

Merkezi Sinir Sistemi İnfeksiyonlarında Kan-Beyin Bariyerinin ve Beyin-Omurilik Sıvısının Klinik Önemi

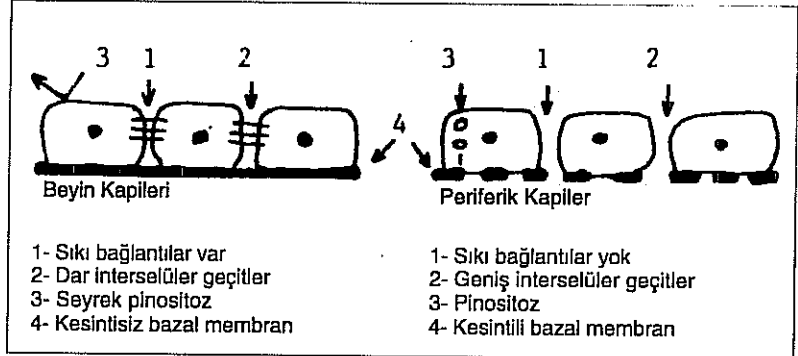
Baria Öztaş

Giriş

Merkezi sinir sistemi üç bariyer sistemi ile kandaki madde değişimlerinden korunur. Bunlar, (a) beyin kapiler endotel hücrelerinin meydana getirdiği kan-beyin bariyeri; (b) kan ile beyin-omurilik sıvısı (BOS) arasında plexus choroideus epitelinin oluşturduğu kan-likör bariyeri ve (c) kan ile BOS arasındaki araknoid membranın oluşturduğu bariyerdir (1). Bu üç bariyer sayesinde, kandaki Na^+ , K^+ , Ca^{++} gibi iyonlar; serotonin, dopamin ve adrenalın başta olmak üzere pek çok nörotansmitter ve özellikle metabolik pH değişiklikleri nöronlara önemli ölçüde yansımaz (2).

Kan-beyin bariyerinin özelliklerini şöyle özetleyebiliriz (Şekil 1): (a) serebral endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar "tight-junction"; (b) kesintisiz bir bazal membran içermesi; (c) su da eriyen maddelere ve özellikle iyonlara geçirgenliğinin çok az olması; (d) çok yüksek elektriksel direncinin bulunması; (e) diğer endotel hücrelerine göre çok fazla mitokondri ihtiva etmesi; (f) çok çeşitli transport mekanizmaları ile kandan gerekli maddeleri kendi metabolik ihtiyacına göre alması; (g) veziküller transportun çok az olması (3-6). Özellikle diğer hücrelerle karşılaştırıldığı zaman serebral endotel hücreleri çok yüksek elektriksel dirence sahiptirler. Geçirgenliği olan bir epitelin, elektriksel direnci $100-200\Omega cm^2$ olduğu halde, kan-beyin bariyerini oluşturan endotel hücrelerinin elektriksel direnci $2000\Omega cm^2$ civarındadır (2,7). Bu yüksek elektriksel direnç, bariyerdeki zıyın geçişinin çok zor olduğunu göstermektedir (7). Bunlardan başka kan-beyin bariyerinin diğer önemli iki özelliğinden biri de kapiler endotel hücrelerini çeviren glia ayaklarıdır (Şekil 2). Ayrıca kapiler endotel hücrelerinin böyle histolojik bir bariyer oluşturmasının yanı sıra çok çeşitli enzimler içermesi karakteristiktir. Enzimatik kan-beyin bariyerini oluşturan bu enzimlerin başında Na^+ ve K^+ -ATPaz, adenilat siklaz, β -glutamil transpeptidaz, dopadekarboksilaz ve alkalen fosfat gelir (2,8,9).

Kan ile BOS arasında bulunan kan-likör bariyerini oluşturan plexus choroideus epitel hücreleri de pek çok özelliği ile kan-beyin bariyerine benzemektedir (4,5). Plexus choroideus, aktif olarak BOS'un terkinini kontrol eder. Çünkü, BOS ile beyin ekstraselüler sıvısı arasında epindim hücreleri bir bariyer oluşturmaz ve BOS'taki bütün değişimler kolaylıkla nöronların fonksiyonunu etkiler. Pek çok araştırmacı plexus choroideus'a beyin böbreği görevi ile bakmaktadır; nasıl böbrek, kanın stabilitesi için şartsa, plexus choroideus da BOS'un stabilitesi için elzemdir. Araknoid membran ise kan ile BOS arasındaki ikinci bir bariyerdir ve en önemli özelli-



Şekil 1. Beyin kapiler endotel hücreleri ve periferik kapiler endotel hücrelerinin karşılaştırılması (40).

ği, kan-BOS arasında pek çok maddenin geçişine pasif olarak engel olmasıdır (1). İşte kabaca özelliklerini belirttiğimiz bu bariyerler, beyni hem kandaki madde değişimlerinden korur, hem de kandaki bakterilerin ve virusların beyne geçmesine engel teşkil ederler (10). Bu derlemede bakteri ve viruslarla ortaya çıkan merkezi sinir sistemi infeksiyonlarında ve özellikle menenjitte kan-beyin bariyerinin rolü aydınlatılmaya çalışılacaktır.

Bakterilerin Merkezi Sinir Sistemine Geçmesi

Menenjit, merkezi sinir sistemi iltihaplarının başında gelir ve menenjitte patojenler beyne 3 yoldan girebilirler. [1] Travma, ameliyat ve lumbal ponksiyon sırasında direkt olarak patojenlerin merkezi sinir sistemine girmesi yoluyla menenjit oluşması çok seyrektir. [2] Beyne komşu organların, örneğin orta kulak ve paranasal sinüs gibi bölgelerdeki mikroorganizmaların direkt olarak meninkslere yayılması ile menenjit ortaya çıkabilir. [3] Menenjitlerin büyük bir bölümü ise kan yolu ile mikroorganizmaların merkezi sinir sistemine geçmesi ile ortaya çıkar. Patojen mikroorganizmalar meninkslere ve subaraknoid aralığa geçerek hızlı şekilde çoğalırlar.

Yukarıda anlatılan kan-beyin bariyeri ve kan-likör bariyerleri mikroorganizmaların meninkslere ve subaraknoid aralığa geçmesine nasıl imkan tanıyor? Nasıl oluyor da bakteriler bu bariyerleri geçiyorlar? Bu soruların cevapları tam olarak bilinmemektedir.

Bakterilerin, subaraknoid aralığa lökosit ile girmeleri düşünülemez; çünkü BOS'a lökosit geçmeden önce bakteriler geçip çoğalmaktadır. Dolayısıyla bakteriler epitel veya endotel hücrelerinden, yani bariyerlerden geçerek merkezi sinir sistemine ulaşmaktadırlar. Bu konuda bilgiler deneysel oluşturulan menenjitlerle ortaya çıkarılmıştır. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* gibi menenjit yapan bakterilerin endoksinlerinin kan-beyin bariyeri permeabilitesini değiştirdiği deneysel olarak gösterilmiştir (11). Benzer olarak *Escherichia coli* tarafından oluşturulan endotoksinlerin de "horseradish peroxidase" (HRP) traserinin bariyerden geçme-

İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul.

5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (30 Ekim-1 Kasım 1991, Adana)'nda bildirilmiştir.

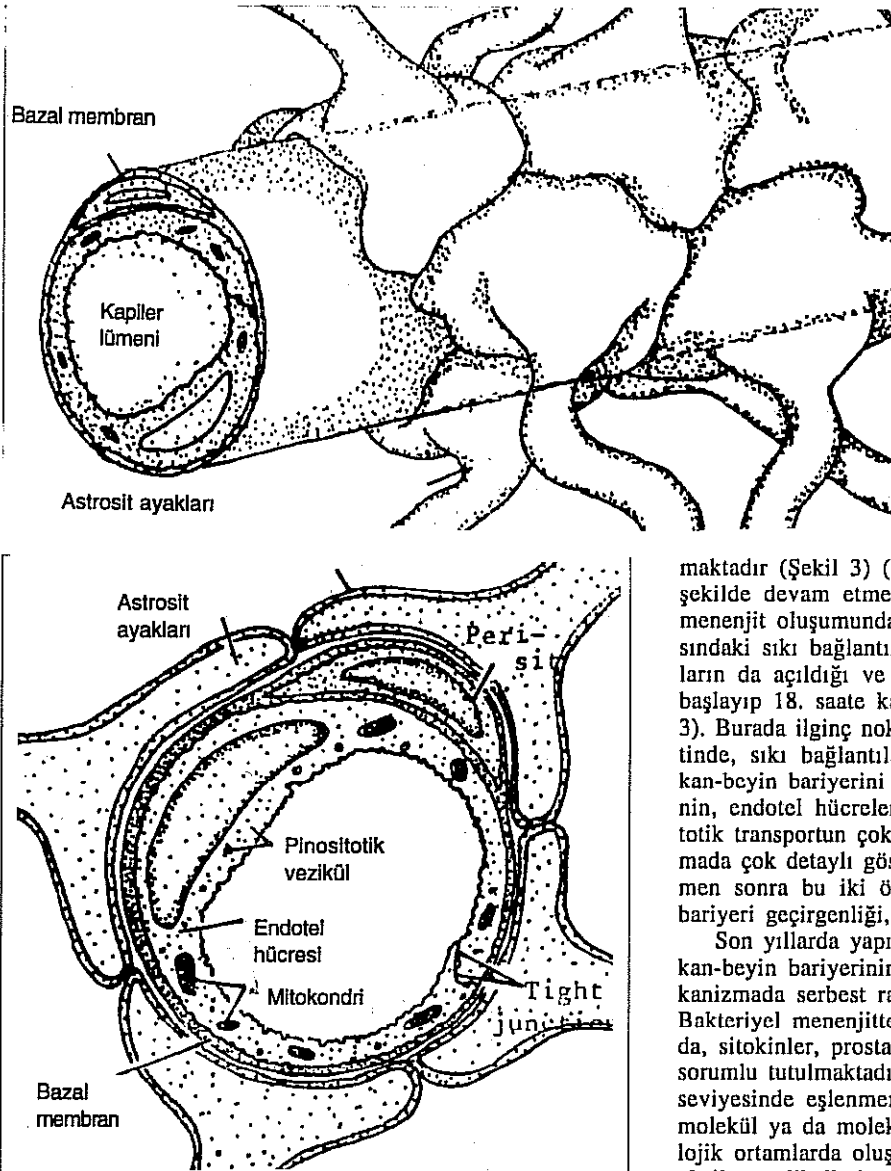
sine neden olduğu gösterilmiştir (12). Aynı şekilde bu endotoksinlerin intravenöz enjeksiyonunda, kan-beyin bariyerini yıktığı ve normal koşullarda kandan beyne geçemeyen fluoresin, Evans mavisi ve koloidal gibi maddelerin beyne geçtiği gösterilmiştir (13). Bu araştırmalar, kandaki mikroorganizmaların endotoksinleri ile kan-beyin ve kan-likör bariyerlerini yıkarak merkezi sinir sistemine girebileceğini göstermektedir. Fakat bu yolun mikroorganizmalar için genel bir giriş olduğu şüphelidir. İnsandaki nekropsilerde mikropların beyne geçtikleri spesifik bölge bulunamamıştır. *H. influenzae* tip b ile yavru sıçanlarda yapılan patolojik araştırmalarda da [1] plexus choroideus'un iltihabı; [2] duranın ve özellikle dural sinüslerin çevresinin iltihabı (pakimeningit); [3] inflamasyon hücrelerinin pial ve araknoid zara infiltrasyonu (leptomeningit) tespit edilmiştir (14). *Staphylococcus aureus* ile tavşanlarda yapılan histopatolojik araştırmalarda ise, karotis içine injekte edilen bakterilerin, 15

dakika sonra sisternada pozitif olduğu ve 6-18 saat sonra da yan ventriküllerdeki ve lateral ventriküllerdeki ependim hücrelerinde de, formlarının tespit edildiği gösterilmiştir (15). Bugün, bakterilerin merkezi sinir sistemine geçiş yolunu tam olarak bilemiyoruz. Geçici olarak kan-beyin bariyerinin yıkılması veya plexus choroideus epitelinin mikroorganizmaların daha kolay geçmesi, duranın veya araknoid membranın iltihabı, mikroorganizmaların intraselüler transportu gibi çeşitli mekanizmalar bu geçiş yollarını oluşturmaktadır.

Merkezi Sinir Sistemi İltihabının Bariyerler Üzerine Etkisi

Menenjit geliştikten sonra kan-beyin bariyeri ve plexus choroideus permeabilitesi artar; diğer bir deyişle kan-beyin bariyeri yıkılır ve normalde BOS'a ve beyin ekstraselüler sıvısına geçemeyen plazma proteinleri, bu sıvılara geçer (16,17). Normalde 45 mg/dl olan BOS proteini 1000 mg/dl'ye kadar çıkabilir. Menenjitte hangi mekanizma ile kan-beyin bariyerinin yıkıldığı Guagliarelo ve arkadaşları (17)'nce sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan menenjitte çok ayrıntılı şekilde incelenmiştir. Araştırmacılar (a) *S. pneumoniae* tip II, (b) *E. coli* K1+ (c) *H. influenzae* tip b, (d) *H. influenzae* Rd bakterilerini intrasisternal vererek menenjit oluşturmuşlardır. Menenjit oluşumundan 4, 10, 18 saat sonra, HRP traseri ile kan-beyin bariyerinden veziküler transportun önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (17). Bilindiği gibi normal serebral endotel hücrelerinde pinositotik aktivite çok azdır. Mikroorganizmalar, intrasisternal injekte edilip menenjit oluşturulduktan sonra, 4 saat içinde kan-beyin bariyerinden veziküler transport önemli oranda artmaktadır (Şekil 3) (17). Bu artış, 10-18 saat sonra da aynı şekilde devam etmektedir. Diğer taraftan aynı araştırmada menenjit oluşumundan sonra, serebral endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar incelendiği zaman, bu sıkı bağlantıların da açıldığı ve bu bağlantıların açılmasının 4. saatte başlayıp 18. saate kadar giderek arttığı gösterilmiştir (Şekil 3). Burada ilginç nokta, kapsülsüz *H. influenzae* Rd menenjitinde, sıkı bağlantıların açılmamasıdır. Makalenin başında kan-beyin bariyerini oluşturan en önemli özelliklerden ikisinin, endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar ve pinositotik transportun çok az olduğu belirtilmiştir. İşte bu araştırmada çok detaylı gösterildiği gibi menenjit oluşumundan hemen sonra bu iki özellik ortadan kalkmakta ve kan-beyin bariyeri geçirgenliği, uniform şekilde artmaktadır (17).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda, bakteriyel menenjitte kan-beyin bariyerinin yıkılmasından sorumlu moleküler mekanizmada serbest radikallerin üzerinde durulmaktadır (18). Bakteriyel menenjitte patolojik değişikliklerden aynı zamanda, sitokinler, prostaglandinler, arazişik asid metabolitleri sorumlu tutulmaktadır (19). Serbest radikaller, "en dış enerji seviyesinde eşlenmemiş bir elektronu bulunan herhangi bir molekül ya da molekül grubu" olarak tanımlanır (20). Biyolojik ortamlarda oluşarak sitotoksik etki gösteren en önemli oksijen radikalleri, süperoksit anyon radikali, hidroksit radikali, hidrojen peroksit ve hidroperoksit radikalleridir (20). Pfister ve arkadaşları (18), deneysel olarak oluşturdukları

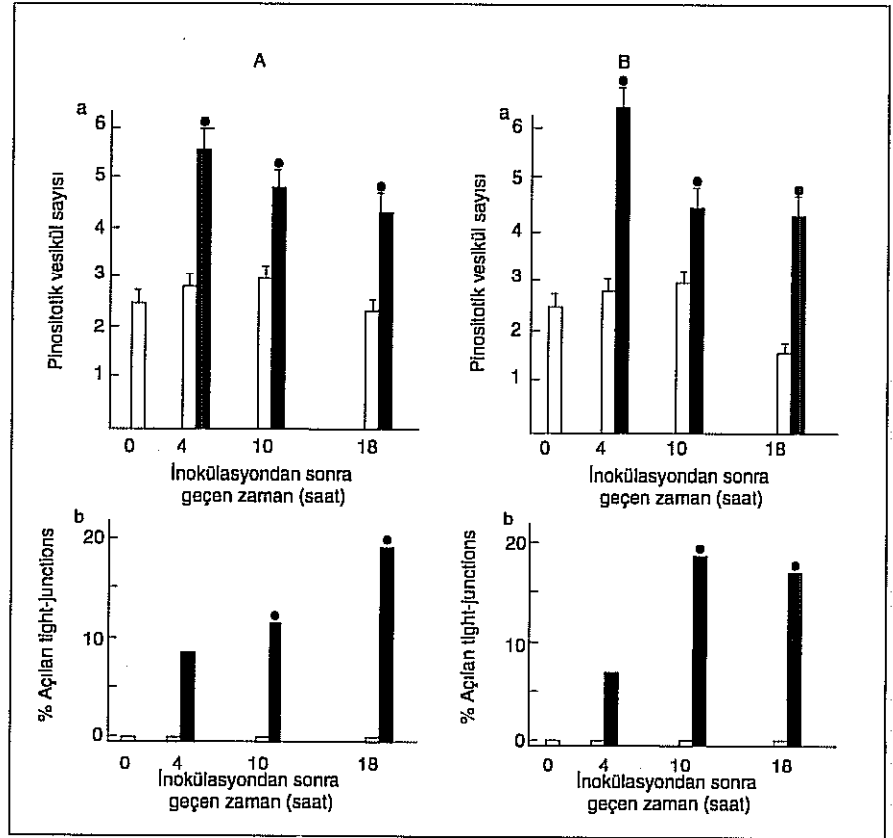


Şekil 2. Kan-beyin bariyerinin yapısında astrosit ayaklarının şematik görünümü (39).

bakteriyel menenjitte serbest oksijen radikallerinin, menenjitteki beyin ödemi, intrakraniyal basınç artması ve beyin kan akımı üzerine etkilerini incelemişlerdir. Septik infeksiyonu olan bir hastadan izole ettikleri *S.pneumoniae* tip 6b bakterilerini intrasisternal olarak sıçanlara injekte edip bakteriyel menenjit oluşturmuşlardır. Bu hayvanlarda bölgesel beyin kan akımı, intrakraniyal basınç, 6 saat süreyle yazdırılmış ve beyin ödemi tayin edilmiştir (18). Araştırma sonuçlarına göre test ettikleri pek çok ilacın yanında, serbest oksijen radikallerini ortadan kaldıran süperoksit dismutaz (SOD) infüze etkileri hayvanlarda, beyin kan akımının ve intrakraniyal basınçın değişmediğini göstermişlerdir. Araştırma sonuçlarına göre serbest oksijen radikallerinin, serebral vazodilatasyona neden olduğu, beyin kan akımını artırdığı ve kan-beyin bariyerinin permeabilitesini de bozabileceği ileri sürülmüştür. Çünkü hiç ilaç verilmeyen, yalnızca *S.pneumoniae* injekte edilen hayvanlarda bölgesel beyin kan akımı, intrakraniyal basınç ve beyin ödemi gelişirken, serbest oksijen radikallerinin etkisini ortadan kaldıran SOD ile bunlar meydana gelmemiştir. Klinikte pek çok antibiyotik tedaviye girmesine rağmen menenjitte ölüm oranı hâlâ % 25-30 dolayındadır. Bu mortalitede intrakraniyal basınç artması, serebral vaskülit, beyin ödemi ve kan-beyin bariyerinin yıkılması önemli role sahiptir (21). İşte deneysel olarak oluşturulan merkezi sinir sistemi infeksiyonlarında ve özellikle bakteriyel menenjitte, klinikte çözemediğimiz sorunlar çözülmeye çalışılmakta ve çeşitli moleküler mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Bu mekanizmaların tam anlaşılması klinikteki ölümleri önlemede yeni ipuçlarını ortaya çıkaracaktır.

Menenjitte moleküler mekanizmasını tam bilemediğimiz biçimde kan-beyin bariyerinin ve plexus choroideus'un geçirgenliğinin bozulması, normalde kandan beyne geçemeyen pek çok maddenin beyne ve BOS'a geçmesine neden olur (13,22-24). BOS'ta protein konsantrasyonu artarken, total amino asit miktarı, fibrin yıkım ürünleri, immünooglobülinler ve kompleman komponentleri de önemli ölçüde artar (13). Menenjitli insanın BOS'unda artan kompleman ve immünooglobülinlerin konsantrasyonu, BOS'taki mikroorganizmaları öldürecek düzeyde değildir (22). Menenjitte bariyerlerin permeabilitelerinin artması, antimikrobik ilaçların da beyne girmesini kolaylaştırır. Normal koşullarda kan-beyin bariyerinden tedavi dozunda geçmeyen, başta penisilin G olmak üzere birçok antibiyotik, menenjitte kan-beyin bariyerinden ve plexus choroideus'tan önemli ölçüde geçer (Tablo 1). Normalde BOS'taki konsantrasyonu, serumdakinin % 0.4'ü olan penisilin G'nin BOS düzeyi menenjitte serum düzeyinin % 5'ine çıkar.

Menenjitte antimikrobik ilaçların kan-beyin bariyerinden geçmesi hastalığın şiddeti ve etyolojisiyle de değişir. β -



Şekil 3. Deneysel olarak *E.coli* K1+ menenjit (A) ve *S.pneumoniae* tip III menenjit (B) oluşturulan sıçanlarda; (a) pinositotik vezikül sayısı; (b) açılan sıkı bağlantı ("tight-junction") yüzdesi gösterilmektedir. Boş kolonlar kontrol değerleri, siyah kolonlar deney sonrası 4,10,18. saatlerdeki değerleri vermektedir (17).

hemolitik streptokok ile tavşanlarda oluşturulan menenjitte penisilin G verilmesinden 30 dakika sonra BOS/serum konsantrasyonu % 10 ile % 43.5 arasında olduğu halde, stafilokok menenjitinde bu oran çok daha az olarak % 3.3 ile % 18.4 arasına düşmüştür. Bu oranlar BOS'taki lökosit sayıları ile de korele bulunmuştur (25). Klinikte de antimikrobik ajanların BOS'a geçişi aseptik menenjitte ve tüberküloz menenjitte daha azdır. Oysa akut pyojenik menenjitte bu oran çok fazladır (26). Menenjitte ilaçların beyne geçmesinde BOS'taki lökosit sayısının artmasından ziyade, BOS'taki protein miktarının artmasının daha iyi bir kriter olacağı ileri sürülmektedir. Demek oluyor ki BOS'taki protein miktarı ne kadar fazla ise BOS'a ve beyne ilaçların bariyerden girmesi o oranda fazladır. Çünkü BOS'taki lökosit sayısı her zaman hastalığın şiddeti ile aynı oranda değildir (13,26). Hastalık iyi olmaya başladığı zaman kan-beyin bariyerinin bozulan permeabilitesi düzelmeye başlar ve beyne ve BOS'a geçen ilaçların da konsantrasyonları azalır.

Çocuklarda bakteriyel menenjitin penisilin G ile tedavisi sırasında 1., 5. ve 10. günlerde alınan BOS'ta penisilin konsantrasyonu 0.8, 0.7 ve 0.3 $\mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuştur. Hastalık iyi olmaya başlayınca BOS antibiyotik konsantrasyonu da azalmaktadır (27). Bunun klinikteki önemi aşıkardır. BOS'ta antimikrobik ilaçların konsantrasyonunun artmasında, kan-beyin bariyerinin yıkılması yanında BOS absorpsiyonunun bozulması da önemlidir. Özellikle pürülan menenjit-

te lökositler ve proteinler, araknoid villus fonksiyonunu bozarak BOS'un emilimini bozmaktadır. Bilindiği gibi menenjitte, BOS'ta lökositlerin sayıları da yüksektir. Normalde sayıları mm^3 'te 5'ten az iken menenjitte sayıları hızla artar. Lökositler BOS'a plexus choroideus'tan araknoid villus endotelinden ve araknoid venlerden girer. Menenjitte BOS'a lökositlerin girmesinde kan-beyin bariyerinin rolü tam olarak bilinmemektedir.

Pürülan BOS, önemli ölçüde kemotaktik aktiviteye sahiptir (13). Fakat BOS'taki lökositler mikropların temizlenmesinde çok önemli role sahip değildir. Hatta yapılan bazı araştırmalar, lökositlerin, salgıladıkları çeşitli mediyatörler ile kan-beyin bariyeri permeabilitesini değiştirdiği gibi merkezi fonksiyonları da bozabileceğini göstermektedir (13,28). Deneysel olarak, intakt granülositlerin beyin korteksinde sitotoksik ödem oluşturdıkları gösterilmiştir (28). Sitotoksik beyin ödeminde, nöronların iyon dengesi bozularak, Na^+ iyonlarının hücre içinde, K^+ iyonlarının ise ekstraselüler sıvıda artması ile karakterize hücre şişmesi ortaya çıkar. Acaba granülositlerin bu sitotoksik ödemi in vitro oluşturmaları in vivo da geçerli midir? Menenjitte, BOS'a geçen lökositlerin bu etkisinden dolayı ortaya çıkan sitotoksik ödem, ölüm nedenini mi oluşturmaktadır? Bu sorular henüz tam cevaplanmamıştır.

Menenjitte, BOS'ta lökositler, proteinler, immüno globülinler ve komplemanın artışı yanında hipoglikorasi de meydana gelir. Bakteriyel ve fungal menenjitte BOS glikoz konsantrasyonu bazı vakalarda ölçülmeyecek kadar azalar. Buna BOS'taki mikroorganizmaların glikoz kullanmalarının yanı sıra kan-beyin bariyerinden glikoz transportunun bozukluğu da neden olabilir. Ayrıca, beyin metabolizmasının anaerop yola kayması, serebral glikolizin artması ve BOS emiliminin bozulması da BOS'taki glikoz konsantrasyonunun azalmasının önemli nedenlerindedir (13).

Sonuç olarak mikropların beyne geçmesinde ve menenjit tedavisinde hem kan-beyin bariyeri, hem de plexus choroideus çok önemli rollere sahiptir.

Viral İnfeksiyonlar ve Kan-Beyin Bariyeri

İnsanın diğer organları, merkezi sinir sisteminden çok daha fazla viral infeksiyonlara maruz kalır. Diğer bir deyişle merkezi sinir sisteminin viral infeksiyonları çok seyrekler. Bunda kan-beyin bariyerinin rolü vardır. Kan-beyin bariyeri virusların beyne ve medulla spinalis'e girmesini önleyerek, hastalığın nörolojik belirtilerini azaltırken, buna tam ters olarak, immün komponentlerin ve antiviral ilaçların da beyne girmesini engeller ve hastalığın iyi olmasını güçleştirir. Seyrek de olsa virus, merkezi sinir sistemine girerek infeksiyonlara neden olur. Viruslar periferik sinir yoluyla (nöral

yol), burun yoluyla (olfaktor yol) ve kan yoluyla (hematojen yol) beyne ulaşmaktadır. Nöral yolda aksonda, iki tarafa olan aksonal transport ile periferdeki viruslar merkeze doğru transport edilebilirler. Kuduz ve herpes simpleks virusları bu yolla merkezi sinir sistemine ulaşır. Fakat bu yol merkezi sinir sistemine virus girişinde çok önemli değildir. Burun yolu ile poliomyelit, kuduz ve herpes simpleks viruslarının beyne girmesine neden olabilir. Özellikle insanda, herpes simpleks ensefalitinde burun yolu önemli olabilir (29).

Merkezi sinir sistemine virusların girmesinde en önemli yol, kan yoludur. Nasıl oluyor da kandaki viruslar kan-beyin bariyerini aşarak beyne geçiyorlar? Burada çeşitli yollar bulunmaktadır:

[1] Kan-beyin bariyerinin direkt infeksiyonu: Viruslar endotel hücrelerine girerek onları infekte edip beyne ulaşabilirler (30,31). Bazı deneysel togavirus infeksiyonlarında ve fare retrovirusları ile ortaya çıkan spongiform poliensefalomyelopatide bu gösterilmiştir. Ayrıca varisella-zoster virüsü hemiparezili bir hastanın serebral vasküler yapılarından izole edilmiştir (30).

[2] İnfekte olan lökositlerin beyne transportu: Normalde lökositler kan-beyin bariyerinden çok seyrek de olsa geçebilirler. Kandaki virusların infekte ettiği lökositlerin ve özellikle lenfositlerin çok az da olsa kan-beyin bariyerinden geçerek beyne virusları ulaştırması mümkündür (31). Klinikte, infekte olan bu lenfositlerin beyne geçişi, subakut sklerozan panensefalit, sitomegalovirus ensefaliti ve HIV ile ilgili subakut ensefalopatiye çok önemli role sahiptir (32). Subakut ensefalopati bulguları olan AIDS'li hastaların beyinde HIV ile infekte makrofajlar tespit edilmiştir (31,32).

[3] Virusların kan-beyin bariyerinden pasif transportu: Kan-beyin bariyerinden pinositotik transport çok azdır. Fakat bu koloidal partikül gibi, viruslar da bariyerden pinositotik vezikül içinde geçebilirler ve virus-spesifik antikorlar onu tanıyamazlar.

[4] Kan-likör bariyerinden virusların geçmesi: Viruslar, kan-beyin bariyerinde olduğu gibi plexus choroideus epiteli ni infekte ederek veya epiteliden geçerek BOS'a ulaşabilirler.

Merkezi Sinir Sisteminin Viral İnfeksiyonlara İmmün Cevabı

Serebral endotel hücrelerin oluşturduğu kan-beyin bariyeri, merkezi sinir sistemi infeksiyonlardan ve antijenik uyarılardan koruduğu için immüno lojik olarak inert bir sistemdir ve lenf sistemi de yoktur. Fakat merkezi sinir sistemi infeksiyonlarında olduğu gibi, patojen ajan beyne girince, merkezi sinir sistemi önce immün mediyatörleri kandan almaktadır. Çünkü burada kan-beyin bariyerinin geçirgenliği değiştiği için kandan immün mediyatörlerin beyne geçmesi kolaylaşmaktadır. Aynı zamanda kandan geçen immün mediyatörler yeterli olmadığından, bu safhada merkezi sinir sistemi kendi intrinsek immün sistemini uyarmaktadır (33). İnfeksiyon başladığı zaman, kandan lökositler, T lenfositleri, serum proteinleri ve özellikle immüno globülinler ve kompleman komponentleri infeksiyonu temizlemek için faaliyete geçer. Bu sırada, yani infeksiyonun başında, BOS immüno globülinleri ve albümin düzeyleri, serum seviyeleri ile orantılıdır. Daha sonra merkezi sinir sistemine göçen plazma hücreleri, diferansiye olmaya başlar. Bundan sonra BOS'taki antikorlar artmaya başlar. Merkezi sinir sisteminin viral infeksiyonlarında kan-beyin bariyeri içinde de antikor sentezi başlar (34-37).

Bazı viral infeksiyonlarda insan kan-beyin bariyerinde antikor sentezi gösterilmiştir. Herpes simpleks ensefaliti, varisella-zoster ensefaliti, kızamık ensefaliti, kabakulak me-

Tablo 1. Menenjitte ve Normal Koşullarda BOS'a Geçen Antimikrobik İlaçların Sınıflandırılması (13)

Normal Koşullarda BOS'a Geçen İlaçlar	Menenjitte BOS'a Zayıf Geçenler	Menenjitte BOS'a İyi Geçenler
Kloramfenikol Metronidazol Sülfonamidler Trimetoprim Izoniazid Flusitozin	Aminoglikozidler Linkozamidler Polipeptidler Amfoterisin B Mikonazol Ketokonazol	Penisilinler Sefalosporinler Monobaktamlar Karbapenemler Tetrasiklinler Vankomisin Rifampisin Etambutol

ningoensefaliti, subakut sklerozan panensefalit, rubella panensefaliti ve AIDS ensefaliti bunlara örnektir (31,36). Burada çok ilginç bir nokta da, akut herpes ensefalitinden yıllarca sonra bile kan-beyin bariyerinin içinde IgG sentezinin devam etmesidir (31,37,38).

Sonuç olarak, merkezi sinir sistemi infeksiyonlarında, gerek kan-beyin bariyeri, gerek kan-likör bariyeri çok önemli role sahiptir ve klinikte bu bariyerlerin özelliklerinin bilinmesi, tedavi sonucuna önemli katkılar sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Spector R, Johanson CE. The mammalian choroid plexus. *Sci Am* 1989; 261 (5): 68-74.
2. Crone C. The blood brain barrier: a modified tight epithelium. In: Bradbury M, Rumsby J, Suckling T, eds. *The Blood-Brain Barrier in Health and Disease*. Chichester: Ellis Horwood, 1985: 527-51.
3. Öztaş B. Kan-beyin bariyeri ve etkili faktörler. *Türk Klin Tip Bilimleri Araştırma Derg* 1984; 2: 135-40.
4. Rapoport SI, ed. *The Blood-Brain Barrier in Physiology and Medicine*. New York: Raven, 1976.
5. Bradbury M, ed. *The Concept of A Blood-Brain Barrier*. New York: John Wiley, 1979.
6. Öztaş B. Klinikte kan-beyin bariyerinin önemi. *Türk Tıp Derg* 1988; 54: 143-51.
7. Butt AM, Jones HC, Abbott NJ. Electrical resistance across the blood-brain barrier in anaesthetized rats: a developmental study. *J Physiol* 1990; 429: 47-67.
8. Oldendorf WH. Aspects of blood-brain barrier in clinical brain imaging. *Acta Neuropathol [Suppl]* 1983; 8: 111-7.
9. Brew BJ, Bhalla RB, Paul M, et al. Cerebrospinal fluid neopterin in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Ann Neurol* 1990; 28: 556-60.
10. Resnick L, Berger JR, Shapshak P, et al. Early penetration of the blood-brain barrier by HIV. *Neurology* 1988; 38: 9-14.
11. Schlivert PM, Watson DW. Group A streptococcal pyrogenic exotoxin: pyrogenicity, alteration of blood-brain barrier, and separation of site for pyrogenicity and enhancement of lethal endotoxin shock. *Infect Immun* 1978; 21: 753-63.
12. du Moulin GC, Paterson D, et al. E.coli peritonitis and bacteraemia cause increased blood-brain barrier permeability. *Brain Res* 1985; 340: 261-9.
13. Strausbaugh LJ. Meningitis, antimicrobial agents and the blood-brain barrier. In: Neuwelt EA, ed. *Implications of the Blood-Brain Barrier and Its Manipulation*. Vol 2. New York: Plenum, 1989: 411-47.
14. Smith AL, Haas JE, Roberts MC. Mechanisms of Haemophilus influenzae type b meningitis. *Contemp Issues Infect Dis*, 1985; 3: 11-22.
15. Gregorius FK, Johnson BL, Stern WE, et al. Pathogenesis of hematogenous bacterial meningitis in rabbits. *J Neurosurg* 1976; 45: 561-7.
16. Heiber WP, Nelson JD. A pharmacologic evaluation of penicillin in children with purulent meningitis. *N Engl J Med* 1977; 297: 410-3.
17. Quagliarello VJ, Long WJ, Scheld WM. Morphologic alterations of the blood-brain barrier with experimental meningitis in the rat. *J Clin Invest* 1986; 77: 1084-95.
18. Pfister WH, Koedel U, Haberl RL, et al. Microvascular changes during the early phase of experimental bacterial meningitis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10: 914-22.
19. Tuomanen E. Molecular mechanisms of inflammation in experimental pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 1146-9.
20. Aydın Z. *Normobarik Hiperoksinin L-Strain Fibroblast Kültürlerine Etkisi*. Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, 1989.
21. Pfister HW. Complicated purulent meningitis of the adult: persisting high mortality caused by vasculitis and increased intracranial pressure. *Nervenarzt* 1989; 60: 249-64.
22. Rahal JJ Jr, Simberkoff MS. Host defense and antimicrobial therapy in adult gram-negative bacillary meningitis. *Ann Intern Med* 1982; 96: 468-74.
23. Öztaş B. Kemoterapötiklerin kan-beyin bariyerinden geçme mekanizmaları. *Kükem Derg* 1986; 9 (1): 118-21.
24. Öztaş B. Antibiyotiklerin kan-beyin bariyerinden geçme mekanizmaları. *Ankem Derg* 1987; 1: 253-7.
25. Lithander A, Lithander B. The passage of parenteral penicillin into the cerebrospinal fluid in bacterial meningitis of varying genesis. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1964; 61: 597-604.
26. Overturf GD, Steinberg EA, Underman AE, et al. Comparative trial of carbenicillin and ampicillin therapy for purulent meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11: 420-6.
27. Heiber JP, Nelson JD. A pharmacologic evaluation of penicillin in children with purulent meningitis. *N Engl J Med* 1977; 297: 410-3.
28. Fishman RA, Sligar K, Hake RB. Effects of leukocytes on brain metabolism in granulocytic brain edema. *Ann Neurol* 1977; 2: 89-94.
29. Davis LE, Johnson RT. An explanation for the localization of herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol* 1979; 2: 2-5.
30. Hilt DC, Mucholz D, Krumholz A, et al. Herpes zoster ophthalmicus and delayed contralateral hemiparesis caused by cerebral angitis. Diagnosis and management approaches. *Ann Neurol* 1983; 14: 543-53.
31. Chou S, Dix RD. Viral infections and blood-brain barrier. In: Neuwelt EA, ed. *Implications of Blood-Brain Barrier and Its Manipulation*. Vol 2. New York: Plenum, 1989: 449-68.
32. Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, et al. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science* 1986; 233: 1089-93.
33. Johnson RT, ed. *Viral Infections of the Nervous System*. New York: Raven, 1982: 40-58.
34. Faustmann PM, Teutrine S, Dermietzel R. Functional ultrastructure of the blood-brain barrier under acute inflammatory reactions. In: Johnson A, ed. *Stroke and Microcirculation*. New York: Raven, 1987: 85-91.
35. Domb A, Maniar M, Bogdan Sky S, Chasin M. Drug delivery to the brain using polymers. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1991; 8: 1-17.
36. Resnick L, DiMarzo-Veronese F, Schupbach J, et al. Intra-blood-brain barrier synthesis of HTLV-III specific IgG in patients with neurologic symptoms associated with AIDS or AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1985; 313: 1498-504.
37. Vondvik B, Norrby E, Steen-Johnson J, et al. Mumps meningitis: prolonged pleocytosis and occurrence of mumps virus-specific oligoclonal IgG in the cerebrospinal fluid. *Eur Neurol* 1978; 17: 13-22.
38. Vandvik B, Skoldenberg B, Forsgren M, et al. Long term persistence of intrathecal virus-specific antibody responses after herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol* 1985; 231: 307-12.
39. Goldstein GW, Betz AL. The blood-brain barrier. *Sci Am* 1986; 255 (3): 70-9.
40. Sage MR. Blood-brain barriers phenomenon of increasing importance to imaging clinician. *AJNR* 1982; 3: 127-38.