

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Acil Tıp Anabilim Dalı

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ
ENFEKSİYONU ÖNTANISI İLE LOMBER PUNKSIYON
YAPILAN HASTALARIN REAL-TİME PCR YÖNTEMİ İLE
ETKENLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ACİL TIP UZMANLIK TEZİ
Dr. Hasan Basri ALKAN

Tez Danışmanları
Dr. Öğr. Üyesi Bülent DEMİR

Manisa, 2021

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Acil Tıp Anabilim Dalı

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ
ENFEKSİYONU ÖNTANISI İLE LOMBER PUNKSIYON
YAPILAN HASTALARIN REAL-TİME PCR YÖNTEMİ İLE
ETKENLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ACİL TIP UZMANLIK TEZİ
Dr. Hasan Basri ALKAN

Tez Danışmanları
Dr. Öğr. Üyesi Bülent DEMİR

Manisa - 2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin şekillenmesinde büyük katkıları olan tez danışman Hocam **Dr. Öğr. Üyesi Bülent DEMİR'e** ve diğer bölüm **Hocalarım'a**,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum **mesai arkadaşlarıma**,

Ve meslek hayatım boyunca her daim destekleriyle yanımda olan **aileme** teşekkür ederim...

Dr. Hasan Basri ALKAN

Manisa/2021

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	V
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Bakteriyel Menenjitler.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyoloji.....	4
2.1.2.1. Streptococcus Pneumoniae.....	4
2.1.2.2. Neisseria Meningitidis	4
2.1.2.3. Haemophilus İnfluenzae	5
2.1.2.4. Listeria Monocytogenes	5
2.1.2.5. Streptococcus Agalactiae	5
2.1.2.6. Gram Negatif Basiller	6
2.1.2.7. Staphylococcus Aureus	6
2.1.3. Patofizyoloji	6
2.1.4. Belirti ve Bulgular	7
2.1.5. Tanı	7
2.1.6. Tedavi	8
2.2. Viral Menenjitler	10
2.2.1. Epidemiyoloji	10
2.2.2. Etyoloji.....	10
2.2.2.1. Enterovirüsler	10
2.2.2.2. Kabakulak.....	10
2.2.2.3. Herpesvirüsler	10

2.2.3. Patofizyoloji	11
2.2.4. Belirti ve Bulgular	12
2.2.5. Tanı	12
2.2.6. Tedavi	12
2.3. Ensefalitler	13
2.3.1. Etyoloji ve Epidemiyoloji	13
2.3.2. Patofizyoloji	14
2.3.3. Belirti ve Bulgular	14
2.3.4. Tanı	15
2.3.5. Tedavi	16
2.4. Beyin Apseleri	16
2.4.1. Epidemiyoloji	16
2.4.2. Patofizyoloji	17
2.4.3. Belirti ve Bulgular	17
2.4.4. Tanı	17
2.4.5. Tedavi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	19
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	19
3.3. Araştırmanın Tipi.....	19
3.4. İncelenen değişkenler	19
3.5. Araştırmanın İnsan Gücü ve Bütçesi.....	20
3.6. Etik Konular ve İzinler	21
3.7. İstatistiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
ÖZET.....	45
SUMMARY	46

KAYNAKLAR..... 48

EKLER 59



KISALTMALAR

SSS:	Santral sinir sistemi
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
HSV:	Herpes simpleks virüsü
VZV:	Varicella zoster virüsü
CMV:	Sitomegalovirüs
EBV:	Epstein Barr virüsü
HIV:	İnsan immün yetmezlik virüsü
BNV:	Batı Nil virüsü
BT:	Bilgisayarlı tomografi
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
EEG:	Elektroensefalogram
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
Hib:	Haemophilus İnfluenza tip b
LP:	Lomber ponksiyon
KİBAS:	Kafa içi basınç artışı sendromu
RNA:	Ribonükleik asit
HHV:	Human herpes virüsü
IL:	İnterlokin
TNF:	Tümör nekroz faktör
ADEM:	Akut dissemine ensefalomyelit

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. BOS değerleri ayırıcı tanısı	8
Tablo 2. Vakaların yaş, cinsiyet, kronik hastalık ve ilaç kullanma durumlarının dağılımı	22
Tablo 3. Vakaların hastaneye başvuru zamanlarının mevsimsel dağılımı ...	23
Tablo 4. Vakaların hastaneye başvuruındaki şikayetlerinin dağılımı	23
Tablo 5. Vakaların geçmiş hikayesinin dağılımı.....	24
Tablo 6. Vakaların laboratuvar bulgularının dağılımı	25
Tablo 7. Vakaların BOS bulgularının dağılımı	26
Tablo 8. Vakaların BOS kültür ve BOS PCR dağılımları	27
Tablo 9. Vakaların kraniyal görüntüleme sonuç dağılımları	27
Tablo 10. Vakaların muayene bulgularının dağılımları	28
Tablo 11. Vakaların tedavi durumlarının dağılımı	28
Tablo 12. Vakaların hastanede yatış durumlarının dağılımı	29
Tablo 13. Vakaların komplikasyon gelişme ve exitus durumlarının dağılımı	30
Tablo 14. Vakaların PCR sonuçlarının BOS kültür, tedavi, mortalite, komplikasyon ve YB yatış durumlarına göre dağılımı	30
Tablo 15. Vakaların görüntüleme, BOS ve laboratuvar sonuçlarının PCR sonuçlarına göre dağılımı	32
Tablo 16. Vakaların tedavi durumlarının mortalite, komplikasyon ve YB yatış durumlarına göre dağılımı	34
Tablo 17. PCR ile etkeni saptanmış vakaların BOS bulguları ve klinik sonuçlarının dağılımı.....	35

ŞEKİLLER DİZİNİ



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları hızlı tanı ve tedavi yaklaşımı gerektirdiğinden dolayı acil tıpta önemli bir yer tutmaktadır. Bir çok etkende tedavi ile tam iyileşme oluşurken tedavi verilememe veya gecikmesi sonucunda yüksek mortalite ile seyredilmekte yada kalıcı hasarlar görülebilmektedir. Bu sebeple hekimlerin özellikle de acil tıp hekimlerinin bu enfeksiyonların tanı ve tedavisine hakim olmaları önem arz etmektedir. SSS enfeksiyonları menenjitler (viral, bakteriyel, fungal, paraziter), ensefalitler, beyin apseleri gibi çeşitli klinik tablolarla kendini gösterebilmektedir (1,2).

Menenjit, çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu, beyin zarlarını ve beyin dokusuna zarar veren, beyin omurilik sıvısında (BOS) hücresel ve biyokimyasal bazı değişikliklere sebep olan ve bazı spesifik nörolojik belirtiler gösteren, akut yada kronik gidişli inflamatuvar bir hastalıktır (3,4). Akut pürülan menenjitler çoğunlukla bakteriyel etkene sahip olurken, aseptik menenjitler çoğunlukla viral etkene sahiptir. Bakteriyel menenjit vakalarının %80-85'ine *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* bakterileri neden olmakla birlikte yaş, yaşanan bölge, aşılama gibi durumlar etkenin görülme sıklığında farklılıklar oluşturabilmektedir (5). Viral SSS enfeksiyonları, konak dışında edinilen bir viral ajanla gelişen enfeksiyon nedeniyle eksojen veya konakta latent kalmış virüslerin yeniden aktivasyonu nedeniyle endojen olarak iki bölümde sınıflandırılabilir. Viral etyolojisi tespit edilmiş SSS enfeksiyonlarının çoğuna eksojen olarak edinilen enterovirüsler (Coxsackie virüsü A ve B, Ekokovirüs, Polio virüsü), Arbovirüsler ve daha az yaygın olarak Herpes simpleks virüsü (HSV), Kabakulak virüsü, Varicella zoster virüsü (VZV), Sitomegalovirüs (CMV) neden olur. Epstein Barr virüsü (EBV), adenovirüs, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), Batı Nil virüsü (BNV), Kuduz virüsü olarak sıralanabilir. HSV ensefaliti, birincil enfeksiyonun bir parçası olarak ortaya çıkabilmesi veya enfeksiyonun uzun yıllardır latent olduğu hastalarda görülebilmesi bakımından diğerlerinden ayrılmaktadır. EBV, VZV veya CMV gibi diğer herpes virüslerine bağlı SSS enfeksiyonları bazen birincil enfeksiyonun bir parçası olarak görülebileceği gibi bağışıklığı

baskılanmış veya HIV ile enfekte hastalarda yeniden aktive edilmiş enfeksiyonlar olarak da ortaya çıkabilmektedirler (6).

SSS enfeksiyonlarında mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından gerekli tedavinin zamanında verilmesi ve bunun için de vakaların hızla değerlendirilip tanılarının konulması gerekmektedir. Santral sinir sistemi enfeksiyonları tanısında hücre kültürü, viral nükleik asitlerin saptanması, BOS antikor ve antijen tayini gibi özgül mikrobiyolojik tanı testleri kullanılabileceği gibi bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), elektroensefalogram (EEG) gibi görüntüleme yöntemleri de kullanılabilmektedir (7). Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bir antijen tayini yöntemidir ve kültüre karşı en büyük üstünlüğü hızlı sonuç alınabilmesi, canlı patojen gerektirmemesi ve duyarlılığının yüksek olmasıdır (8).

Ülkemizde SSS enfeksiyonlarının PCR ile değerlendiren çalışmalar sıklıkla çocuk yaş grubu ve mikrobiyoloji kliniği değerenirmeleridir. Bu enfeksiyonların acil biriminde, klinik bulguları, laboratuvar bulguları ve PCR sonuçlarıyla birlikte değerlendiren bir çalışma ülkemizde saptanmamıştır.

Bu gerekçelerle çalışmada Manisa Celal Bayar Üniveristesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na SSS enfeksiyonu ön tanısı düşünülerek gönderilen BOS örneklerinden "Multiplex real-time PCR" yöntemiyle viral ve bakteriyel etkenlerin belirlenmesi, vakaların PCR sonuçlarının diğer laboratuvar sonuçları ve klinikleriyle birlikte değerlendirilmesi ve bunların verilen tedaviler üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Akut SSS enfeksiyonları genel olarak menenjit, ensefalit ve apseler olmak üzere üç kategoriye ayrılmakta ve genellikle ilgili mikroorganizmaların kan yoluyla yayılmasından kaynaklanmaktadır. Bakteriemi veya viremi, mastoid, sinüsler veya orta kulak gibi SSS'ye yakın bölgelerin yada akciğer, kalp, cilt, gastrointestinal sistem veya böbrek gibi daha uzak bölgelerin enfeksiyonlarından kaynaklanabilmektedir. Çocuklarda en yaygın predispozan faktörler sinüs veya orta kulak enfeksiyonudur (1,9,10).

Bakteriemi veya viremi olan hastalarda organizma, venöz sinüslere girdikten sonra kan beyin bariyerini geçebilir, dura ve araknoide nüfuz edebilir ve subaraknoid boşluğa erişebilir. Böylece BOS enfeksiyonuna ve enfeksiyonun bu anatomik boşlukta daha fazla yayılmasına neden olabilmektedir. Kafatasının tabanındaki veya kribriform plaktaki kırıklar, SSS ile sinüs, mastoid, orta kulak veya nazofarenks arasında bir açıklığa yol açabilir. Bu bölgelerin tümü üst solunum yolu ile komşu olduğundan, bu bölgelerin herhangi birinde meydana gelen BOS sızıntıları, solunum florasının subaraknoid boşluğa ulaşmasını sağlayabilir. Şantlar, ventrikülostomiler veya harici drenaj tüpleri gibi dışarıdan cerrahi müdahalelerle de enfeksiyon odakları SSS'de kolonize olabilmektedir. Spina bifida veya sinüs yollarındaki konjenital malformasyonlar gibi durumlarda enfeksiyon kolonize olabilir ve enfeksiyon kaynağı olarak hizmet edebilir. Kuduz, HSV veya Polio virüsleri gibi virüsler, ensefalite neden olan intranöral yollar yoluyla SSS'ye yayılabilmektedir (11).

2.1. Bakteriyel Menenjitler

2.1.1. Epidemiyoloji

Bakteriyel menenjit dünya çapında yaygın bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), bakteriyel menenjit vakalarının yaklaşık %80'ine Streptococcus Pneumonia ve Neisseria Meningitidis bakterileri neden olur ve Neisseria 45 yaşından küçük yetişkinlerde baskındır (1). Neisseria

Meningitidis'in neden olduğu meningokokal menenjit insidansı yaş grubuna göre değişmektedir. Yenidoğanlarda ve bebeklerde yılda 100.000'de 400, yetişkinlerde 100.000'de bir ila iki aralığında görüldüğü tahmin edilmektedir (12,13). Hastalık erkeklerde kadınlardan daha fazla ve en çok kiş sonu ve ilkbahar başında görülmektedir (14). Türkiye'de çocuklarda konjüge pnömokok aşısı, aşı takvimine girmeden önce, akut bakteriyel menenjit etkenleri Neisseria Meningitidis (%56.8), Streptococcus Pneumonia (%22.5) ve Haemophilus Influenzae (%20.5) olarak tespit edilmiştir (15). Son yirmi yılda aşılar, hastalığın epidemiyolojisini büyük ölçüde değişirmiştir. Streptococcus Pneumoniae'nin neden olduğu pnömokok menenjit insidansı son 8 yılda rutin olarak aşılanmanın bir sonucu olarak azalmaya başlamıştır. Benzer şekilde, Haemophilus Influenza tip b (Hib) aşısının piyasaya sürülmesi, Hib menenjiti vakalarında ciddi azalmalara yol açmıştır (16).

2.1.2. Etyoloji

2.1.2.1. Streptococcus Pneumoniae

Gram pozitif, hareketsiz, kapsüllü bir diplokoktur. Toplum kökenli akut bakteriyel menenjitin en sık nedeni olarak dikkat çekmektedir (17). ABD'de akut menenjit vakalarının %58'inin etkenidir (18). Pnömokok menenjitinde, Glasgow koma skorunun düşük olması, kraniyal sinir tutulumu, sedimentasyon yüksekliği, BOS'taki lökosit sayısının 1000'nin altında olması ve BOS proteininin yüksek olması kötü prognoz göstergeleridir (17). BOS kaçağı ve kafa taban kırıklarında gelişen menenjitlerin en sık nedenidir (19).

2.1.2.2. Neisseria Meningitidis

Gram negatif, hareketsiz diplokoklardır ve nazofarinks florasında yer alabilmektedirler (20). Toplum kökenli bakteriyel menenjit etkenleri arasında özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde en çok görülenlerden biridir ve fatalite hızı yaklaşık %3-13 arasındadır (18). İnsandan insana bulaşı damlacık yolu ve yakın temas ile olmaktadır. Bu nedenle kalabalık ve toplu yaşanılan kapalı alanlarda hızla yayılıp salgınlara neden olabilmektedir. Gelişmekte olan

lkelerde meningokok enfeksiyonları önemli bir halk sağlığı sorunudur ve Sahra altı Afrika meningokok menenjitleri kuşağı olarak da bilinmektedir (21).

2.1.2.3. Haemophilus Influenzae

Gram negatif, hareketsiz kokobasillerdir (20). ABD’de konjuge aşıların rutin aşılama programına alınmasının etkisiyle, menenjitler içinde %45-48 olan grlme yüzdesi %7’e kadar düşmüştür (18,22). Vakalarda fatalite hızı %3-6 arasında değişmektedir (17). Sinüzit, pnömoni, epiglottit, diyabet, alkolizm, splenektomi, immün yetmezlik, BOS kaçağı gibi durumlar bulaş riski açısından önemli risk faktörleridir (23).

2.1.2.4. Listeria Monocytogenes

Buzdolabında +4°C’de üreyebilen, 37°C’de hareketsiz, 30°C’nin altındaki sıcaklıklarda hareketli, gram pozitif bir basildir (20). ABD’de menenjit vakalarının %8’ini oluşturmaktadır ve fatalite hızı %15-29 arasında değişmektedir (22). Bu etkene bağlı enfeksiyonlar, yenidoğanlarda, 60 yaş üstünde, alkoliklerde, immün yetmezliği olanlarda daha sık görülmektedir (24,25). Gebelerin genital sisteminde belirtisiz olarak bulunabilir ve doğum esnasında bebeğe bulaşabilir (17).

2.1.2.5. Streptococcus Agalactiae

Yenidoğan menenjitlerinin yaklaşık %50’sinin nedeni grup B streptokoklardır ve fatalite hızı %7-27 arasında değişmektedir (26). Gebelerde belirti göstermeden genital ve rektal bölgede %15-35 oranında tespit edilebilmektedir ve bulunduğu yerdeki sayı ve yoğunluğa göre bebeğe de bulaşma riski artmaktadır (1). Bu menenjite duyarlılığı artıran durumlar, 60 yaş üzerinde olmak, diyabet, gebelik veya postpartum dönem, kardiyak hastalık, kollajen hastalıklar, malignite, alkolizm, karaciğer-böbrek yetmezliği, kortikosteroid kullanımı olarak sıralanabilir (17).

2.1.2.6. Gram Negatif Basiller

Bakteriyel menenjit etkenleri arasında Klebsiella, Escherichia Coli, Serratia Marcescens, Pseudomonas Aeruginosa, Salmonella gibi aerobik gram negatif basillerin sıklığında artış izlenmektedir. Bu menenjitler yeni doğanlarda, yaşlılarda, diyabetik, alkolik ve immün yetmezliği olanlarda daha sık görülmektedirler (27,28). Pseudomonas kulak, mastoid veya paranasal sinus gibi bir kaynaktan komşulukla, kafa travması, cerrahi, invazif tanısal girişimler ile subaraknoidal aralığa veya beyine direkt inokülasyonla, diğer sistemlerden bakteriyemi ile SSS enfeksiyonuna neden olur. Ayrıca kanserli hastalarda görülen menenjitin Listeria Monocytogenes'den sonra ve beyin apsесinin E. coli'den sonra en sık ikinci nedeni olarak belirtilmektedir. Bakteriyemi varlığı kötü prognostik faktördür (29).

2.1.2.7. Staphylococcus Aureus

Menenjitler içinde görülme sıklığı %2,4 olsa da SSS şantı olanlarda ve hastane kökenli menenjitlerde sık karşılaşılan bir etkidir ve fatalite hızı %43'tür (30). Ayrıca enfektif endokardit olgularında, kafa travması, beyin cerrahisi sonrası, serebral, epidural, intraabdominal apsесi olan kişilerde, sinüzit, osteomyelit, pnömoni, selülit ve dekübit ülseri olan hastalarda, damar içi ilaç kullananlarda, santral venöz kateteri olanlarda, total parenteral beslenenlerde ve kanseri olan kişilerde etken olarak karşımıza çıkmaktadır (31).

2.1.3. Patofizyoloji

Meningeal enfeksiyonun patofizyolojisi çalışmalarla ortaya konulmuştur. En yaygın üç patojenin hepsinin kapsüllü organizmalar olması rastlantı değildir. Üst solunum yolu yoluyla konağı istila etme, kan dolaşımı yoluyla yayılmayı sürdürme ve subaraknoid boşluğa erişim sağlama gibi ortak özellikleri vardır. Enfeksiyöz organizma önce nazofarenksi kolonize eder ve burada özel proteinler silia felcine yol açar. Konak organizmayı yok edemez ve mukoza yoluyla kan dolaşımına girebilir. Kapsül organizmanın kompleman sistemi tarafından saptanmasını ve yok edilmesini önlemesini sağlar.

Organizmalar daha sonra kan-beyin bariyerini geçer ve SSS'de çoğalabilirler. SSS'ye girdikten sonra, inflamasyon oluşur ve ateş, meningismus ve mental durum değişikliği dahil olmak üzere SSS enfeksiyonunun semptomlarının çoğundan sorumludur. Enflamasyon ayrıca kan beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak vazojenik ödeme neden olur. Genişlemeyen kraniyal kubbedeki serebral ödem, kafa içi basıncını artırır ve azalmış serebral perfüzyon ve iskemiden kaynaklanan ikincil yaralanma ile sonuçlanır (32).

2.1.4. Belirti ve Bulgular

Menenjitli hastaların klinik prezentasyonu, hızlı başlangıçlı ateş, baş ağrısı, fotofobi, ense sertliği, uyuşukluk, halsizlik, mental durum değişikliği, nöbet veya kusmadır (33,34). Bakteriyel menenjitli 493 erişkin hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların üçte ikisinde ateş, boyun sertliği ve mental durum değişikliğinden oluşan “klasik triad” bulunmuş ve %95 ile en yaygın belirtinin ateş olduğu tespit edilmiştir (2). Bağışıklığı baskılanmış bireyler, enfeksiyona karşı klasik tepkilerin hiçbirini oluşturamayacaklarından, tanı açısından daha zorlayıcıdır. Menenjit, mental durumu değişmiş enfeksiyöz hastalığı olan, bağışıklığı baskılanmış herhangi bir hastanın ayırıcı tanısında yer almalıdır (35,36). Fizik muayene bulguları da farklılık gösterebilir. Dikkatli bir nörolojik muayene, fokal defisitleri ve artmış kafa içi basıncını değerlendirmek için önemlidir. Ense sertliği yaygın bir bulgudur. Muayenede hastaların yaklaşık %50'sinde mevcut olan Brudzinski ve Kernig bulgusu meningeal irritasyon açısından değerlendirilmelidir. Diğer önemli muayene bulguları arasında meningokoksemi ile ortaya çıkabilen deride purpura veya peteşi bulunabilmektedir (37).

2.1.5. Tanı

Öykü ve fizik muayene ile menenjit tanısı ekarte edilemiyorsa, lomber ponksiyon (LP) ileri değerlendirme için tercih edilen prosedürdür (38). Fulminan ve klinik olarak belirgin menenjit vakalarında BOS analizi, neden olan organizmaları belirlemeye ve gelecekteki antibiyotik seçimine rehberlik etmeye hizmet edebilir. Bakteriyel menenjitli çoğu hastada LP, öncesinde

görüntüleme olmadan güvenli bir şekilde gerçekleştirilebilir. Bu, diğer SSS patolojilerinde her zaman böyle değildir ve bu nedenle kitle lezyonlarını veya artmış kafa içi basıncını (KİBAS) değerlendirmek için LP öncesi BT düşünülebilir (39). Menenjitte serebral herniasyon riskini artıran LP'nin riskleri belirsizdir. Veriler KİBAS varlığında LP'nin serebral herniasyonu ve kötü klinik sonuçları hızlandırabileceğini düşündürmektedir. Menenjit ve KİBAS'tan şüphelenilen durumlarda ampirik antibiyotik tedavisine başlanması ve gerekirse daha sonra LP yapılarak hastanın ileri tedavi ve tetkikler için kabul edilmesi mantıklıdır (40–43). LP'de her biri yaklaşık 1 ila 2 mL sıvı içeren dört tüp BOS elde edilmelidir. Tipik olarak, hücre sayımı ve diferansiyeli için bir ve dördüncü tüpler, protein ve glikoz için ikinci tüp ve gram boyama ve kültür için üçüncü tüp gönderilir (44). Farklı hastalıklar için temsili BOS değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. BOS değerleri ayırıcı tanısı (44)

Parametre (Normal)	Bakteriyel	Viral	Neoplastik	Fungal
BOS basıncı (<170 mm)	>300	200	200	300
WBC (<5)	>1000	<1000	<500	<500
%PMNL (0)	>%80	%1-50	%1-50	%1-50
Glukoz (>40)	<40	>40	<40	<40
Protein (<50)	>200	<200	>200	>200
Gram boyama (-)	+	-	-	-
Sitoloji (-)	-	-	+	+

PMNL: polimorfonükleer lökosit, WBC: beyaz kan hücreleri

2.1.6. Tedavi

Bakteriyel menenjit tedavisinin iki ana hedefi vardır. Birincisi, nörolojik enfeksiyonu tedavi etmek için iyi SSS penetrasyonuna sahip bakterisidal bir antibiyotiğin hızlı uygulanmasıdır. İkincisi, seçilmiş vakalarda, bakteri lizisinin sekellerini baskılamak için anti-inflamatuvar ajanların kullanılmasıdır. Ampirik antibiyotik seçimi yapılırken yaygın olan patojenleri kapsayacak şekilde geniş spektrumlu antibiyotik seçilmelidir. Antibiyotik seçimi, bölgede hakim olan patojenler göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Genellikle dirençli

organizmaların optimal kapsamı için seftriakson veya sefotaksim ve vankomisin önerilmektedir (45). Özellikle çok genç veya yaşlılarda yada bağışıklığı baskılanmış kişilerde *Listeria*'dan şüpheleniliyorsa, yüksek doz ampisilin eklenmelidir. Penisilin ve sefalosporin alerjisi varsa, meropenem veya kloramfenikol ile vankomisin önerilmektedir. Antibiyotiklerin uygulanmasındaki gecikme, kötüleşen klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bir çalışmada, hastaneye başvuru anından antibiyotik uygulamasına 3 saatlik gecikme, bağımsız olarak 3 aylık vaka ölümlerinde artışla ilişkilendirilmiştir. Bu açıdan herhangi bir tanı testinin ampirik antibiyotik tedavisini geciktirmemesi gerektiği ortaya konulmuştur (46). Teoride anti-inflamatuar ajanlar, kraniyal bölge ve omurilikte SSS enfeksiyonlarının neden olduğu büyük inflamatuvar yanıtı azaltmaktadır (47). Bu inflamasyonun, yeterli antimikrobiyal tedaviye rağmen önemli olumsuz sonuçlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir (48). Steroidler, özellikle de deksametazon, sayısız menenjit çalışmasında araştırılmıştır ve çoğu veri en azından yetişkinlerde kullanımını desteklemektedir (49). 1.800 hastayı içeren bir Cochrane incelemesi, antibiyotiklere ek olarak deksametazon ile tedavi edilen hastalarda işitme kaybı, nörolojik sekel ve mortalitede azalma bulmuştur (50). Erişkinlerdeki güncel öneriler, başlangıç dozu antibiyotiklerin başlangıç dozundan hemen önce veya eşzamanlı olarak verilen ve 4 gün boyunca 6 saatte bir devam eden deksametazon kullanımını içerir. Steroid uygulamasının zamanlaması önemlidir ve eğer uygulandıysa, antibiyotiklerle birlikte veya öncesinde verilmelidir (13,51). Pediatrik olarak organizmanın Hib olduğu biliniyorsa kortikosteroidlerin doğrudan kullanımı tavsiye edilmektedir. Antibiyotik uygulaması neredeyse her zaman neden olan organizmanın tanımlanmasından önce geleceğinden ve Hib menenjit insidansı çarpıcı biçimde azaldığından, bu yardımcı tedavinin pediatrik yaş grubundaki faydası belirsizdir (52). *Neisseria* veya Hib menenjit olan hastalarda, ev içi temaslılar, oral sekresyonlara maruz kalanlar ve hastayı maskesiz entübe edenler dahil olmak üzere yüksek riskli maruziyetler için antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Profilakside tek doz siprofloksasin, tek doz seftriakson veya

12 saatte bir 600 mg rifampisin (iki gün) verilir. Pnömonokok menenjitine maruz kalma için profilaksi endikasyonu yoktur (45).

2.2. Viral Menenjitler

2.2.1. Epidemiyoloji

Menenjite neden olabilen yaygın virüsler arbovirüs, herpes simpleks HSV, CMV, adenovirüs ve HIV'dir (53). Enterovirüsler en yaygın olanlardır (54). Çoğu vaka bildirilmediğinden insidansla ilgili kesin tahminler mevcut değildir ancak 100.000'de 11 ila 27 kişi arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Yaz aylarında daha çok vaka görülmektedir (55).

2.2.2. Etyoloji

2.2.2.1. Enterovirüsler

Picornavirüs ailesine ait, zarfsız, ısıya, deterjanlara, asidik ortama dayanıklı ribonükleik asit (RNA) virüsleridir (56). Tanısı konulmuş aseptik menenjitlerin %85 ila %95'ini oluşturmaktadırlar. ABD'de yılda 30.000 ila 75.000 arasında enterokok menenjit tanısı konulmakta ve mevsimsel olarak sonbahar ve yaz aylarında daha sık görülmektedir. (57).

2.2.2.2. Kabakulak

Aşılanmamış popülasyonda aseptik menenjitlerin ve ensefalitlerin en sık etkenlerinden biridir ve kabakulak vakalarının %10-30'unda semptomatik menenjit görülebilmektedir (58). Bununla birlikte ABD'de bir salgında 2597 vakanın 11'inde menenjit tespit edilebilmiştir (59). Kabakulak menenjiti, erkeklerde daha fazla, daha çok 5-9 yaş çocuk grubunda ve iyi huylu enfeksiyonlara sebep olmaktadır (58).

2.2.2.3. Herpesvirüsler

Herpesvirüs ailesi, HSV 1-2, VZV, CMV, EBV, human herpes virüsü (HHV) 6-7-8'i içermekte ve tanı konulmuş tüm aseptik menenjitlerin %0,5-

3'ünü oluşturmaktadır. Özellikle HSV menenjitlerinde nörolojik komplikasyonların olduğu ortaya konulmuştur (60). HSV'nin etken olduğu aseptik menenjitler genellikle HSV 2'ye bağlı olarak gelişen primer genital enfeksiyonla ilişkili olup, primer enfeksiyonu olan kadınların %36'sında, erkeklerin ise %13'ünde eş zamanlı olarak tespit edilebilmektedir. HSV'nin neden olduğu ensefalit vakaları tedavisiz kaldığında genellikle ölümle sonuçlanırken, aseptik menenjitler kendiliğinden iyileşen bir enfeksiyon olarak karşımıza çıkmaktadır (17). VZV vakalarında daha çok ensefalit görülürken, CMV ve EBV özellikle immün yetmezliği olan vakalarda aseptik menenjite yol açabilir (20). HHV-6'da altıncı hastalıktan bağımsız menenjit oluşabilir. Ayrıca SSS'ye yerleşerek semptomatik olmayan vakaların BOS'unda tespit edilebilirler (61).

2.2.3. Patofizyoloji

Virüsler SSS'ne farklı yollarla ulaşabilirler. Enterovirüs örneğinde olduğu gibi birçok virüs SSS dışında çoğalır ve kan yoluyla hedef dokuya ulaşırlar. Viral parçacıklar doğrudan kan beyin bariyerini geçebildiği gibi kabakulak, kızamık ve HSV gibi lökositler içinde taşınıp vasküler endoteli enfekte edebilirler. Polio ve HSV periferik ve kranial sinirler yardımıyla da SSS'e ulaşabilir. Virüsler, SSS'de subaraknoid boşlukta BOS içinde üreyerek inflamatuvar reaksiyonlara sebep olurlar ve doğrudan inflamatuvar lökositlerle nöral doku içinde nöron ve glia hücrelerine yayılabilir. SSS enfeksiyonu gerçekleştiğinde inflamatuvar hücreler birikmeye başlar ve bu duruma interleukin-1 (İL-1), İL-6 ve tümör nekroz faktör (TNF) ve plazma hücreleri tarafından üretilen lokal immünoglobulinler de dahil olurlar. Verilen inflamatuvar cevap kan beyin bariyerinde geçirgenliğin artmasına ve dolaşımdaki immünoglobulinlerin SSS'ne daha fazla geçişiyle sonuçlanır. Virüsler etkili bir bağışık yanıttan immün tolerans yoluyla veya immün takipten kaçarak kurtulabilmektedirler. Virüs ile mücadelede konakta sağlam bir immün yanıt gerekmektedir. Özellikle hücresel immün yanıt baskılanmış kişilerde VZV ve CMV ile kalıcı enfeksiyonların olduğu bilinmektedir (62).

2.2.4. Belirti ve Bulgular

Viral menenjitlerin akut başlangıçlı ateş, başağrısı, fotofobi, bulantı, kusma ve menenjizm gibi bulguları genellikle bakteriyel menenjitlerden ayırt edilemez. Belirti ve bulgular bakteriyel menenjitlere göre daha hafiftir. Ayrıca bağışıklık sistemi normal olan kişilerde nöbet ve bir takım ağır nörolojik bulgular nadir görülmektedir. Vakaların çoğu kendini sınırlamaktadır. Belirtiler birkaç hafta sürse de sekel kalma durumu beklenmemektedir. Klasik belirti ve bulguların yanında CMV'de ateş ve retinit, kabakulakta parotit ve orşit, echovirüste dermatomyozit gibi etkene bağlı olarak farklı durumlar gelişebilmektedir (63,64). Ayrıca altı ayın üzerindeki bebeklerde ve erişkinlerde akut sporadik ensefalitin en sık nedeni HSV-1 ve HSV-2 virüsleridir. HSV-1 ağırlıklı olarak ensefalite neden olurken HSV-2 menenjite neden olmaktadır (65).

2.2.5. Tanı

Viral menenjitli hastalarda BOS, berraktır ve genellikle beyaz küre sayısı yüksektir. Hücre sayısının yüksek olması sonucunda BOS'tan izolasyon ihtimali artmaktadır. Polimorfonükleer lökositler ilk 24-48 saat içinde baskın olabilir, ancak bu sayı toplam BOS beyaz küre hücrelerinin %80'ini nadiren geçebilmektedir. BOS proteini genellikle hafif yüksektir. BOS glukozu kabakulak olanların %10 ila %20'sinde, enterovirus ve HSV olanlarda ise daha az sıklıkla normaldir. Viral menenjitte BOS gram boyaması negatif olacak ve rutin BOS kültürleri bakteri üremesine neden olmayacaktır. İlk BOS analizi %50'den fazla polimorfonükleer lökosit gösterdiğinde, klinisyenlerin viral menenjitte beklendiği gibi lenfositik baskınlığa doğru bir kayma olup olmadığını belirlemek için sonraki 12-24 saat boyunca lomber ponksiyonu tekrarlaması gerekebilmektedir. Akut ve konvelasan serum örneklerinde antikor titrelerinde dört kat artış tanısal değer taşır. Virus BOS'tan doku kültürlerinde hastalığın başlangıcından itibaren yaklaşık bir hafta süreyle üretilebilmektedir (17,66).

2.2.6. Tedavi

Menenjitin çoğu viral etkeni için spesifik bir anti-viral tedavi yoktur ve çoğu vakada beklenen spontan iyileşme ile büyük ölçüde destekleyici

tedavidir. HSV-1 ve HSV-2 yetişkinlerde farklı SSS hastalıklarına neden olur. HSV-1, yıkıcı ensefalit ile ilişkiliyken, HSV-2 meningeal belirtiler ve BOS pleositozu ile iyi huylu viral menenjitte neden olur. Bir yetişkinde HSV-2 menenjitinden şüpheleniliyor veya doğrulanıyorsa, asiklovir tedavisi başlatılabilir ancak faydası belirsizdir. Tam tersine, bir bebekte HSV-2 enfeksiyonu yaşamı tehdit eden ensefalite yol açabilir (67).

2.3. Ensefalitler

Ensefalit, beyin parankiminin inflamasyonudur. Teknik olarak patolojik bir tanıdır ancak bu terim yaygın olarak klinik bir beyin inflamasyonunun sendromunu tanımlamak için kullanılır (68). Ensefalit tanısı, enfeksiyöz (viral, bakteriyel veya parazitik), enfeksiyon sonrası ve bulaşıcı olmayan (metabolik, toksik, otoimmün, paraneoplastik) nedenlere sahip olmak üzere geniş kapsamlıdır. Viral enfeksiyonlar iki farklı ensefalit formuyla ilişkilidir. Birincisi, viremiye (örneğin Batı Nil virüsü) bağlı olarak beyin parankiminin doğrudan enfeksiyonu veya nöronal dokuda viral reaktivasyonudur. İkincisi, postenfeksiyöz ensefalomiyelit olan, akut diseminat ensefalomiyelit (ADEM) olarak da bilinen durumdur. Muhtemelen yaygın bir viral hastalık veya aşırı takiben çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık görülen bir otoimmün fenomendir (69,70).

2.3.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Ensefalite neden olan virüsler arasında arbovirüsler, HSV, HZV, EBC, CMV ve kuduz bulunur. Salgınlar sırasında, arbovirüsler vakaların %50'sinden sorumlu olabilir. En yaygın olanları La Crosse ensefaliti, St Louis at ensefaliti, Batı at ensefaliti ve Doğu at ensefaliti olmuştur (32). Batı Nil Virüsü günümüzde daha da yaygın hale gelmektedir (71). Batı dünyasında, ensefalit nadir görülen bir hastalıktır. Tüm etiyolojilerin dahil olduğu ensefalit insidansı yetişkinde 100.000'de 0,7-12,6 ve çocukta 100.000'de 10,5-13,8 arasında değişmektedir (68). Dünya çapında kısmen sınırlı teşhis yetenekleri ve yeni ortaya çıkan patojenler nedeniyle ensefalitin %85'e yakın kısmının nedenleri ortaya

konulamamaktadır (72). HSV-1 ensefaliti sanayileşmiş ülkelerde sporadik viral ensefalitin en yaygın nedeni olmaya devam etmektedir. HSV-1, vakaların %10-15'ini oluştururken, yıllık insidansı 250.000 ila 500.000'de 1'dir (73,74). VZV bağışıklığı baskılanmış bireylerde HSV'den daha yaygındır ve ensefalit vakalarının %19-29'unu oluşturur (75,76).

2.3.2. Patofizyoloji

Ensefalit oluşturan virüsler, hastalığa özgü yollarla konakçıya girer. Arbovirüsler (arbo eklembacaklılarla taşınan anlamına gelir) sivrisinek ve böcek vektörleri yoluyla bulaşır. Diğer ajanlar, hayvan ısırıkları (kuduz) veya kan nakli, organ nakli yoluyla solunum veya gastrointestinal sistemden ulaşabilirler (77). Viral replikasyon her zaman SSS'nin dışında meydana gelir ve daha sonra hematogen yolla enfekte olur. HSV, kuduz ve HZV dahil olmak üzere diğer önemli virüsler, sinir uçlarına erişim kazandıkları aksonlar boyunca retrograd ulaşım yoluyla SSS'ye ulaşırlar. Beyinde virüsler sinir hücrelerini enfekte eder ve bu da nörolojik işlev bozukluğuna ve yaralanmaya yol açabilir. Belirli virüsler, HSV'nin temporal lob afinitesi gibi hastalık belirtilerini etkileyebilen belirli SSS hücre tipleri için afiniteye sahiptir (78).

2.3.3. Belirti ve Bulgular

SSS enfeksiyonundan şüphelenilen bir hastaya yaklaşmanın ilk adımı, acil ampirik antibiyotik tedavisi gerektiren bakteriyel menenjit olup olmadığını belirlemektir. Bununla birlikte, fokal nörolojik bulgular veya nöbetler şeklinde beyin parankim tutulumu olduğuna dair kanıtlar da varsa ensefalit de düşünülmelidir. Ensefalitin klinik görünümü, ilgili beyin parankiminin altta yatan işlevi ile ilişkilidir. Örneğin, HSV ensefaliti klasik olarak temporal loblarla ilişkili olduğundan, kişilik değişiklikleri, psikoz, koku alma veya tat alma halüsinasyonları veya başlangıçta psikiyatrik bir bozukluk olarak yanlış teşhis edilebilecek akut ataklar ile kendini gösterebilir (69,79). Alt frontal ve temporal lob tutulumu görme alanı defisitleri, yeni bilgileri hatırlamada zorluk, yüz ve kolun daha fazla tutulduğu hemiparezi veya baskın hemisfer tutulduğunda afazi ile de ortaya çıkabilir (69). Batı Nil virüsü ve Doğu at ensefalit virüsü gibi

belirli virüsler, bazal ganglionlar ve talamus için afiniteye sahiptir ve tremor veya diğer hareket bozuklukları ile ilişkilidir (80,81). Bu klasik ilişkilere rağmen, hiçbir belirti, semptom veya BOS bulgusu tek başına veya bir başkasıyla kombinasyon halinde ensefalitin bir nedenini diğerinden kesin olarak ayırt edemez (72).

2.3.4. Tanı

SSS enfeksiyonundan şüphelenilen bir hastada antibiyotik tedavisinin hızlı bir şekilde başlatılması gerektiğinden, ensefalitten şüphelendiğinizde sormanız gereken en acil soru hastanın standart antibiyotiklere ek olarak antiviral tedaviye ihtiyacı olup olmadığıdır. Tanıya ilk yaklaşım menenjit ile paralellik gösterir. Açık bir klinik kontrendikasyon olmadıkça tüm hastalarda LP yapılmalıdır. Hastada orta ila şiddetli bilinç bozukluğu, fokal nörolojik defisit, papilödem, nöbetler, hipertansiyona eşlik eden rölatif bradikardi veya immün yetmezlik varsa, LP'den önce BT yapılmalıdır (68). Standart bir laboratuvar değerlendirmesine ek olarak, ensefalit şüphesi olan tüm hastalar, sonraki tanısal testlerin ve ampirik tedavinin kapsamını değiştirebileceğinden, HIV enfeksiyonu için test edilmelidir. HSV ensefalitinde BOS bulguları normalden lenfositik pleositoza ve hemorajik bir spektrumda değişir. Ancak hiçbir genel BOS bulgusu HSV'yi viral ensefalitin diğer nedenlerinden güvenilir bir şekilde ayırt edemez (73,79). Sonuç olarak moleküler (PCR) ve serolojik testler spesifik bir tanı koymak için önemlidir. Enfeksiyonun erken döneminde ilk tanı testleri negatif olabilir. HSV ensefalitli yetişkinlerin yaklaşık %5-10'u başlangıçta normal bir BOS profiline ve negatif bir HSV PCR'ye sahip olacaktır. Tanıdan kuvvetle şüphelenilen hastalarda 24-48 saatte LP tekrarı önerilir. MRG, viral ensefalitte erken serebral değişiklikleri saptamada BT'den önemli ölçüde daha duyarlıdır. HSV ensefalitinde hastaların yaklaşık dörtte birinde BT anormaldir. MRG, hastaların yaklaşık %90'ında anormaldir ve en karakteristik bulgular frontal lobların orbital yüzeylerinde ve medial temporal lobda ödemli değişikliklerdir. MRG ayrıca ensefalitin alternatif nedenlerini belirleme avantajı sunar ve bu nedenle tanısı belirsiz ensefalit şüphesi olan tüm hastalarda yapılmalıdır. Ensefalit şüphesi olan tüm hastalarda rutin olarak EEG

yapılmasına gerek yoktur. Bununla birlikte, birkaç durumda potansiyel olarak yararlı bir yardımcı olabilir. İlk olarak, komada veya yetersiz yanıt veren hastalarda EEG, anti epileptik tedavi gerektiren non konvülsif status epileptikusu ortaya çıkarabilir. Psikiyatrik semptomlarla başvuran hastaların bir alt grubunda, anormal EEG organik bir nedene işaret edebilir. Örneğin, HSV ensefaliti, karakteristik olarak non-spesifik yüksek genlikli yavaş dalgalarla ve temporal bölgede keskin dalga aktivitesi ile ilişkilidir (68).

2.3.5. Tedavi

Ensefalit tedavisi altta yatan etiyolojiye yönelik olmalıdır. Hiçbir klinik belirti, semptom veya BOS bulgusu, HSV'yi ensefalitin diğer viral etiyolojilerinden güvenilir bir şekilde ayırt edemediğinden, viral ensefalit olduğundan şüphelenilen herhangi bir hastada kesin bir tanı elde edilene kadar intravenöz asiklovir ile ampirik tedaviye başlanması tavsiye edilmektedir. HSV ensefalitinde sonucu belirleyen en önemli faktör, antiviral tedaviye mümkün olduğunca erken, ideal olarak başvurudan sonraki 6 saat içinde başlamaktır (82,83).

2.4. Beyin Apseleri

2.4.1. Epidemiyoloji

SSS apseleri ABD'de yılda yaklaşık 2.000 kişide tespit edilmektedir (84). İnsidans yıl boyunca yayılır ve erkekler kadınlardan daha fazla etkilenir (85). Çoğu apsenin tanımlanabilir bir kaynağı vardır ve bu da enfeksiyonun epidemiyolojisini etkiler. Örneğin, orta kulak iltihabına sekonder beyin apsesi pediatrik popülasyonda daha sık görülürken, sinüzit ile ilişkili olanlar genç erişkinlerde daha sık görülür. HIV'li ve organ transplantasyonu olanlar da dahil olmak üzere bağışıklığı baskılanmış hastalar daha yüksek risk altındadır. Genel oranlar, muhtemelen bağışıklığı baskılanmış popülasyonların antimikrobiyal profilaksisi ve otitis ve sinüzit tedavisi nedeniyle yılda 100.000 kişi başına 0,9'a kadar düşmüştür (84,86).

2.4.2. Patofizyoloji

Organizmalar beyne üç yoldan biriyle ulaşır. Vakaların üçte birinde hematojen yayılım, diğer üçte birinde komşu yapılardan ve yaklaşık %10'unda cerrahi veya travma sırasında doğrudan implantasyon ile meydana gelir. Kalan vakalarda enfeksiyon yolu bilinmemektedir (87). Genel olarak streptokoklar vakaların %50'sinde tespit edilmiştir. Otojenik enfeksiyonlar sıklıkla bakteri kaynaklıdır ve temporal loblarda veya serebellumda görülür. Sinüs enfeksiyonları frontal bölgelerde beyin apselerine yol açar (88). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ameliyat sonrası beyin apsesi oranını %0.2 olarak tahmin etmiş, yaygın organizmaların ise *S. aureus* ve *P. acnes* olduğu ortaya konulmuştur (89). Çoklu apseler genellikle endokardit, intravenöz ilaç kötüye kullanımı veya pulmoner etiyolojilerden kaynaklanan hematojen yayılımı düşündürmektedir (37).

2.4.3. Belirti ve Bulgular

İntrakraniyal apsesi olan hastalar genellikle subakut bir hastalık başlangıcına sahiptir ve nadiren toksik görünürler. Semptomlar bir hafta veya daha fazla sürebilir. Ateş yarısından daha azında bulunur; ense sertliği de nadirdir (32). Ayrıntılı fizik muayene sıklıkla fokal defisitlerin varlığını ortaya çıkarır ve çoğunlukla diğer SSS enfeksiyonlarında nadir görülen papilödem de bulunmaktadır (86).

2.4.4. Tanı

Görüntüleme tanı için zorunludur ve BT taraması en sık kullanılan yöntemdir (84). BT taraması genellikle kontrast çeken halkalara sahip hipodens lezyonları gösterecektir. Apse kontrastlı kraniyal BT için birkaç endikasyondan biridir. MRG sıklıkla benzer bulgular gösterecektir ve apse için oldukça hassastır. KİBAS varlığı ve herniasyon riski nedeniyle LP önerilmemektedir (32).

2.4.5. Tedavi

Kafa içi apsenin acil tedavisi, uygun antibiyotiklerin başlatılmasını ve beyin cerrahisi konsültasyonunu içerir. Antibiyotik seçiminde olası patojenler (özellikle anaerobik organizmalar) ve BOS penetrasyonu dikkate alınmalıdır. Bunun için genellikle üçüncü kuşak sefalosporin ve metronidazol başlanabilir. Hasta yakın zamanda ameliyat olmuşsa genellikle vankomisin eklenmelidir (90).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servis’inde 01.01.2018-01.12.2020 tarihleri arasında SSS enfeksiyonu şüphesi ile başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini ilgili tarihlerde Manisa Celal Bayar Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine 01.01.2018-01.12.2020 tarihleri arasında SSS enfeksiyonu şüphesi ile başvuran, 18 yaş üstü, gebe olmayan, dosyadaki verileri tam olan, tanı amaçlı BOS PCR yapılmış olan tüm hastalar oluşturmaktadır.

3.3. Araştırmanın Tipi

Araştırma retrospektif tanımlayıcı tipte bir epidemiyolojik çalışmadır.

3.4. İncelenen değişkenler

Çalışmada kaydedilen parametreler şu şekildedir:

- Hasta özellikleri
 - ✓ Cinsiyet,
 - ✓ Yaş
 - ✓ Mevsim
 - ✓ Ek hastalıklar
- Başvuru anındaki şikayetleri
 - ✓ Ateş
 - ✓ Baş ağrısı
 - ✓ Bilinç bulanıklığı
 - ✓ Uykuya meyil
 - ✓ Bulantı-kusma
 - ✓ Kulak ağrısı

- ✓ Kulakta akıntı
- Hastanın geçmişi
 - ✓ Aşı öyküsü
 - ✓ Travma öyküsü
 - ✓ Kraniyal operasyon öyküsü
 - ✓ Geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü
 - ✓ Komplike edici hastalık öyküsü
- Yapılan tetkikler
 - ✓ Lökosit sayısı
 - ✓ Nötrofil %
 - ✓ Lenfosit %
 - ✓ Serum CRP
 - ✓ BOS incelemesi
 - ✓ BOS kültürü
 - ✓ BOS PCR
 - ✓ Kraniyal görüntüleme
- Tedavi ile ilgili bilgiler
- Yatış bilgileri
 - ✓ Serviste yatış süresi
 - ✓ Yoğun bakıma yatış
 - ✓ Yoğun bakımda yatış süresi
 - ✓ Mekanik ventilasyon durumu
- Mortalite
- Morbidite
 - ✓ Komplikasyon
 - ✓ Nörolojik defisit

3.5. Araştırmanın İnsan Gücü ve Bütçesi

Çalışma tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak toplanmış, verilerin analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir. Çalışmada

oluşan kırtasiye giderleri ise tez sahibi araştırma görevlisi tarafından karşılanmıştır.

3.6. Etik Konular ve İzinler

Çalışmanın yapılabilmesi için Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul izni alınmıştır. (Tarih: 06/01/2021, No: 20.478.486).

Çalışma verileri sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS 21.0 paket programında gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler gibi merkez ve yaygınlık ölçütleri ile gösterilmiştir. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile istatistiksel olarak ve histogram ile görsel olarak değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan sürekli sayısal değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında independent samples t test, normal dağılıma uymayan parametrelerin ikili gruplarda karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak, p değerinin 0.05'in altında olması sınır kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 2. Vakaların yaş, cinsiyet, kronik hastalık ve ilaç kullanma durumlarının dağılımı

Özellik	Sayı	Yüzde*
Cinsiyet		
Erkek	25	55,6
Kadın	20	44,4
Yaş		
< 60	26	57,8
≥ 60	19	42,2
Ort.±SS= 55±16,5 Ortanca= 56 Min.-max.= 24-95		
Kronik hastalık		
Yok	21	46,7
Var**	24	53,3
HT	11	24,4
DM	7	15,6
Kalp Damar hast.	6	13,3
Kanser	4	8,9
Tekrarlayan SSS enf.	4	8,9
Diğer***	4	8,9
İlaç		
Kullanıyor	11	24,4
Kullanmıyor	34	75,6
Toplam	45	100,0

*Sütun yüzdesi alınmıştır

**Bir kişide birden fazla hastalık olabilir

***Guatr, SLE, KOAH, HIV

Araştırmaya dahil edilen vakaların %55,6'sı (25 kişi) erkek, %44,4'ü (20 kişi) kadındır. Vakaların %57,8'i (26 kişi) 60 yaş ve üzerinde iken, %42,2'si (19 kişi) 60 yaş altındadır. Yaş ortalaması 55±16,5, ortanca 56, en düşük yaş 24, en yüksek yaş 95'tir. Vakaların %53,3'ünde (24 kişi) kronik hastalık varken, %24,4'ü (11 kişi) ilaç kullanmaktadır. En sık görülen kronik hastalıklar hipertansiyon (11 kişi), diabetes mellitus (7 kişi) ve kalp damar hastalıklarıdır (6 kişi).

Tablo 3. Vakaların hastaneye başvuru zamanlarının mevsimsel dağılımı

	Sayı	Yüzde*
Mevsim		
İlkbahar	4	8,9
Yaz	15	33,3
Sonbahar	13	28,9
Kış	13	28,9
Toplam	45	100,0

*Sütun yüzdesi alınmıştır

Araştırmaya dahil edilen vakaların %8,9'u (4 kişi) ilkbahar mevsiminde, %33,3'ü (15 kişi) yaz mevsiminde, %28,9'u (13 kişi) sonbahar mevsiminde, %28,9'u (13 kişi) kış mevsiminde hastaneye başvurmuştur.

Tablo 4. Vakaların hastaneye başvuruındaki şikayetlerinin dağılımı

	Sayı	Yüzde*
Şikayetler		
Ateş		
Var	20	44,4
Yok	25	55,6
Baş ağrısı		
Var	17	37,8
Yok	28	62,2
Bilinç bulanıklığı		
Var	43	95,6
Yok	2	4,4
Uykuya meyil		
Var	36	80,0
Yok	9	20,0
Nöbet		
Var	11	24,4
Yok	34	75,6
Bulantı-kusma		
Var	11	24,4
Yok	34	75,6
Kulak ağrısı-rinore		
Var	3	6,7
Yok	42	93,3
Toplam	45	100,0

*Sütun yüzdesi alınmıştır

Araştırmaya dahil edilen vakaların %44,4'ünde (20 kişi) ateş, %37,8'inde (17 kişi) baş ağrısı, %95,6'sında (43 kişi) bilinç bulanıklığı, %80'inde (36 kişi) uykuya meyil, %24,4'ünde (11 kişi) nöbet, %24,4'ünde (11 kişi) bulantı kusma, %6,7'sinde (3 kişi) kulak ağrısı-rinore şikayetleri tespit edilmiştir.

Tablo 5. Vakaların geçmiş hikayesinin dağılımı

Geçmiş	Sayı	Yüzde*
Travma		
Var	2	4,4
Yok	43	95,6
Geçirilmiş ÜSYE		
Var	4	8,9
Yok	41	91,1
Komplike edici hastalık		
Var	14	31,1
Yok	31	68,9
Aşı		
Var	-	-
Yok	45	100,0
Kraniyal operasyon		
Var	-	-
Yok	45	100,0
Toplam	45	100,0

*Sütun yüzdesi alınmıştır

Araştırmaya dahil edilen vakaların %4,4'ünde (2 kişi) travma öyküsü, %8,9'unda (4 kişi) geçirilmiş ÜSYE, %31,1'inde (14 kişi) komplike edici hastalık öyküsü mevcuttur. Vakaların hiçbirinde aşı ve kraniyal operasyon öyküsü yoktur.

Tablo 6. Vakaların laboratuvar bulgularının dağılımı

	Sayı	Yüzde*
WBC		
Düşük(<4.500)	3	6,7
Normal (4.500-11.000)	23	51,1
Yüksek (>11.000)	19	42,2
Ort.±SS= 11669±5301 Ortanca= 10770 Min.-max.= 3100-26000		
PMN yüzdesi		
Düşük (<50)	3	6,7
Normal (50-70)	10	22,2
Yüksek (>70)	32	71,1
Ort.±SS= 84±70,9 Ortanca= 75,9 Min.-max.= 9,3-534		
Lenfosit yüzdesi		
Düşük (<20)	30	66,7
Normal (20-44)	14	31,1
Yüksek (>44)	1	2,2
Ort.±SS= 16,7±10,6 Ortanca= 16 Min.-max.= 2,7-54		
PMN/lenfosit oranı		
Normal (0-3,13)	12	26,7
Yüksek (>3,13)	33	73,3
Ort.±SS= 9±8,5 Ortanca= 5,2 Min.-max.= 1,3-34		
CRP		
Normal (0-0,5)	11	24,4
Yüksek (>0,5)	34	75,6
Ort.±SS= 6,1±8,3 Ortanca= 1,4 Min.-max.= 0,1-38,4		
Eş zamanlı kan şekeri		
≤200	36	80,0
>200	9	20,0
Ort.±SS= 164,8±94,1 Ortanca= 126 Min.-max.= 82-460		
Toplam	45	100,0

*Sütun yüzdesi alınmıştır

Araştırmaya dahil edilen vakaların %6,7'si (3 kişi) düşük, %51,1'i (23 kişi) normal, %42,2'si (19 kişi) yüksek WBC değerine sahiptir. Vakaların %6,7'si (3 kişi) düşük, %22,2'si (10 kişi) normal, %71,1'i (32 kişi) yüksek PMN yüzdesine sahiptir. Vakaların %66,7'si (30 kişi) düşük, %31,1'i (14 kişi) normal, %2,2'si (1 kişi) yüksek lenfosit yüzdesine sahiptir. Vakaların %73,3'ünde (33 kişi) PMN/Lenfosit oranı yüksek saptanırken, 75,6'sında (34 kişi) CRP değeri yüksek saptanmıştır. Vakaların %20'sinin (9 kişi) kan şekeri düzeyi 200'ün üzerindedir.

Tablo 7. Vakaların BOS bulgularının dağılımı

	Sayı	Yüzde*
BOS pandy		
Negatif	34	75,6
+	3	6,7
++	3	6,7
+++	5	11,1
BOS lökosit		
Var	8	17,8
Yok	37	82,2
BOS eritrosit		
Var	16	35,6
Yok	29	64,4
BOS protein		
Düşük (<15)	-	-
Normal (15-45)	4	8,9
Yüksek (>45)	41	91,1
Ort.±SS= 174,5±212,3 Ortanca= 81 Min.-max.= 17,9-763		
BOS glukoz		
Düşük (<40)	9	20,0
Normal (40-70)	15	33,3
Yüksek (>70)	21	46,7
Ort.±SS= 70,8±38,3 Ortanca= 69 Min.-max.= 0-181		
BOS klor		
Düşük (<118)	6	13,3
Normal (118-132)	37	82,2
Yüksek (>132)	2	4,4
Ort.±SS= 124,1±7,5 Ortanca= 125 Min.-max.= 102-149		
Toplam	45	100,0

*Sütun yüzdesi alınmıştır

Araştırmaya dahil edilen vakaların %24,4'ünün (11 kişi) BOS pandy testi pozitifdir. Vakaların %17,8'inde (8 kişi) BOS'ta lökosit saptanırken, %35,6'sında (16 kişi) eritrosit saptanmıştır. Vakaların %8,9'u (4 kişi) normal, %91,1'i (41 kişi) yüksek BOS protein düzeyine sahiptir. Vakaların %20'si (9 kişi) düşük, %33,3'ü (15 kişi) normal, %46,7'si (21 kişi) yüksek BOS glukoz düzeyine sahiptir. Vakaların %13,3'ü (6 kişi) düşük, %82,2'si (37 kişi) normal, %4,4'ü (2 kişi) yüksek BOS klor düzeyine sahiptir.

Tablo 8. Vakaların BOS kültür ve BOS PCR dağılımları

	Sayı	Yüzde*
BOS kültür		
Üreme var	5	11,1
Üreme yok	40	88,9
BOS PCR		
Üreme var	9	20,0
Üreme yok	36	80,0
BOS PCR etken		
Üreme yok	36	80,0
HSV	2	4,5
HHV-6	1	2,2
S.pneomania	4	8,9
Meningokok	2	4,5
Toplam	45	100,0

*Sütun yüzdesi alınmıştır

Araştırmaya dahil edilen vakaların %11,1'inin (5 kişi) BOS kültüründe üreme saptanırken, %20'sinde (9 kişi) BOS PCR'ında üreme saptanmıştır. Vakaların %4,5'inde (2 kişi) HSV, %2,2'sinde (1 kişi) HHV-6, %8,9'unda (4 kişi) S.pneomania, %4,5'inde (2 kişi) Meningokok üremiştir.

Tablo 9. Vakaların kraniyal görüntüleme sonuç dağılımları

	Sayı	Yüzde*
Kraniyal BT		
Bulgu yok	34	75,6
Bulgu var	11	24,4
Kraniyal MRG		
Bulgu yok	33	73,3
Bulgu var	12	26,7
Toplam	45	100,0

*Sütun yüzdesi alınmıştır

Araştırmaya dahil edilen vakaların %24,4'ünde (11 kişi) Kraniyal BT bulgusu varken, %26,7'sinde (12 kişi) Kraniyal MRG bulgusu mevcuttur.

Tablo 10. Vakaların muayene bulgularının dağılımları

	Sayı	Yüzde*
Ense sertliği		
Var	12	26,7
Yok	33	73,3
Kerning-Brudzenski		
Var	11	24,4
Yok	34	75,6
Lateralizasyon bulgusu		
Var	10	22,2
Yok	35	77,8
Glaskow koma skoru		
<8	7	15,6
<14	26	57,8
Ort.±SS= 11,5±3,5 Ortanca= 13 Min.-max.= 3-15		
Toplam	45	100,0

*Sütun yüzdesi alınmıştır

Araştırmaya dahil edilen vakaların %26,7'sinde (12 kişi) ense sertliği, %24,4'ünde (11 kişi) Kerning-Brudzenski belirtisi, %22,2'sinde (10 kişi) lateralizasyon bulgusu saptanmıştır. Vakaların başvuru ortalama Glaskow skoru 11,5±3,5 iken, ortanca değeri 13'tür. Alınan en düşük puan üç, en yüksek puan 15 olmuştur. Koma skoru sekizden düşük olanlar %15,6 (7 kişi) iken, 14'ten düşük olanlar %57,8'dir (26 kişi).

Tablo 11. Vakaların tedavi durumlarının dağılımı

	Sayı	Yüzde*
Tedavi		
Verilmemiş	6	13,3
Verilmiş**	39	86,7
Asiklovir	28	62,2
Meronem	25	55,6
Seftriakson	15	33,3
Vankomisin	9	20,0
Gansiklovir	1	2,2
Linezolid	1	2,2

*Sütun yüzdesi alınmıştır **Bir kişiye birden fazla ilaç verilmiş olabilir

Araştırmaya dahil edilen vakaların %86,7'sine (39 kişi) tedavi uygulanmıştır. Vakaların %62,2'sine (28 kişi) Asiklovir, 55,6'sına (25 kişi)

Meronem, %33,3'üne (15 kişi) Seftriakson, %20'sine (9 kişi) Vankomisin, %2,2'sine (1 kişi) Gansiklovir ve yine %2,2'sine (1 kişi) Linezolid tedavisi verilmiştir.

Tablo 12. Vakaların hastanede yatış durumlarının dağılımı

	Sayı	Yüzde*
Yatış süresi		
Ort.±SS= 15,1±9,4 Ortanca= 14 Min.-max.= 1-42		
Yoğun bakımda yatma durumu		
Var	33	73,3
Yok	12	26,7
Yoğun bakımda yatma süresi		
Ort.±SS= 10,5±15,8 Ortanca= 7 Min.-max.= 0-94		
Mekanik ventilatöre bağlanma		
Var	16	35,6
Yok	29	64,4

*Sütun yüzdesi alınmıştır

Araştırmaya dahil edilen vakaların serviste ortalama yatış süresi 15,1±9,4 gün olup, ortancası 14 gündür. Serviste en az bir gün en çok 42 gün yatan olmuştur. Vakaların %73,3'ü (33 kişi) yoğun bakımda yatmıştır. Vakaların yoğun bakımda ortalama yatma süresi 10,5±15,8 gün olup, ortancası 7 gündür. Yoğun bakımda en çok 94 gün yatan olmuştur. Yoğun bakımda ventilatöre bağlananlar vakaların %35,6'sını (16 kişi) oluşturmaktadır.

Tablo 13. Vakaların komplikasyon gelişme ve exitus durumlarının dağılımı

	Sayı	Yüzde*
Komplikasyon		
Var	20	44,4
Yok	25	55,6
Nörolojik defisit		
Var	20	44,4
Yok	25	55,6
Ölüm		
Var	12	26,7
Yok	33	73,3
Toplam	45	100,0

*Sütun yüzdesi alınmıştır

Araştırmaya dahil edilen vakaların %44,4'ünde (20 kişi) komplikasyon gelişmiş, %44,4'ünde (20 kişi) nörolojik defisit gelişmiştir. Vakaların %26,7'si (12 kişi) exitus olmuştur.

Tablo 14. Vakaların PCR sonuçlarının BOS kültür, tedavi, mortalite, komplikasyon ve YB yatış durumlarına göre dağılımı

	PCR (+)		PCR (-)		
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	p
Kültür					
Pozitif	5	100,0	0	0,0	<0,001
Negatif	4	10,0	36	90,0	
Tedavi					
Var	9	23,1	30	76,9	0,188
Yok	0	0,0	6	100,0	
Mortalite					
Var	2	16,7	10	83,3	0,114
Yok	7	21,2	26	78,8	
Komplikasyon					
Var	5	25,0	15	75,0	0,453
Yok	4	16,0	21	84,0	
Yoğun bakımda yatış					
Var	6	18,2	27	81,8	0,613
Yok	3	25,0	9	75,0	

*Satır yüzdesi alınmıştır

Araştırmaya dahil edilen vakalardan kültür pozitif olanların tamamı (5 kişi) PCR pozitifdir. Kültür negatif olanların %10'u (4 kişi) PCR pozitifken, %90'ı (36 kişi) PCR negatiftir. Kültür sonuçlarında PCR sonuçları açısından anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,001$).

Vakalardan tedavi alanların %23,1'i (9 kişi) PCR pozitifken, %76,9'u (30 kişi) PCR negatiftir. Tedavi almayanların tamamı (6 kişi) PCR negatiftir. Tedavi alma durumunda PCR sonuçları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,188$).

Vakalardan exitus olanların %16,7'si (2 kişi) PCR pozitifken, %83,3'ü (10 kişi) PCR negatiftir. Exitus olmayanların %21,2'si (7 kişi) PCR pozitifken, %78,8'i (26 kişi) PCR negatiftir. Mortalite durumunda PCR sonuçları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,144$).

Vakalardan komplikasyonu olanların %25'i (5 kişi) PCR pozitifken, %75'i (15 kişi) PCR negatiftir. Komplikasyonu olmayanların %16'sı (4 kişi) PCR pozitifken, %84'ü (21 kişi) PCR negatiftir. Komplikasyon gelişme durumunda PCR sonuçları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,453$).

Vakalardan yoğun bakımda yatanların %18,2'si (6 kişi) PCR pozitifken, %81,8'i (27 kişi) PCR negatiftir. Yoğun bakımda yatmayanların %25'i (3 kişi) PCR pozitifken, %75'i (9 kişi) PCR negatiftir. Yoğun bakımda yatma durumunda PCR sonuçları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,613$).

Tablo 15. Vakaların görüntüleme, BOS ve laboratuvar sonuçlarının PCR sonuçlarına göre dağılımı

	PCR (+)		PCR (-)		
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	p
Kraniyal BT					
Var	9	100,0	2	5,6	<0,001
Yok	0	0,0	34	94,4	
Kraniyal MRG					
Var	8	88,9	4	11,1	<0,001
Yok	1	11,1	32	88,9	
BOS pandy					
Yok	1	11,1	33	91,7	<0,001
+	2	22,2	1	2,8	
++	1	11,1	2	5,6	
+++	5	55,6	0	0,0	
BOS lokosit					
Var	7	77,8	1	2,8	<0,001
Yok	2	22,2	35	97,2	
BOS eritrosit					
Var	4	44,4	12	33,3	0,533
Yok	5	55,6	24	66,7	
	$\bar{X} \pm S$		$\bar{X} \pm S$		p
BOS glukoz	35,1 ±31,1		79,8 ±34,9		0,001
BOS protein	481,5±276,0		97,8±94,7		<0,001
BOS klor	118,8±3,6		125,5±7,7		0,001
WBC	14415,5±6629,4		10983,0±4781,9		0,082
PMN yüzdesi	74,6±32,3		86,3±77,8		0,054
Lenfosit yüzdesi	10,5±10,0		18,3±10,3		0,020
PMN/lenfosit	19,5±11,7		6,3±5,0		0,001
CRP	9,8±9,9		5,1±7,7		0,181

*Sütun yüzdesi alınmıştır

Araştırmaya dahil edilen vakalardan PCR pozitif olanların tamamı (9 kişi) BT pozitifdir. PCR negatif olanların %5,6'sı (2 kişi) BT pozitifken, %94,4'ü (34 kişi) BT negatiftir. PCR sonuçlarında kraniyal BT sonuçları açısından anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p<0,001).

Vakalardan PCR pozitif olanların %88,9'u (8 kişi) MRG pozitifken, %11,1'i (1 kişi) MRG negatiftir. PCR negatif olanların %11,1'i (4 kişi) MRG pozitifken, %88,9'u (32 kişi) MRG negatiftir. PCR sonuçlarında kraniyal MRG sonuçları açısından anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,001$).

Vakalardan PCR pozitif olanların %11,1'i (1 kişi) BOS pandy negatif, %22,2'si (2 kişi) bir pozitif, %11,1'i (1 kişi) iki pozitif, %55,6'sı (5 kişi) üç pozitifdir. PCR negatif olanların %91,7'si (33 kişi) BOS pandy negatif, %2,8'i (1 kişi) bir pozitif, %5,6'sı (2 kişi) iki pozitifdir. PCR sonuçlarında BOS pandy sonuçları açısından anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,001$).

PCR pozitif vakaların %77,8'inde (7 kişi) BOS'ta lokosit varken, %22,2'sinde (2 kişi) yoktur. PCR negatif vakaların %2,8'inde (1 kişi) BOS'ta lokosit varken, %97,2'sinde (35 kişi) yoktur. PCR sonuçlarında BOS'ta lokosit varlığı açısından anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,001$).

PCR pozitif vakaların %44,4'ünde (4 kişi) BOS'ta eritrosit varken, %55,6'sında (5 kişi) yoktur. PCR negatif vakaların %33,3'ünde (12 kişi) BOS'ta eritrosit varken, %66,7'sinde (24 kişi) yoktur. PCR sonuçlarında BOS'ta eritrosit varlığı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,533$).

Araştırmaya dahil edilen vakalardan PCR pozitif olanların BOS glukoz ortalaması $35,1 \pm 31,1$ iken, PCR negatif olanların $79,8 \pm 34,9$ 'dur. PCR negatif vakaların pozitiflere göre BOS glukoz ortalamasının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$).

PCR pozitif vakaların BOS protein ortalaması $481,5 \pm 276,0$ iken, PCR negatif olanların $97,8 \pm 94,7$ 'dir. PCR pozitif vakaların negatiflere göre BOS protein ortalamasının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

PCR pozitif vakaların BOS klor ortalaması $118,8 \pm 3,6$ iken, PCR negatif olanların $125,5 \pm 7,7$ 'dir. PCR negatif vakaların pozitiflere göre BOS klor ortalamasının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$).

PCR pozitif vakaların WBC ortalaması $14415,5 \pm 6629,4$ iken, PCR negatif olanların $10983,0 \pm 4781,9$ 'dur. PCR pozitif ve negatif vakalar arasında

WBC ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (p=0,082).

PCR pozitif vakaların PMN yüzdesi ortalaması $74,6 \pm 32,3$ iken, PCR negatif olanların $86,3 \pm 77,8$ 'dir. PCR pozitif ve negatif vakalar arasında PMN yüzde ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (p=0,054).

PCR pozitif vakaların lenfosit yüzdesi ortalaması $10,5 \pm 10,0$ iken, PCR negatif olanların $18,3 \pm 10,3$ 'dür. PCR negatif vakaların pozitiflere göre lenfosit yüzdesi ortalamasının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,020).

PCR pozitif vakaların PMN/lenfosit ortalaması $19,5 \pm 11,7$ iken, PCR negatif olanların $6,3 \pm 5,0$ 'dır. PCR pozitif vakaların negatiflere göre PMN/lenfosit ortalamasının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001).

PCR pozitif vakaların CRP ortalaması $9,8 \pm 9,9$ iken, PCR negatif olanların $5,1 \pm 7,7$ 'dir. PCR pozitif ve negatif vakalar arasında CRP ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (p=0,181).

Tablo 16. Vakaların tedavi durumlarının mortalite, komplikasyon ve YB yatış durumlarına göre dağılımı

	Tedavi var		Tedavi yok		
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	p
Mortalite					
Var	10	83,3	2	16,7	0,692
Yok	29	87,9	4	12,1	
Komplikasyon					
Var	17	85,0	3	15,0	0,769
Yok	22	88,0	3	12,0	
Yoğun bakımda yatış					
Var	29	87,9	4	12,1	0,692
Yok	10	83,3	2	16,7	

*Satır yüzdesi alınmıştır

Vakalardan exitus olanların %83,3'ü (10 kişi) tedavi almışken, %16,7'si (2 kişi) almamıştır. Exitus olmayanların %87,9'u (29 kişi) tedavi almışken, %12,1'i (4 kişi) almamıştır. Mortalite ile tedavi alma durumu açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,144).

Vakalardan komplikasyonu olanların %85'i (17 kişi) tedavi almışken, %15'i (3 kişi) almamıştır. Komplikasyonu olmayanların %88'i (22 kişi) tedavi almışken, %12'si (3 kişi) almamıştır. Komplikasyon ile tedavi alma durumu açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,769).

Vakalardan yoğun bakımda yatanların %87,9 (29 kişi) tedavi almışken, %12,1 (4 kişi) almamıştır. Yoğun bakımda yatmayanların %83,3'ü (10 kişi) tedavi almışken, %16,7'si (2 kişi) almamıştır. Yoğun bakımda yatma ile tedavi alma açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,613).

Tablo 17. PCR ile etkeni saptanmış vakaların BOS bulguları ve klinik sonuçlarının dağılımı

	PCR ile tespit edilen etkenler					
	Bakteri		HSV		HHV-6	
BOS bulguları	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*
BOS protein						
Düşük (<15)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Normal (15-45)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Yüksek (>45)	6	100,0	2	100,0	1	100,0
BOS glukoz						
Düşük (<40)	4	66,6	0	0,0	1	100,0
Normal (40-70)	1	16,7	1	50,0	0	0,0
Yüksek (>70)	1	16,7	1	50,0	0	0,0
BOS lökosit						
Var	6	100,0	0	0,0	1	100,0
Yok	0	0	2	100,0	0	0,0
Mortalite						
Var	2	33,3	0	0,0	0	0,0
Yok	4	66,7	2	100,0	1	100,0
Nörolojik defisit						
Var	2	33,3	2	100,0	0	0,0
Yok	4	66,7	0	0,0	1	100,0

*Sütun yüzdesi alınmıştır

PCR ile tanı konan bakteriyel vakaların tamamının (6 kişi) BOS protein seviyesi yüksek, %66,6'sının (4 kişi) BOS glukoza düşüktür ve tamamında (6 kişi) BOS'ta lökosit saptanmıştır. HSV vakalarının tamamının (2 kişi) BOS protein seviyesi yüksek, %50'sinin (1 kişi) BOS glukoza yüksek ve tamamında (2 kişi) BOS'ta lökosit saptanmamıştır. HHV-6 tanılı vakanın, BOS proteini yüksek, BOS glukoza düşüktür ve BOS'ta lökosit mevcuttur.

Bakteriyel etkenlerin %33,3'ü (2 kişi) exitus olurken, %33,3'ünde (2 kişi) nörolojik defisit gelişmiştir. HSV vakalarının tamamında (2 kişi) nörolojik defisit gelişirken, hiçbirinde exitus gözlenmemiştir. HHV-6 vakasında ise ölüm ve nörolojik defisit görülmemiştir.



5. TARTIŞMA

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları hızlı ilerleyen, sıklıkla komplikasyonlara, nörolojik defisitlere ve ölümlere neden olabilen hastalıklardır ve bu hastalıklarda hızlı tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır (1,2). Tanıda sıklıkla, kültüre göre hızlı sonuç alınabilmesi, canlı patojen gerektirmemesi ve duyarlılığının yüksek olması gibi avantajları nedeniyle kültürle birlikte “Multiplex real-time PCR” yöntemi kullanılmaktadır (91). Bu gerekçelerle Manisa’da Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde acil servise SSS enfeksiyonu şüphesi ile başvuran yetişkin hastaların başvuru şikayetleri, cinsiyete göre dağılımı, fizik muayene ve laboratuvar bulgularına ilave BOS incelemesi yapılmıştır ve kültürle birlikte “Multiplex real-time PCR” yöntemi de kullanılarak viral ve bakteriyel etkenler belirlenmiştir. Vakaların PCR sonuçları diğer laboratuvar sonuçları ve klinikleriyle birlikte değerlendirilmiştir. Ayrıca verilen tedavinin klinik sonuçlara etkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda verileri tam, 18 yaş üstü, SSS enfeksiyonu şüphesi olan toplam 45 kişi dahil edilmiştir. Başvuranların %55,6’sının erkeklerden oluştuğu ve yaş ortancasının 56 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca vakaların %57,8’i 60 yaş ve üzerindedir. Hollanda’da tek merkezli 16 yaş üzeri vakaların dahil edildiği prospektif bir çalışmada SSS enfeksiyonu şüphesi olanların ortalama yaşının 50 olduğu, vakaların %50’sinin erkek olduğu tespit edilmiştir (92). İngiltere’de yapılan bir çalışmada SSS sistemi enfeksiyonu şüphesi olan 52 hastanın ortalama yaşının 39 olduğu, %58’inin erkek olduğu tespit edilmiştir (93). ABD’de 301 menenjit şüphesi olan hastanın incelendiği çalışmada yaş ortancasının 40 olduğu, %16’sının 60 yaş ve üzeri olduğu ve %55’inin kadın olduğu bildirilmiştir (39). Literatürde cinsiyet ve yaş dağılımında farklılıklar gözlenmektedir. Bunun nedeni olarak çalışmaların yapıldığı ülkenin, kentin sosyodemografik yapısındaki farklılıklar gösterilebilir. Ayrıca her ülkedeki aşılama durumu, farklılık gösterebilmektedir ve etkenlerin farklı yaş gruplarını etkilediği de göz önünde bulundurulduğunda hastalığın epidemiyolojik durumunun da etkilendiği düşünülebilir.

Çalışmamızda hastalara şikayetleri sorulduğunda %95,6'sında bilinç bulanıklığı, %44,4'ünde ateş, %37,8'inde baş ağrısı, %24,4'ünde nöbet, %24,4'ünde bulantı kusma olduğunu ifade etmiştir. Vietnam'da 2012 yılında 352 vakanın dahil edildiği çalışmada hastaların %96,9'unda ateş, %96,2'sinde baş ağrısı, %14'ünde nöbet tespit edilmiştir (94). 2013 yılında yapılan bir başka çalışmada hastaların %89'unda ateş, %64'ünde baş ağrısı, %60'ında kusma, %42'sinde bilinç bulanıklığı, %18'inde nöbet olduğu gösterilmiştir (95). ABD'de 2014 yılında yapılan bir başka çalışmada ise %85,7'sinde baş ağrısı, %39,1'inde ateş, %18,8'inde bilinç bulanıklığı, %13,'inde kusma bulunmuştur (96). Literatürle karşılaştırıldığında çalışmamızda bilinç bulanıklığı ve nöbet gibi bulguların daha yüksek yüzdeyle görüldüğü, ateş, baş ağrısı gibi bulguların ise daha az sıklıkla görüldüğü anlaşılmıştır. Ayrıca literatürde sık görülen belirtilerin yüzdelerinin çalışmadan çalışmaya değiştiği gözlenmiştir. Bu durum SSS enfeksiyonunun alt tiplerinin (menenjit, ensefalit, beyin apsesi vs.) farklı bulgularla seyredebilmesi ve bu alt tiplerin çalışmalardaki dağılım yüzdelerinin farklı olabileceğinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda hastalara yapılan muayene sonucunda Glaskow Koma Skoru sekizden düşük olanlar vakaların %15,6'sını, 14'ten düşük olanlar ise %57,8'ini oluşturmaktadır ve ortalama skor $11,5 \pm 3,5$ 'tir. Avrupa'da yapılan bir çalışmada menenjitli vakaların %69'u 14'ün altı, %14'ü sekizin altında Glaskow Koma Skoru'na sahiptir (36). Fransa'da yapılan bir çalışmada bakteriyel menenjitli vakaların Glaskow Koma Skoru ortalaması 13 ± 2 bulunmuştur (97). Çalışmamızdaki bulgular literatürle benzer bulunmuştur. Çalışmamızda bilinç bulanıklığı şikayeti olanların sayısının Glaskow Koma Skoru 14'ten düşük olanların sayısına göre yüksek olmasının nedeni bilinç bulanıklığı durumunun kişilerin beyanına göre belirlenmiş olmasıdır.

Çalışmamızda olguların WBC ortanca değeri 10.770, nötrofil yüzdesi ortanca değeri 76, lenfosit yüzdesi ortanca değeri 16 olarak tespit edilmiştir. Nepal'de iki yıllık prospektif bir çalışmada bu değerler sırasıyla 10.700, 80 ve 19,5 olarak belirlenmiştir (95). Görüldüğü gibi WBC sayısında hafif bir artış, lenfosit yüzdesinde azalma nötrofil yüzdesinde ise artış olması literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda vakaların BOS glukoz değeri ortancası 69 iken, BOS protein ortancası 81'dir. ABD'de 2006-2009 yıllarını kapsayan 230 kişinin dahil edildiği bir araştırmada BOS glukoz ortancası 61 bulunmuşken BOS protein ortancası ise 42 bulunmuştur (96). Yapılan bir başka çalışmada ise BOS glukoz ortanca değeri 53, BOS protein ortanca değeri ise 90 olarak tespit edilmiştir (95). BOS protein ve BOS glukoz değerleri farklı SSS enfeksiyonlarında, aynı tip enfeksiyonun farklı etkenleri arasında dahi değişiklik gösterebilmektedir. Bu açıdan çalışmalardaki enfeksiyona neden olan etkenlerin dağılımı bu laboratuvar ve BOS bulgularını etkileyebilmekte ve farklı sonuçlara neden olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda vakaların %24,4'ünde Kraniyal BT bulgusu saptanmıştır. SSS enfeksiyonu şüphesi olan 301 yetişkinin LP öncesi BT çekimini inceleyen bir araştırmada, olguların %24'ünde kraniyal BT bulgusu tespit edilmiştir. Çalışmamız literatürle uyumlu bulgulara sahiptir. Ayrıca PCR pozitif vakaların tamamında BT bulgusu görülürken, PCR negatif vakaların %5,6'sında BT bulgusu görülmüştür. Çalışmamızda PCR negatif vakalarda da BT pozitifliği görülmesi, SSS enfeksiyonlarından olan beyin apsesi gibi kafa içi lezyonu olan ve KİBAS'ı mevcut olan hastalara LP'den önce BT ile tanı konulacağı düşünülerek LP'nin geciktirilmesi veya yapılmamasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda SSS enfeksiyonu şüphesi olan vakaların %11,1'inin BOS kültüründe üreme saptanırken, %20'sinin BOS PCR'ında üreme saptanmıştır. Ayrıca kültürle saptanan tüm vakalar PCR ile tespit edilmiştir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada vakaların etkenlerinin %4'ünün kültür, %6'sının PCR ile saptandığı bildirilmiştir (93). Yapılan bir başka çalışmada vakaların %28,7'sinin tanısı PCR ile konulurken, %2,8'inin tanısı kültürle konulmuştur (95). Türkiye'de yapılan bir çalışmada vakaların %10'una PCR ile, %3'üne kültür ile tanı konmuştur. Kültür pozitif saptanan olduların tamamı PCR ile de saptanmıştır (98). Yapılan prospektif bir çalışmada da kültürle olguların sadece %3'ünde etken ortaya konulabilmiştir (96). Çalışmamızda olduğu gibi literatürde de SSS enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda PCR'a göre kültür ile tanı koyma yüzdesi oldukça düşüktür. Bunun nedenleri arasında

bakterilerin yanında özellikle bazı virüsleri saptamada PCR'ın daha üstün olması ve önerilen tanı yöntemi olması (99), başvuruda gecikme ve kültür alınmasından önce antibiyotik tedaviye başlanması gibi durumlar olduğu düşünülebilir. Ayrıca kültür pozitif PCR negatif vaka bulunmaması literatürle uyumlu bulunmuştur (100,101).

Çalışmamızda vakaların %86,7'sine tedavi uygulanmış, %26,7'si exitus olmuştur. 2012-2015 yılları arasında yapılan bir çalışmada antiviral ve antibakteriyal tedavi verilenlerin yüzdesi %66 olarak belirlenirken, exitus olanlar %10 olarak belirlenmiştir (92). 2010 yılında yapılan bir başka çalışmada ise bu oran %74 olarak tespit edilmiştir (102). Türkiye'de gerçekleştirilmiş olan araştırmalarda akut bakteriyel menenjitlerde mortalite %10-30 arasında değişmektedir (103–105). SSS enfeksiyonlarında tanının erken konulup tedaviye gecikmeden başlanması son derece önem taşımaktadır. Bu bağlamda özellikle bazı virüs enfeksiyonlarına duyarlı olması nedeniyle PCR gibi tanı yöntemleriyle aynı gün içinde sonuç alıp tedaviye başlanması tanı koymada başarıyı artırmıştır (5,99). Çalışmamızda ve literatürde görüldüğü üzere tanıdaki gelişmelere, son yıllarda geliştirilen aşılar ve tedavi protokollerine rağmen fatalite ve mortalite yüksek düzeyde seyretmektedir.

Çalışmamızda PCR pozitif ve negatif vakaların bazı laboratuvar ve BOS analizleri karşılaştırılmıştır. Biyokimyasal açıdan incelendiğinde PCR pozitif vakaların kan lenfosit düzeyi ortalaması (lenfosit%: 10,5) PCR negatiflere göre (lenfosit%: 18,3) anlamlı derecede düşük bulunmuştur. PCR pozitif vakaların %77,8'inde BOS'ta lokosit varken, PCR negatif vakaların %2,8'inde BOS'ta lokosit bulunmuştur. PCR pozitif vakalarda BOS'ta lökosit olma durumu anlamlı derecede daha yüksektir. PCR pozitif vakaların glukoz ortalaması PCR negatiflere göre anlamlı derecede düşüktür (Sırasıyla 35,1-79,8). Ayrıca PCR pozitiflerin ortalaması düşük BOS glukoz seviyesinde (BOS glukoz <40), PCR negatiflerin ortalaması yüksek BOS glukoz seviyesindedir (BOS glukoz >70). BOS proteini açısından değerlendirildiğinde PCR pozitiflerin protein düzeyi negatiflere göre anlamlı derecede yüksektir. Laos'ta 2003-2011 yılları arasında SSS enfeksiyonu şüphesi olan 1065 kişinin dahil edildiği bir çalışmada 450 kişinin etkeni belirlenmiştir. Etkeni belirli olanların %59,5'inde,

etkeni belli olmayanların ise %46,9'unda BOS'ta yüksek lenfosit düzeyi görülmüştür. BOS'ta yüksek protein görölme durumu etkeni belli olanlarda %66,9 iken, olmayanlarda %59,8'dir. Ayrıca düşük BOS glukozu etkeni belli olanlarda %32,8 iken olmayanlarda %26,5 olarak gözlenmiştir. Bu çalışmada etkeni belli olan grupta lenfosit yüksekliği, düşük BOS glukozu ve yüksek BOS proteini daha fazla tespit edilmiştir (106). SSS şüphesi olan vakaları BOS'ta pleositoz görölüp görölmemesine göre ayıran çalışmada pleositoz olan grupta glukoz düzeyi ortalaması diğer gruba göre düşük iken, protein düzeyi ortalaması diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (96). SSS enfeksiyonu şüphesi olan vakaları PCR ile viral etkenleri belirleyerek inceleyen bir çalışmada BOS'ta lökosit düzeyi normal olmama durumu ve protein düzeyi yüksek olma durumu PCR pozitiflerde anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (107). Çok merkezli 151 kişinin dahil edildiği prospektif bir çalışmada olgular bakteriyel ve bakteriyel olmayan olarak ayrılarak incelenmiş ve bakteriyel grupta BOS protein düzeyi ve lökosit düzeyinin diğer gruba göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (108). Çalışmamızdaki bulgular literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda PCR ile dokuz vakaya tanı konulmuştur. Bunlardan altı tanesi bakteriyel etken, iki tanesi HSV, bir tanesi HHV-6'dır. PCR ile tanı konan bakteriyel vakaların tamamının BOS protein seviyesi yüksek, %66,6'sının BOS glukozu düşüktür ve tamamında BOS'ta lökosit saptanmıştır. HSV vakalarının tamamının BOS protein seviyesi yüksek, %50'sinin BOS glukozu yüksek ve tamamında BOS'ta lökosit saptanmamıştır. HHV-6 tanılı vakanın, BOS proteini yüksek, BOS glukozu düşüktür ve BOS'ta lökosit mevcuttur. Türkiye'de 100 SSS enfeksiyonu şüphesi olan olgunun dahil edildiği bir çalışmada PCR ile 10 etken belirlenmiş, bunlardan üç tanesi bakteri, iki tanesi HSV, dört tanesi HHV-6, bir tanesi enterovirüstdür. Bakteriyel etkenlerin %66,6'sı yüksek BOS proteinine, tamamı yüksek BOS glukozuna, tamamı yüksek lökosit seviyesine sahiptir. HSV'li vakaların %50'si yüksek BOS proteinine, tamamı normal glukoz seviyesine sahiptir. HHV-6 tespit edilen vakaların %75'i yüksek BOS proteinine, tamamı normal glukoz seviyesine, yüksek lökosit düzeyine sahiptir (98). Çalışmamızda etkenlere göre BOS bulguları literatürle benzer bulgulara

sahiptir. Ayrıca çalışmamızda belirlenen altı bakteriyel etkenin dördü *Streptococcus pneumoniae*, ikisi *Neisseria meningitidis*'tir. Belirlenen bakteriler, menenjit olarak ortaya çıkan toplum kökenli merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının sıklıkla saptanan ajanlarıdır (109,110). Sık görülen bakteriyel etkenlerden *H. influenza* çalışmamızda saptanmadı. Bunun nedeni olarak Hib aşılı nedeniyle bu bakterinin yayılımının ve bulaşının azalmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Saptanan viral etkenlere bakıldığında çalışmamızda tüm etkenler herpes virüs ailesine ait virüslerin olduğu görülmektedir. Bu bulgu, çalışma grupları ve tespit yöntemlerindeki farklılıklara rağmen en sık görülen viral etkenler açısından çeşitli küresel ve yerel araştırmalarla uyumlu bulunmuştur (109,111,112).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı ve dolayısı ile etkeni saptanan vaka sayısı az olduğu için bazı alt grup analizleri yapılamamıştır. Çalışmanın retrospektif yapılmış olması SSS enfeksiyonlarının alt tiplerinin belirlenememesi (menenjit, ensefalit, beyin apsesi v.b.) gibi bazı bilgilerin eksik sunulmasına neden olmuştur. Ayrıca dahil edilme kriterleri ve bazı bilgileri tam olmayan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi, ortaya çıkan etkenler ve bazı sonuçlar açısından yanlılığa neden olmuş olabilir. Çalışmanın tek merkezde, bir ilde, üçüncü basamak sağlık kuruluşunda yapılması nedeniyle sonuçların temsil gücü düşüktür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bakteriyel ve viral etkenlerin belirlenmesi açısından büyük önem taşıyan moleküler testler, özellikle LP öncesi antibiyotik kullananlarda büyük yarar sağlamaktadır. Bu açıdan rutin kullanımları önemlidir. Manisa ilinde SSS enfeksiyonu etkenlerini saptamak amacıyla yapılan bu çalışmada PCR ile tespit edilen vaka sayısı tüm şüpheli vakaların beşte biri olsa da bazı önemli veriler sunmuştur. Tespit edilebilen etkenler HSV-1, HHV-6, Streptococcus pneumoniae ve Neisseria meningitidis'tir. Bu kapsamda daha fazla etkenin saptanabilmesi açısından PCR ile daha fazla etken incelenmeli ve daha fazla kaynak ayrılmalıdır. Ayrıca PCR teknolojilerindeki gelişmeler tanı koyma yüzdesini artıracaktır.

Rutin kültür izolasyon yöntemleriyle karşılaştırıldığında, nükleik asit testi, nedensel ajanın doğası hakkında erken bilgi sağlama ve böylece ampirik terapi rejimlerinin optimal kullanımını kolaylaştırma avantajına sahiptir (113). Bununla birlikte çalışmamızda her ne kadar kültür pozitif PCR negatif vaka bulunmasa da antibiyotik direncinin ortaya konulması ve çoğu bakteri ve mantar patojeninin kesin tespiti için kültür bazlı testler de gereklidir. Bu nedenle, optimize edilmiş bir tanı stratejisi için kültür ve PCR yöntemlerinin bir kombinasyonu kullanılabilir.

SSS enfeksiyonlarında tedavinin gecikmemesi için erken tanı büyük önem taşımaktadır. Bu açıdan çalışmamızda da sık görülen bulgular olan bilinç bulanıklığı, ateş, baş ağrısı, nöbet, bulantı kusma gibi belirtilerle başvuran hastalarda meningeal irritasyon bulguları açısından hızla muayene edilmeli, herhangi bir kontrendikasyon yoksa LP yapılmalı, BOS incelenmeli ve tanıya en kısa sürede ulaşıp tedavi başlanmalıdır. Bu açıdan SSS enfeksiyonları için tanı ve tedavi algoritmaları içeren, konunun uzmanları tarafından detaylı bir rehber hazırlanmalı, oluşacak gelişmeler yönünden güncellenmelidir.

Çalışmamız erişkinlerde SSS enfeksiyonlarına yönelik PCR ve kültür ile tanının belirlenip, bu tanımlarla bazı klinik bulgu, laboratuvar ve klinik sonuçlarla birlikte değerlendiren ve önemli veriler sunan bir çalışmadır. Fakat vaka sayısının az olması nedeniyle bazı analizler yapılamamış ve bazı veriler

sunulamamıştır. Ayrıca hem sayının yetersiz olması hem tek merkezli olması temsil gücünü azaltmıştır. Daha kapsamlı veriler elde etme adına temsil gücü yüksek, çok merkezli, prospektif, tüm yaş gruplarını içeren, epidemiyolojik kanıt düzeyi yüksek araştırmalar planlanmalıdır.

SSS enfeksiyonu vakalarını azaltmak için aşı önemli bir etkidir. Çalışmamızda da H.influenza gibi bazı sık görülen patojenlere rastlanılmamasının nedeninin aşı olabileceği tahmin edilmektedir. Bu açıdan aşı takvimindeki aşılarda uygulanma yüzdelerinin artırılması için çalışmaların yapılması ve aşı takviminde olmayan fakat ücretli yapılabilen bazı menenjit aşılarının da aşı takvimine dahil edilerek ücretsiz uygulanması sağlanmalıdır.



ÖZET

SSS enfeksiyonu öntanısı ile başvuranların Real-Time PCR yöntemi ile etkenlerinin değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada acil servise SSS enfeksiyonu öntanısı ile başvuran vakaların, PCR yöntemi ile viral ve bakteriyel etkenlerinin belirlenmesi, PCR sonuçlarının diğer laboratuvar sonuçları ve klinikleriyle birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma, Manisa Celal Bayar Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne 01.01.2018-01.12.2020 tarihleri arasında SSS enfeksiyonu şüphesi ile başvuran, 18 yaş üstü, gebe olmayan, dosyadaki verileri tam olan, tanı amaçlı BOS PCR yapılmış 45 hastanın dosyaları retrospektif incelenerek yapılmıştır. PCR sonuçlarının yanında, hastanın geçmiş öyküsü, şikayetleri, laboratuvar bulguları, kliniği ve klinik sonuçları elde edilmiştir.

Bulgular: Olguların %55,6'sı erkek ve yaş ortancası 56'dır. Hastaların en sık görülen belirtileri bilinç bulanıklığı, ateş ve baş ağrısıdır. Vakaların BOS glukoz değeri ortancası 69, BOS protein ortancası 81'dir. Vakaların %11,1'inin BOS kültüründe, %20'sinin BOS PCR'ında üreme saptanmış ve %24,4'ünde Kraniyal BT bulgusu vardır. Olguların %86,7'sine tedavi uygulanmış, %26,7'si exitus olmuştur. PCR pozitif vakalarda BOS'ta lökosit olma durumu, BOS protein düzeyi ve PMN/lenfosit düzeyi anlamlı derecede yüksek iken, BOS glukoz düzeyi ve lenfosit yüzdesi düşük bulunmuştur. PCR ile dokuz vakaya tanı konulmuştur. Bunlardan altı tanesi bakteriyel etken, 2 tanesi HSV, bir tanesi HHV-6'dır. Mortalite, komplikasyon, yoğun bakımda yatma durumuyla tedavi alma arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Sonuç: Acil servise SSS enfeksiyonu şüphesi ile başvuranların, PCR ile dokuzunun, kültür ile beşinin etkeni belirlenmiştir. Çalışmamızda PCR'ın kültüre göre tanı koymada üstün olduğu tespit edilmiştir. En sık görülen bakteriyel etken *S. pneumoniae*, viral etken HSV'dir. Bazı BOS ve laboratuvar bulguları tanı koyma açısından katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, SSS enfeksiyonu, PCR

SUMMARY

Evaluation of the agents with Real-Time PCR method in patients presenting with a preliminary diagnosis of CNS infection

Aim: In this study, it was aimed to determine the viral and bacterial agents by PCR method and to evaluate the PCR results together with other laboratory results and clinics of the cases who applied to the emergency department with the preliminary diagnosis of CNS infection.

Methods: The study was conducted by retrospectively examining the files of 45 patients who were over the age of 18, non-pregnant, had full data in the file, had CSF PCR for diagnostic purposes and applied to the Emergency Service of Manisa Celal Bayar Medical Faculty Hospital between 01.01.2018 and 01.12.2020 with the suspicion of CNS infection. In addition to the PCR results, the patient's history, complaints, laboratory findings, clinic and clinical results were obtained.

Results: Of the cases, 55.6% were male and the median age was 56. The most common symptoms of patients were confusion, fever and headache. The median of CSF glucose value of the cases was 69, and the median of CSF protein was 81. In 11.1% of the cases, growth was detected in CSF culture, 20% in CSF PCR, and 24.4% had cranial CT findings. Treatment was applied to 86.7% of the cases, and 26.7% of them died. In PCR positive cases, the presence of leukocytes in CSF, CSF protein level and PMN/lymphocyte levels were significantly higher, while CSF glucose level and lymphocyte percentage were found to be low. Nine cases were diagnosed by PCR. Six of them were bacterial agents, two were HSV, and one was HHV-6. There was no significant difference between mortality, complications, hospitalization in the intensive care unit and receiving treatment.

Conclusion: The causative agent was determined by PCR in nine and culture in five of those admitted to the emergency department with the suspicion of CNS infection. In our study, it was found that PCR was superior in diagnosing than culture. The most common bacterial agent was *S. pneumoniae* and the

viral agent was HSV. Some CSF and laboratory findings may contribute to the diagnosis.

Keywords: Emergency department, CNS infection, PCR



KAYNAKLAR

1. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. N Engl J Med 1997; 337(14):970–6.
2. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Engl J Med 1993;328(1):21–8.
3. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth ed. New York: Churchill Livingstone. 2005:1083-1126.
4. Karakartal G, Altay G, Arısoy ES, Doğanay M Menenjitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. 2002:985-1018.
5. Gültepe B, Bayram Y, Güdücüoğlu H, Çıkman A, Berktaş M. Bir üniversite hastanesinde bakteriyel ve viral menenjit etkenlerinin farklı PCR yöntemleri ile araştırılması. Abant Med J 2015; 4:125-9.
6. Archibald LK, Quisling RG (2013) Central Nervous System Infections. In: Layon A., Gabrielli A., Friedman W. (eds) Textbook of Neurointensive Care. Springer, London.
7. Soylar M, Altuğlu İ, Sertöz R, Aydın D, Akkoyun F, Zeytinoğlu A. Ege Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran santral sinir sistemi enfeksiyonu olgularında saptanan viral etkenler. Ege Tıp Dergisi 2014; 53:65-70.
8. Amin M, Ghaderpanah M, Tahereh Navidifar T. Detection of Haemophilus influenzae type b, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae and Neisseria meningitidis in CSF specimens of children suspicious of meningitis in Ahvaz, Iran. Kaohsiung J Med Sci.
9. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. Lancet Infect

Dis. 2010;10:32–42.

10. Prevention CfDCA. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2005;54:1–21.
11. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. N Engl J Med. 2009;360:244–56.
12. Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress. N Engl J Med 1992;327(12):864–72.
13. Fitch MT, van de Beek D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. Lancet Infect Dis 2007;7(3):191–200.
14. Fraser DW, Geil CC, Feldman RA. Bacterial meningitis in Bernalillo County, New Mexico: a comparison with three other American populations. Am J Epidemiol 1974;100(1):29–34.
15. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, Borrow R, Dikici B, Turgut M, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. Emerg Infect Dis 2008;14: 1089-96.
16. Dubos F, Marechal I, Danila MO, et al. Decline in pneumococcal meningitis after the introduction of the heptavalent-pneumococcal conjugate vaccine in northern France. Arch Dis Child 2007;92(11):1009–12.
17. Tunkel AR, Van de Beek D, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2009: chap 84.
18. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Emerging Infections Programs Network. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. N Engl J Med. 2011;364:2016-25.
19. Tunkel AR, Turtz AR. Post-traumatic infections of the central nervous system. In: Evans RW, ed. Neurology and Trauma. 2nd ed. New York:

Oxford University Press; 2006:628-638.

20. Tülek N, Fışgın NT. Akut bakteriyel menenjitler. Topçu-Wilke A, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:1390-1422.
21. Karadağ FY, Vahaboğlu H. Akut bakteriyel menenjit. Enfeksiyon hastalıkları. Nobel Tıp kitabevleri, 2013: 218-223.
22. Schlech WF, Ward JI, Band JD, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1978 through 1981. The National Bacterial Meningitis Surveillance Study. JAMA. 1985;253:1749-1754.
23. Takala AK, Eskola J, van Alphen L. Spectrum of invasive Haemophilus influenzae type b disease in adults. Arch Intern Med.1990;150:2573-2576.
24. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with Listeria monocytogenes. 33 years experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. Medicine (Baltimore). 1998;77:313-336.
25. Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with Listeria monocytogenes. Curr Infect Dis Rep. 2008;10:300-306.
26. Saez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. Lancet. 2003;361:2139-2148.
27. Zunt JR. Central nervous system infection during immunosuppression. Neurol Clin. 2002;2 (1):1-22.
28. Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitis and the newborn infant. Infect Dis Clin North Am. 1999;13:711-733.
29. Vahaboğlu H, Akhan S. Pseudomonas aeruginosa ve Diğer Pseudomonas Türleri. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2008:2175-2186.
30. Dündar V, Dündar D. Stafilokok Enfeksiyonları. Topçu WA, Söyletir G,

Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2008:2065-2077.

31. Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM (eds). *Infections of the Central Nervous System*, Third ed, Lippincott-Williams and Wilkins, Philadelphia. 2004:347-422.
32. Loring K. CNS infections. In: Tintinalli J, editor. *Emergency medicine: a comprehensive study guide*. New York: McGraw Hill; 2004. p. 1431–7.
33. Geiseler PJ, Nelson KE, Levin S, et al. Community-acquired purulent meningitis: a review of 1,316 cases during the antibiotic era, 1954–1976. *Rev Infect Dis* 1980; 2(5):725–45.
34. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006;354(1):44–53.
35. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing [see comment]. *Ann Intern Med* 1998;129(11):862–9.
36. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis [see comment] [erratum appears in *N Engl J Med*. 2005 Mar 3;352(9):950]. *N Engl J Med* 2004;351(18):1849–59.
37. Tyler KL, editor. *Infectious diseases of the central nervous system*. Philadelphia: FA Davis; 1993.
38. Rowland LP, editor. *Merritt's textbook of neurology*. 9th edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.
39. Hasbrun R, Abrahams J, Jekel J, et al. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001;345:24.
40. van Crevel H, Hijdra A, de Gans J. Lumbar puncture and the risk of herniation: when should we first perform CT? *J Neurol* 2002;249(2):129–

37.

41. Joffe AR. Lumbar puncture and brain herniation in acute bacterial meningitis: a review. *J Intensive Care Med* 2007;22(4):194–207.
42. Shetty AK, Desselle BC, Craver RD, et al. Fatal cerebral herniation after lumbar puncture in a patient with a normal computed tomography scan. *Pediatrics* 1999;103(6 Pt 1):1284–7.
43. Greig PR, Goroszeniuk D. Role of computed tomography before lumbar puncture: a survey of clinical practice. *Postgrad Med J* 2006;82(965):162–5.
44. Greenlee J. Approach to diagnosis of meningitis: cerebrospinal fluid evaluation. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:583.
45. Gilbert DN, Moellerng RC, Sande MA, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2003. 33rd edition. Portland (OR): Oregon Health Sciences University; 2003. p. 1–150.
46. Auburtin M et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2006;34(11):2758–65.
47. Tauber MG et al. Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure, and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1985; 151(3):528.
48. Koedel U, Scheld WM, Pfister HW. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis* 2002;2(12):721–36.
49. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347(20):1549–56.
50. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD004405.
51. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the

- management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004;39(9):1267–84.
52. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Haemophilus influenzae infections. Redbook 2006;2006(1):310–8.
 53. Specter S, Bendinelli M, Friedman H, et al. Neuropathogenic viruses and immunity. New York: Plenum; 1992.
 54. Nowak DA, Boehmer R, Fuchs HH. A retrospective clinical, laboratory and outcome analysis in 43 cases of acute aseptic meningitis. Eur J Neurol 2003; 10(3):271–80.
 55. Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT, et al. Encephalitis and aseptic meningitis, Olmsted County, Minnesota, 1950–1981: I. Epidemiology. Ann Neurol 1984; 16(3):283–94.
 56. Günaydın M. Enteroviruslar. Ustaçelebi Ş (editör). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji GüneşKitabevi; 1999. s. 901-12.
 57. Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus surveillance-United States, 1997-1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2000;49:913-916.
 58. Gnann JW Jr. Meningitis and encephalitis caused by mumps virus. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, eds. Infections of the Central Nervous System. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:231-241.
 59. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Multistate outbreak of mumps-United States, January 1-May 2, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006;55:1-5.
 60. Corey L, Spear PG. Infections with herpes simplex viruses (2). N Engl J Med. 1986;314:749-757.
 61. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, et al. Neuroinvasion and persistence of human herpesvirus 6 in children. J Infect Dis.1994;170:1586-1589.
 62. Cassady RA, Whitley RJ. Pathogenesis and pathophysiology of viral

- infections of the central nervous system. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durak DT, eds. *Infections of the Central Nervous System*, 2nd edn, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997; pp. 7-22.
63. Chadwick DR, Lever AM. The impact of new diagnostic methodologies in the management of meningitis in adults at a teaching hospital. *QJM* 2002; 95: 663-70.
 64. Rotbart HA, Brennan PJ, Fife KH ve ark. Enterovirus meningitis in adults. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 896-8.
 65. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 2004; 11: A57-64.
 66. Negrini B, Kelleher KJ, Wald ER. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics*. 2000;105: 316-319.
 67. Steiner I, Benninger F. Update on herpes virus infections of the nervous system. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013; 13(12):414.
 68. Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults – Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect*. 2012; 64(4):347–73.
 69. Johnson RT. Acute encephalitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1996; 23(2):219–24.
 70. Murthy SNK, Faden HS, Cohen ME, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics*. 2002; 110(2 Pt 1):e21.
 71. Solomon T, Ooi MH, Beasley DW, et al. West Nile encephalitis. *BMJ* 2003; 326(7394):865–9.
 72. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10(12):835–44.
 73. Greenlee JE. Encephalitis and Postinfectious Encephalitis: Contin

- Lifelong Learn Neurol. 2012; 18:1271–89.
74. Whitley RJ, Lakeman F. Herpes Simplex Virus Infections of the Central Nervous System: Therapeutic and Diagnostic Considerations. Clin Infect Dis. 1995; 20(2):414–20.
 75. Grahn A, Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system – Prognosis, diagnostics and treatment. J Infect. 2015; 71(3):281–93.
 76. Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiparinen H, et al. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: A collaborative study from Finland. J Neurovirol. 2001; 7(5):400–8.
 77. Root RK, Sande MA, editors. Viral infections: diagnosis, treatment, and prevention. New York: Churchill Livingstone; 1993. p. 57–71.
 78. Johnson RT. The pathogenesis of acute viral encephalitis and postinfectious encephalomyelitis. J Infect Dis 1987;155(3):359–64.
 79. Whitley RJ. Herpes Simplex Encephalitis: Clinical Assessment. JAMA. 1982; 247(3):317.
 80. Hayes EB, Sejvar JJ, Zaki SR, et al. Virology, Pathology, and Clinical Manifestations of West Nile Virus Disease. Emerg Infect Dis. 2005; 11(8):1174–9.
 81. Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. The Lancet. 2002; 359(9305):507–13.
 82. Ibitoye RT, Sarkar P, Rajbhandari S. Pitfalls in the management of herpes simplex virus encephalitis. BMJ Case Rep. 2012:2012.
 83. Sili U, Kaya A, Mert A, et al. Herpes simplex virus encephalitis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol. 2014; 60(2):112– 8.
 84. Calfee DP, Wispelwey B. Brain abscess. Semin Neurol 2000;20(3):353–60.
 85. Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. Clin Infect Dis

1997;25(4):763–79.

86. Carpenter J, Stapleton S, Holliman R. Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(1): 1–11.
87. Yang SY. Brain abscess: a review of 400 cases. *J Neurosurg* 1981;55(5):794–9.
88. Wispelwey B, Scheld WM. Brain abscess. *Semin Neurol* 1992;12(3):273–8.
89. McClelland S, Hall WA. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2,111 neurosurgical procedures. *Clin Infect Dis* 2007; 45(1):55–9.
90. Somand D, Meurer W. Central Nervous System Infections. *Emerg Med Clin N Am*.2009(27):89–100.
91. Vuong J et al. Development of Real-Time PCR Methods for the Detection of Bacterial Meningitis Pathogens without DNA Extraction. *PLoS One*. 2016; 11(2):e0147765.
92. Khatib U et al. Adults with suspected central nervous system infection: A prospective study of diagnostic accuracy. *J Infect* (2016);1-9.
93. Michael BD et al. Improving the diagnosis of central nervous system infections in adults through introduction of a simple lumbar puncture pack. *Emerg Med J* 2013;30:402–405.
94. Taylor WR, Nguyen K, Nguyen D, Nguyen H, Horby P, et al. (2012) The Spectrum of Central Nervous System Infections in an Adult Referral Hospital in Hanoi, Vietnam. *PLoS ONE* 7(8): e42099.
95. Giri A, Arjyal A, Koirala S, Karkey A, Dongol S, Thapa SD, et al. Aetiologies of central nervous system infections in adults in Kathmandu, Nepal: a prospective hospital-based study. *Sci Rep*. 2013;3:2382.
96. Nakao JH et al. Jolt accentuation of headache and other clinical signs: poor predictors of meningitis in adults. *American Journal of Emergency*

Medicine. 2014 ; 32: 24-28.

97. Viallon et al. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Critical Care* 2011; 15:R136.
98. Altay-Kocak et al. Multi-assay investigation of viral etiology in pediatric central nervous system infections. *J Infect Dev Ctries* 2020; 14(6):572-579.
99. Sayiner AA. Viral merkezi sinir sistemi infeksiyonlarında tanı. *ANKEM Derg* 2005; 19(Ek 2):E130-6.
100. Chiba N et al. Rapid detection of eight causative pathogens for the diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR. *Journal of infection and chemotherapy*. 2009; 15: 92-98.
101. Sarookhani MR, Ayazi P, Alizadeh S, Foroughi F, Sahmani A, Adineh M. Comparison of 16S rDNA-PCR Amplification and Culture of Cerebrospinal Fluid for Diagnosis of Bacterial Meningitis. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2010;20(4):471-475.
102. Michael BD et al. Acute central nervous system infections in adults—a retrospective cohort study in the NHS North West region. *Q J Med* 2010; 103:749–758.
103. Pişkin N, Yalçın A, Aydemir H, Gürbüz Y, Tütüncü E, Türkyılmaz R. İkiyüzkörkdört Erişkin Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonu Olgusunun Değerlendirilmesi. *Flora*. 2005;10:119-24.
104. Çelik İ, Özden M, Kılıçoğlu A, Demirdağ K, Kılıç SS. Yüzyirmibir Menenjit Olgusunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi*. 2003;16:11-4.
105. Sünbül M ve ark. Menenjitli 130 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi*. 1999;3:303-308.
106. Dubot-Pérès A et al. Management of Central Nervous System Infections, Vientiane, Laos, 2003–2011. *Emerging Infectious Diseases*.

2019;25(5):898-910.

107. Davies NWS et al. Factors influencing PCR detection of viruses in cerebrospinal fluid of patients with suspected CNS infections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:82–87.
108. Ray P et al. Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative gram-stained smear. *American Journal of Emergency Medicine* (2007) 25, 179–184.
109. Kahraman H et al. Investigation of bacterial and viral etiology in community acquired central nervous system infections with molecular methods. *Mikrobiyol Bul* 2017; 51: 277-285.
110. Ceyhan M et al. Bacterial agents causing meningitis during 2013–2014 in Turkey: A multi-center hospital-based prospective surveillance study. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12: 2940–2945.
111. Zeytinoglu A et al. Evaluation of viral etiology in central nervous system infections from a university hospital point of view in Izmir based on seven years data. *Mikrobiyol Bul* 2017; 51: 127-135.
112. Erdem H et al. The burden and epidemiology of community-acquired central nervous system infections: a multinational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 1595–1611.
113. Ambrose HE et al. Diagnostic strategy used to establish etiologies of encephalitis in a prospective cohort of patients in England. *J Clin Microbiol* 49: 3576–3583.

EKLER

Ek-1. Olgu rapor formu

Menenjit Çalışma Grubu

Hastanın adı ve soyadı:

Tarih:

Cinsiyeti:

Yaşı:

Mevsim:

Meslek:

Ek hastalıklar:

Protokol no:

Şikayetlerinin başlangıç tarihi:

Hastaneye başvurduğu tarih:

İzlenen klinik:

Ek olarak belirtmek istediğiniz semptomlar:

Şikayetler	Var	Yok
Ateş		
Baş ağrısı		
Bilinç bulanıklığı		
Uykuya meyil		
Bulantı-kusma		
Kulak ağrısı		
Kulakta akıntı		
Aşı öyküsü		
Travma öyküsü		
Kraniyal operasyon öyküsü		
Geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü		
Komplike edici hastalık öyküsü(isim olarak belirtelim)		
Tetkikler/tarih		
Lökosit sayısı		
Nötrofil %		
Lenfosit %		
Serum CRP		
Serum prokalsitonin		
BOS direkt bakı		
BOS pandy		
BOS Gram boyama		
BOS protein		
BOS/kan glukozu		
BOS kültürü (Üreme varsa etkeni belirtin)		
BOS kültürü (Üreme varsa duyarlılığını belirtin)		
BOS PZR		
Hastane PZR		

Kan kültürü (Üreme varsa etkeni belirtin)		
Kan kültürü (Üreme varsa duyarlılığını belirtin)		
Kraniyal görüntüleme		
Hastaya verilen tedavi		
Tedavi süresi		
Destek tedavi		
Glaskow koma skoru		
LP öncesi Antibiyotik öyküsü Antibiyotik adı ve dozu		
Tedavinin kaçınıcı saatinde örnekleme yapıldı		
Komplikasyon öyküsü		
Ateş yanıtı kaçınıcı günde sağlandı		
Lökositöz kaçınıcı günde geriledi		
CRP normalleşme süresi		
Yattığı servis		
Serviste yatış süresi		
Yoğun bakıma yatış		
Yoğun bakıma yatış süresi		
Mortalite		