşullarda yapılmış olması, BOS drenajı, BOS sızıntısı, yara bölgesinin total traşlanması ve erken dönemde reoperasyon, derin cerrahi alan enfeksiyonu için risk faktörleridir. Kontamine veya kirli operasyon bölgesi, operasyonun dört saatten uzun sürmesi ve antimikrobiyal profilaksinin verilmemiş olması yüzeyel cerrahi alan enfeksiyonu için risk faktörüdür.

Kraniyotomi sonrası nozokomiyal menenjit riski %0.7, ventrikülostomi sonrası %5.6, intrakranial basınç ölçümü sonrası %0.7 ve valv yönünü değiştirme sonrası %6.1'dir. Kraniyotomiye bağlı menenjit riski, girişim sonrası birinci ay içinde, üç veya dördüncü derece yara kontaminasyonu varlığında, cerrahi işlemin dört saatten uzun sürmesi halinde ve acil cerrahi girişim varlığında artar.

Pitié-Salpêtrière Hastanesi'nin 1997-2001 yılları arasında kraniyotomi uygulanmış 4578 olgu analizinde, kraniyotomi sonrası SSS enfeksiyonu açısından risk faktörleri erkek cinsiyet (OR= 2.2), cerrahin deneyimi (OR= 2.31), antibiyotik profilaksisi uygulanmaması (OR= 2.11), reintervasyon (OR= 1.83), dört saatten uzun süren cerrahi (OR= 1.46) ve BOS sızıntısı (OR= 40) olarak belirlenmiştir.

Klinik Özellikler

Postoperatif nozokomiyal menenjit bulguları toplum kökenli menenjitten çok farklıdır. Postkraniyotomi menenjitinde başlangıç sıklıkla sinsidir. Hastalarda postoperatif dönemde bilinç kapalı olacağından ve çoğunda operasyona bağlı meningeal irritasyon bulgusu olacağından bu olgularda menenjit kliniği normal postoperatif süreçten ayırt edilemeyebilir. Ateş veya bilincin açılma sürecinde gecikme akla menenjiti getirmelidir.

Mikrobiyoloji

Durand ve arkadaşları en sık izole edilen patojenlerin gram-negatif bakteriler olduğunu (%38) bildirmişlerdir. Bunların yarısında etken *Escherichia coli* ve *Klebsiella*'dır. Daha az sıklıkla *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* ve *Serratia* izole edilmiştir. Gram-pozitif bakteriler arasında en sık saptananlar *Staphylococcus aureus*, koagülaz-negatif stafilkoklar (KNS), *Streptococcus pneumoniae* ve diğer streptokoklardır (özellikle grup B ve D).

Brown, 20 farklı çalışmanın meta-analizinde 548 kraniyotomi sonrası gelişen enfeksiyonları değerlendirmiş ve en sık izole edilen etkenin *S. aureus* olduğunu (%52) saptamıştır. Diğer en sık izole edilen mikroorganizmalar aerobik gram-negatif basiller (%16), KNS'ler (%15) ve streptokoklardır (%9).

Korinek'in yaptığı çok merkezli çalışmada, 2944 postkraniyotomi hastası izlenmiş ve yine en sık izole edilen etken *S. aureus* olmuştur (%47). Daha az sıklıkla aerobik gram-negatif bakteriler (%29), streptokoklar (%6) ve KNS (%5) izole edilmiştir.

Ampirik tedaviye başlarken elektif kraniyotomi geçirmiş hastalarda (örneğin; yeni tanı beyin tümörü) kafa derisinin genellikle gram-pozitiflerle kolonize olduğu, uzun süreli hastanede (özellikle yoğun bakım ünitesi) yatış öyküsü olanların ise genellikle gram-negatif basil ve KNS'lerle kolonize olduğu akıld tutulmalıdır.

Ampirik tedavide *S. aureus* ve aerobik gram-negatif basilleri kapsayacak şekilde antibiyotik uygulaması yapılmalıdır.

Tanı

Spesifik olmayan klinik bulgular ateş, ense sertliği, baş ağrısı ve bilinç durumundaki değişikliklerdir. Fakat yoğun bakım ünitesinde izlenmekte olan postoperatif, bilinci kapalı hastanın bu belirtiler açısından değerlendirilmesi çok zor olabilir.

Tanıda BOS analizi çok önemlidir. BOS'da protein artışı ve glikozda düşme (eş zamanlı kan glikozunun üçte ikisinden az) nozokomiyal menenjit lehine bulgulardır. Ayrıca, BOS'da C-reaktif protein, tümör nekroz faktörü (TNF), D-laktat düzey ölçümü ve polimeraz zincir reaksiyonu analizi de tanıda yardımcı olabilir. Menenjit kesin tanısı pozitif Gram boyama ve kültür sonucu ile konur.

Fransa'da beş sağlık merkezinde Nisan 1993-Nisan 1994 tarihleri arasında tanı alan 36 hasta ile yapılmış prospektif bir çalışmada, cerrahiden sonraki 3-17 gün içinde nozokomiyal menenjit geliştiği saptanmıştır. Bu olguların %97'sinde ateş, %64'ünde ense sertliği, %54'ünde bilinçte değişiklik, %37'sinde de BOS sızıntısı saptanmıştır. BOS analizinde %67 olguda $> 500/\text{mm}^3$ lökosit varlığı, %84 olguda glikoza, %33 olguda direkt mikroskopide mikroorganizma varlığı ve %66 olguda kültür pozitifliği saptanmıştır.

Mümkün olduğunca antibiyotik tedavisine lomber ponksiyon sonrası başlanmalıdır, fakat bu gruptaki hastalarda artmış intrakranial basınç sık görüleceğinden ve yine bu grup hastalarda fokal nörolojik defisit bulguları ve papilödem artmış intrakranial basınç açısından güvenilir testler olmadığından önerilen, lomber ponksiyon öncesi mutlaka kranial bilgisayarlı tomografi çektilmesidir. Eğer bilgisayarlı tomografi tetkiki uygulanamayacaksa çoklu kan kültürleri alındıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisine başlanabilir.

Yaklaşım

Tanı hızla konulmalı ve ampirik tedavi başlanmalıdır. Verilecek olan antibiyotikler BOS'da yeterli düzeye ulaşabilmeli ve aerobik gram-negatif basillerle (*Pseudomonas* dahil) *S. aureus*'u kapsayabilmelidir.

Seftazidim *P. aeruginosa*'ya etkilidir ve BOS'a geçişi de iyidir. Bazı klinisyenler gram-negatif kapsamı arttırmak amacıyla tedaviye intratekal veya parenteral aminoglikozid (genellikle amikasin veya tobramisin) ekler. Bununla birlikte aminoglikozidin BOS'a geçişinin iyi olmadığı ve intratekal uygulamanın etkinliğine yönelik yeterli kanıt bulunmadığı da unutulmamalıdır.

Ampirik gram-negatif kapsamlı tedavide bir diğer seçenek meropenemdir. Meropenemin BOS'a geçi-

şi iyidir ve imipeneme kıyasla çok daha az nörotoksiktir. Tek başına meropenem kullanımına bağlı direnç gelişme riski her zaman vardır, fakat nozokomiyal menenjitte bakteri yükü düşük olduğundan bu durum gözardı edilebilir.

Aztreonam gram-negatifleri kapsayan bir ajandır ve nozokomiyal menenjit tedavisinde kullanılabilir.

S. aureus ve KNS'ler nozokomiyal menenjitin sık karşılaşılan etkenlerinden olduğundan başlangıçtaki ampirik tedavide vankomisin de bulunmalıdır.

Son olarak cerrahi sırasında bir şekilde sinüsler de açılmışsa ampirik tedavinin anaerob bakterileri de kapsaması gerektiği unutulmamalıdır.

Kültür üreme sonuçlarına ampirik tedavide uygun değişiklikler yapılmalıdır. Metisiline duyarlı stafilokokal menenjitte sulbaktam-ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit, kinolon + rifampisin, fosfomisin veya trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) kullanılabilir. Metisilin dirençli stafilokokal menenjitte vankomisin tek başına veya rifampisin, TMP-SMZ ya da kloramfenikolle birlikte kullanılabilir. Enterobakterilere yönelik olarak üçüncü kuşak sefalosporinler tek başına veya kinolon, fosfomisinle birlikte verilebilir. *Pseudomonas*, *Acinetobacter* ve dirençli enterobakteriler için de seftazidim, karbapenem tek başına veya intratekal aminoglikozidlerle birlikte verilebilir. Gram-pozitif koklara bağlı menenjitlerde tedavi süresi 14 gün, gram-negatif basillere bağlı menenjitlerde ise 21 gündür.

Tablo 1'de bazı antibiyotiklerin BOS'a geçiş özellikleri, Tablo 2'de de menenjit tedavisindeki antibiyotik dozları gösterilmektedir.

ŞANT İNFEKSİYONLARI

Patogenez

BOS'u drene eden şant infeksiyonlarının nedeni sıklıkla stafilokoklardır (büyük bir kısmı KNS). Bu mikroorganizmaların şant yerleştirilirken yarayı kolonize ettiği düşünülmüş fakat yapılan bir çalışmada izole edilen etkenlerin sadece %20'si cilt florasında da saptanmıştır.

KNS, BOS'a girdikten sonra kolaylıkla düzensiz bir yüzeyi olan şanta yapıştır. Ayrıca, mikroorganizmanın ekstraselüler "çamur" yapma özelliğinden dolayı konağın savunma hücreleri bakteriyeye ulaşamaz.

Bağışıklık sisteminin önemli bir komponentinin BOS akım yönü (ventriküllerden subaraknoid boşluğa, buradan da vasküler sisteme) olduğu bilinmektedir. Hidrosefali veya blokaj varlığında, şantın infekte olma riski de doğal olarak artacaktır.

Tablo 1. Bazı antibiyotiklerin BOS'a geçiş özellikleri

Çok iyi (%30-50)	İyi (~%20, inflamasyon varlığında)	Kötü (< %5)
• Fosfomisin	Aminopenisilinler	Aminoglikozidler
• Kloramfenikol	Karbapenemler	Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler
• Kinolonlar	Penisilin G	Fusidik asit
• Linezolid	Üçüncü kuşak sefalosporinler	Linkozamidler
• Metronidazol	Vankomisin	Makrolidler
• Rifampin		
• Trimetoprim-sülfametoksazol		

BOS: Beyin omurilik sıvısı.

Tablo 2. Menenjit tedavisinde önerilen antibiyotik dozları

Antibiyotik	Doz
• Kloramfenikol	1 g x 4/gün
• Meropenem	2 g x 3/gün
• Rifampin	600 mg/gün
• Sefotaksim	3 g x 4/gün
• Seftazidim	2 g x 3/gün
• Seftriakson	2 g x 2/gün
• Siprofloksasin	400 mg x 3/gün
• Trimetoprim-sülfametoksazol	10 mg/kg x 2/gün
• Vankomisin	1 g x 3/gün

Risk Faktörleri

Yaş küçüldükçe ve operasyon tarihi ne kadar yakınsa (özellikle ilk iki hafta), risk de orantılı olarak artar.

Klinik Özellikler

Şant enfeksiyonunun bulgu ve semptomları, enfeksiyonun patogenezi, mikroorganizmanın virülansına ve şantın tipine göre değişir. Şant enfeksiyonu, intraluminal veya ekstraluminal olabilir, şantın yerleştirildiği vücut bölgelerinin herhangi bir alanında ortaya çıkabilir. Şant enfeksiyonu varlığında sistemik enfeksiyon bulguları, lokal enfeksiyon bulguları veya şantın çalışmamasına bağlı belirtiler saptanır.

Sistemik enfeksiyon bulguları arasında en duyarlı olan ateştir ve hastaların neredeyse tümünde görülür. Bununla birlikte bazı olgu sunumlarında ateşin olguların sadece %14'ünde gözlemlendiği de bildirilmiştir. Ateş yanıtı olmayan hastalarda sistemik hastalığa işaret eden iştahsızlık, letarji ve bitkinlik gibi belirtiler

saptanabilir. Lokal ağrı hastaların %40'ında saptanır. Ağrı distal bölgeye (örneğin; periton) veya kafadaki operasyon alanına lokalize olabilir. Ağrısı olmayan hastalarda operasyon bölgesinde pürülan akıntı veya şantın subkütan seyir gösterdiği hatta inflamasyon bulguları (kızarıklık, ısı artışı, şişme) saptanabilir.

Şant disfonksiyonu varlığında artmış intrakranial basınca bağlı baş ağrısı, bulantı, kusma ve mental durum değişikliği gözlenir.

Proksimal şant enfeksiyonu varlığında belirtiler BOS enfeksiyonuyla uyumludur. Kateter ventriküle yerleştirilmişse menenjit olmaksızın sadece ventrikülit bulguları saptanabilir. Ancak ventrikülle BOS arasında iletişim varsa ense sertliği görülür. Meningismus olgularının sadece %30'unda görülür. Hastalarda sıklıkla letarji ve bitkinlik gibi spesifik olmayan semptomlar vardır.

Distal şant enfeksiyonu varlığında semptomlar drenajın olduğu alanla ilişkilidir. Vasküler yapıya örneğin; sağ atriya drene olan şant varlığında genellikle ateş ve bitkinlik saptanır, fulminan septisemi çok nadirdir. Kronik vasküler şant enfeksiyonu nadiren antijen-IgM ve IgG antikorlarının oluşturduğu kompleksin glomerüler bazal membranda çökmesi sonucu şant nefriti gelişir. Nefrotik sendrom görülür.

Şant peritona veya daha az sıklıkla da plevraya drene oluyorsa enfeksiyon bulguları mezotel inflamasyonu ile ilişkilidir. İnflamasyona bağlı olarak azalan BOS drenajı, BOS basıncının artmasına neden olur. Periton sıklıkla sıvıyı sarar ve sonuçta "şantom" veya "BOS-oma" oluşur. Kist oluşumu yetersiz kalırsa veya kist içeriği boşalırsa peritonit gelişir.

Subkütan BOS rezervuarının örneğin; ommaya rezervuarının enfeksiyonu varlığında proksimal enfeksiyon bulguları gelişir.

Mikrobiyoloji

Olguların %40-45'inden KNS, %25'inden ise *S. aureus* sorumludur. Geriye kalan infeksiyon etkenleri streptokoklar ve gram-negatif basillerdir. Literatürde bildirilmiş etkenler arasında *Corynebacterium*, *Propionobacterium*, *Haemophilus*, *Listeria*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Neisseria*, *Yersinia*, *Mycobacterium tuberculosis*, diğer mikobakteriler, *Cryptococcus* ve *Ascaris* bulunmaktadır.

Tanı

Tanıda en önemli olan klinik şüphedir. Ventriküloatriyal şantta kan kültürünün duyarlılığı %90, ventriküloperitoneal şantta ise sadece %20'dir.

Tanıda altın standart şant tıpasından alınan BOS kültürüdür. Bazı otörler ventriküler/lomber ponksiyonun da yararlı olduğunu öne sürmektedir.

BOS incelemesinde hücre sayımı, Gram boyama yapılmalı ve kültür alınmalıdır. BOS'da > 100 hücre/mm³ lökosit saptanmasının pozitif prediktif değeri %89'dur. Pleositoz yokluğunun riski azaltmakla birlikte, tanıyı ekarte ettirmediği unutulmamalıdır.

Yaklaşım

Uygun ve etkin bir tedavi için multidisipliner yaklaşım şarttır. Tedavide en önemli paradigma infeksiyonun kontrolü için şantın çıkarılması gerekliliği, fakat şantın çıkarılması halinde hidrosefali gelişme riskidir. Fakat şant infeksiyonunda önerilen prensipler şunlardır;

1. Şantın çıkarılması için koşullar zorlanmalıdır.
2. BOS geçişi iyi olan ve gram-pozitif kapsamı uygun olan bir antibiyotik tedavisi verilmelidir.

3. Yaklaşım hastaya özel olmalı, hastanın, ailenin ve cerrahın görüşleri dikkate alınmalıdır.

Şant çıkarıldıktan sonra hemen yeni bir şant takılması başarısızlık hızını çok yükseltir.

KAYNAKLAR

1. Morris A, Low DE. Nosocomial bacterial meningitis, including central nervous system shunt infection. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:735-50.
2. <http://www.xbichat.jussieu.fr/durpi/module3/m32.ppt>
3. Veber B, Jégou F, Jusserand D. Infections neuroméningées postopératoires. *Conférences d'actualisation* 2001:767-78. http://www.sfar.org/sfar_actu/ca01/html/ca01_46/01_46.htm
4. Korinek AM. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: A prospective multicenter study of 2944 patients. The French Study Group of Neurosurgical Infections, the SEHP, and the C-CLIN Paris-Nord. *Service Epidemiologie Hygiene et Prevention. Neurosurgery.* 1997;41: 1073-9; discussion 1079-81.

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Gülşen ÖZKAYA ŞAHİN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi
06100 Hacettepe-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 09.09.2004

Kabul Tarihi: 16.09.2004