



T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAKTERİYEL MENENJİT ETKENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Mustafa SAĞLAM
YÜKSEK LİSANS TEZİ

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Yasemin ZER

Gaziantep
2011

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında bilimsel katkılarıyla desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Yasemin ZER'e sonsuz teşekkürler.

Eğitim sürecime deneyimleri ve bilgi birikimleri ile her türlü yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım, Prof. Dr. İclal BALCI'ya, Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL'e, Doç. Dr. Ayşen BAYRAM'a, Yrd. Doç. Dr. Fahriye EKŞİ'ye sonsuz teşekkürler.

Hayatımın her aşamasında tüm zorluklara katlanarak emek harcayan, sevgi ve hoşgörülerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme ve eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
RESİMLER LİSTESİ.....	viii
TABLolar LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Bakteriyel Menenjitler.....	3
2.1.1. Akut menenjit sendromu	3
2.1.2. Subakut veya Kronik menenjit sendromu	4
2.1.3. Menenjitlere genel bakış	4
2.1.4. Bakteriyel Menenjit etkenleri	5
2.1.4.1. Haemophilus influenzae	5
2.1.4.2. Neisseria meningitidis	6
2.1.4.3. Streptococcus pneumoniae	8
2.1.4.4. Listeria monocytogenes	10
2.1.4.5. Gram negatif basiller	11
2.1.4.6. Streptococcus agalactiae (B Grubu Streptokoklar)	11
2.1.4.7. Staphylococcus aureus	12
2.1.4.8. Staphylococcus epidermidis	12
2.1.4.9. Bacillus anthracis	13
2.1.4.10. Enterokoklar	13
2.1.4.11. Pseudomonas aeruginosa	13
2.1.4.12. Anaerobik bakteriler	14
2.1.4.13. Diğer bakteriler	14
2.1.5. Tanı	15
2.1.5.1. Beyin Omurilik Sıvısı	15
2.1.5.2. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarında BOS İncelemesi	16

2.1.5.3. Lomber Ponksiyon Tekniği	16
2.1.5.4. BOS incelenmesi	17
2.1.5.5. BOS basıncı	18
2.1.5.6. BOS'un görünümü	18
2.1.5.7. Hücre sayımı ve dağılımı	19
2.1.5.8. BOS'un Boyalı Mikroskopik İncelenmesi	21
2.1.5.9. BOS'un Biyokimyasal İncelemesi	22
2.1.5.10. BOS Kültürü	23
2.1.5.11. BOS Moleküler İncelemesi	24
2.1.6. Tedavi	26
2.1.6.1. Ampirik tedavide.....	26
2.1.7. Prognoz	28
2.1.8. Komplikasyonlar	28
2.2. Aseptik ve Viral Menenjitler	28
2.3. Tüberküloz Menenjit	28
2.3.1. Tanı	30
2.3.2. Tedavi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1 Hastalığın Tanımlanması ve Örneklerin Toplanması	33
3.2.Araştırma Yöntemleri	33
3.2.1. BOS'da Hücre Sayımı	33
3.2.2.BOS Örneklerinin Boyalı İncelemesi	34
3.2.2.1.Gram Boyama Yöntemi	34
3.2.2.2.Giemsas Boyama Yöntemi	34
3.2.2.3.Ziehl-Neelsen Boyama Yöntemi	35
3.2.3.BOS Kültürünün Yapılması	35
3.2.4. BOS PCR Yöntemi	36
3.2.4.1. DNA Ekstraksiyonu	36
3.2.4.2. DNA Amplifikasyonu ve Strip Test Yöntemi	38
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR	69

7. KAYNAKLAR	70
ÖZGEÇMİŞ	78

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

µl	Mikrolitre
µm	Mikrometre
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ARB	Aside Dirençli Bakteri
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CFU	Colony Forming Unit
CFU/ml	Colony Forming Unit/Mililitre
CO ₂	Karbondioksit
CRP	C-Reaktif Protein
CT	Computerise Tomography
DNA	Deoksiribonükleik Asit
dNTP	Deoksinükleotit Trifosfat
EIA	Enzim Immunassay
EMB	Eosin Metilen Blue
FISH	Floresan Insitu Hibridizasyon
H ₂ O	Su
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HİB	Haemophilus influenzae Tip b
IgA	İmmunoglobilin A
IgG	İmmunoglobulin G
kDa	Kilodalton
LA	Lateks Aglütinasyonu
LOS	Lipooligosakkarit

LP	Lumbar Ponksiyon
LPS	Lipopolisakkarit
mg/dL	Miligram/Desilitre
mL	Mililitre
mm	Milimetre
mm ³	Milimetreküp
mmol/L	Milimol/Litre
MNL	Mononükleer Lökosit
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MTP	Mikrototal Protein
NAAT	Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri
ng/mL	Nanogram/Mililitre
OMP	Outer Membrane Protein
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
pH	Hidrojen konsantrasyonu
PMNL	Polimorfonükleer Lökosit
rpm	Revolutions per minute
rRNA	Ribozomal RNA
SDS-PAGE	Sodyum Dodesil Sülfat-Poliakrilamit Jel Elektroforezi
SSS	Santral Sinir Sistemi
Taq	Thermus aquaticus

ŞEKİLLER LİSTESİ

1.1. Meningeal yapı	1
3.1. Vircell BME Strip test	40
3.2. Vircell Strip Test bant görünümleri	41
3.3. Vircell Strip Test değerlendirme yöntemi	42
4.1. Menenjit ön tanılı hastaların cinsiyet dağılımı	43

RESİMLER LİSTESİ

Resim 4a. <i>S. pneumoniae</i> 'nin Kanlı Agarda görüntüsü.....	46
Resim 4b. <i>S. pneumoniae</i> 'nin Çikolata Agarda görüntüsü.....	46
Resim 4c. <i>S. pneumoniae</i>	47
Resim 4d. <i>H. influenzae</i>	47
Resim 4e. Negatif kontrol, Pozitif kontrol.....	47

TABLÖLAR LİSTESİ

2.1. Yaş gruplarına göre bakteriyel menenjit semptom ve bulguları.....	5
2.2. Akut Bakteriyel Menenjitte Etkenlerin Yaşa Göre Dağılımı.....	14
2.3. Akut bakteriyel menenjitte BOS bulguları	18
2.4. BOS'un Gram boyasında görülen bakteriye göre antibiyoterapi.....	27
2.5. Menenjitlerde BOS bulguları.....	32
3.1. Thermal cycler protokolü.....	39
4.1. BOS kültüründe üreyen bakteriler	45
4.2. BOS kültürü ve BOS PCR yöntemi ile izole edilen etkenlerin yaş gruplarına göre dağılımı	48
4.3. BOS örneklerindeki tüm bulguların birlikte değerlendirilmesi	49

ÖZET

BAKTERİYEL MENENJİT ETKENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Mustafa SAĞLAM

Yüksek Lisans Tezi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Yasemin ZER

Ocak 2011, 78 sayfa

Santral sinir sistemi enfeksiyonları kranyum ve spinal kord gibi hayatsal açıdan önemli bölgelerde geliştiğinden önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Menenjit, beyni çevreleyen meningeal zarların ve spinal kordun enflamasyonudur. Bakteri, virus ve mantarlar gibi pek çok mikroorganizma menenjite yol açabilir. En sık görülenleri viral ve bakteriyel menenjitlerdir. Hem mortalite hem de nörolojik sekel oranının azaltılmasında erken tanı ve uygun antimikrobiyal kullanımı önemlidir. Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde Eylül 2009 – Haziran 2010 tarihleri arasında menenjit ön tanısı alan 100 menenjit olgusu değerlendirildi. Olgular; yaş, cinsiyet, BOS görünümü, BOS hücre sayısı, BOS hücre tipi, BOS glukozu ve eş zamanlı kan glukozu oranı, BOS mikrototal proteini, Gram boyama, ARB boyama, Giemsa boyama, BOS kültürü ve BOS PCR sonuçları açısından değerlendirildi. Bakteriyel menenjitlerde BOS hücre sayısı; 30 örnekte (% 30) mililitrede 100'den fazla bulundu. Kültürü yapılan BOS örneklerinden 25 (% 25)'inde etken izole edildi. BOS PCR sonucunda 10 örnekte *S. pneumoniae*, 5 örnekte *H. influenzae* izole edildi. BOS kültürü ve/veya BOS PCR sonucu bir etken izole edilen örnek sayısı 37'dir. BOS PCR ile bir etken izole edilen 15 örnekten 12'sinde kültürü negatif idi. BOS kültürü ve PCR ile örneklerimizin hiçbirinde *N. meningitidis* izole edilmedi.

Anahtar kelimeler: Bakteriyel Menenjit, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, PCR, *S. pneumoniae*

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF BACTERIAL MENINGITIDIS AGENTS

Mustafa SAĞLAM

Master of Thesis, Department of Microbiology

Adviser: Ass. Prof. Yasemin ZER

January 2011, 78 pages

Central nervous system infections are the significant cause of mortality and morbidity because of the developing in vital sites such as cranium and spinal cord. Meningitis is inflammation of meningeal membrane surrounding brain and spinal cord. Many microorganisms such as bacteria, virus and fungi are the cause of meningitis. The most frequently seen meningitis are viral and bacterial. In this study, 100 meningitis cases diagnosed primarily in Gaziantep University, Sahinbey Investigation and Application Hospital between September 2009 and June 2010 were included. Cases were assessed for the purposes of age, sex, BOS appearance, BOS cell number, BOS cell type, BOS and blood sugar rate in synchronously, BOS micrototal protein, Gram staining, ARB staining, Giemsa staining BOS culture and BOS PCR results. In bacterial meningitis, the number of BOS cell was up to 100 in milliliter in 30 cases (30%). In 25 of BOS cases cultured (25%) agent was isolated. In BOS PCR results, *S. pneumoniae* in 10 and *H. influenzae* in 5 cases were isolated. As a result of BOS culture and/or BOS PCR, agent was isolated in 37 cases. Culture was negative in 12 of 15 cases isolated agent by BOS PCR. *N. meningitidis* was not isolated in cases by BOS culture and PCR.

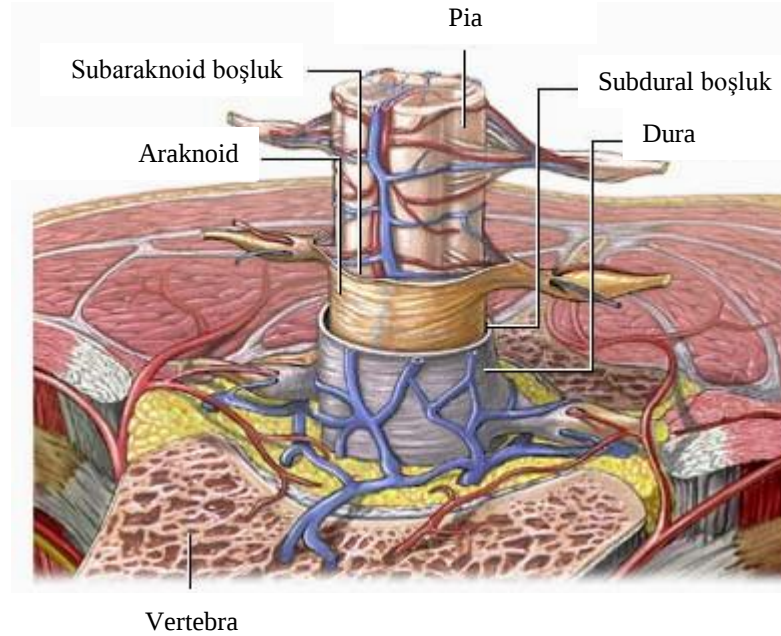
Key words: Bacterial meningitis, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, PCR, *S. pneumoniae*.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları; menenjit, ensefalit, ensefalomiyelitten beyin abselerine, subdral ampiyem, epidural apse, nörit ve intrakraniyal flebitlerden prion hastalıklarına kadar geniş bir klinik dağılımı içerir. Virüs, bakteri, mantar, protozoa, diğer parazitler olmak üzere birçok etken SSS’inde hastalık yapabilir. Bazıları daha yaygın, bazıları sporadik, bazıları da salgın şeklinde görülebilir. En sık görülenleri viral ve bakteriyel menenjitlerdir. Klinik seyir enfeksiyonun tipine göre akut, subakut, kronik olabilir. Kendini sınırlayan enfeksiyonlardan, hızla ilerleyip ölümcül olanlara dek farklılık gösterebilir. Ayrıca nörolojik sekeller, işitme kaybı, zeka ve motor fonksiyon bozuklukları, yaşam kalitesinin bozulması gibi birçok olumsuz sonuca yol açabilirler. Hızla ilerleme potansiyeli ve kalıcı nörolojik hasar olasılığı nedeniyle çoğunda acil tanı ve tedavi yaklaşımı gerekir. Erken tanı ve tedavi ile SSS enfeksiyonlarının birçoğu tedavi edilip, hastalar sekelsiz iyileşebilir (1).

Santral sinir sistemi enfeksiyonları kranyum ve spinal kord gibi hayatsal açıdan önemli bölgelerde geliştiğinden önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir (2).

Beyin ve spinal kordu çevreleyen pia ve araknoid zarın inflamasyonuna menenjit denir (Şekil 1.1) (3).



Şekil 1.1. Meningeal yapı (4).

İnflamasyon sonucu araknoid zardaki kılcal damarların bütünlüğünün bozulması ile kan-beyin bariyerinin geçirgenliği artar, sıvı, protein ve lökositlerin beyin omurilik sıvısına (BOS) geçmesi kolaylaşır. Bu arada BOS'a geçen bakteriler, savunma mekanizmasının olmamasından faydalanarak hızla çoğalırlar. Sonuç olarak % 10-60 ölümle sonuçlanabilecek, akut ciddi serebral enfeksiyon tablosu ortaya çıkar (3).

Menenjitler klinik olarak akut veya kronik seyirli olabilir. Akut pürülan menenjitler genellikle bakteriyel, akut aseptik menenjitler ise genellikle viral etkenlidir. Kronik menenjitlerin başında ise tüberküloz menenjit gelmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, akut bakteriyel menenjit için ölüm oranı % 10-23 olarak bulunmuştur. Viral menenjitte klinik seyir daha ılımlıdır; ölüm veya sekele az rastlanır. Oysa tüberküloz menenjitde ölüm veya sekele oranının yüksek olduğu bilinmektedir (5).

Bu çalışmada, hastanemizde menenjit ön tanısı ile izlenen hastalardan alınan BOS örneklerinde akut bakteriyel menenjit etkenlerinin doğru saptanması için geliştirilecek tanısal algoritmin rutin uygulamalara sokulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bakteriyel Menenjitler

Menenjit, beyni çevreleyen meningeal zarların ve spinal kordun inflamasyonudur. Bakteri, virus ve mantarlar gibi pek çok mikroorganizma menenjite yol açabilir (6). Menenjitler akut, subakut veya kronik formlarda seyredebilir.

2.1.1. Akut menenjit sendromu

Akut menenjit sendromu, baş ağrısı, ateş, ense sertliği ve meningiyal irritasyon bulguları ile karakterize ve bulguların birkaç saat ile birkaç gün içerisinde ortaya çıktığı akut bir klinik tablodur (7). En sık görülen SSS enfeksiyonlarından biridir. Acil tedavi gerektirir. Özellikle çocuklarda kusma olabilir. Klinik görünüm hastanın yaşı ve altta yatan durumlara bağlı olarak farklı olabilir. Mikroorganizmaya bağlı olarak da klinik ortaya çıkışı değişebilir (1).

Menenjitlerde, genellikle etken mikroorganizmalar öncelikle nazofarinkse kolonize olmaktadır (3). Menenjit gelişimi için mikroorganizmaların dört önemli aşamayı gerçekleştirmesi gereklidir. Bunlar;

1. Kolonizasyon ve mukozal invazyon,
2. Dolaşıma geçtikten sonra, vücut savunma mekanizmalarından kurtulma,
3. Kan-beyin engelini geçiş,
4. BOS içinde yaşamını sürdürme ve çoğalmadır. Bu basamaklara karşı avantajlı morfolojik veya fonksiyonel özelliği olan mikroorganizmalar daha sık menenjit etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır (6).

Akut menenjitin etiyolojisinde en çok bakteri ve virüsler rol alır (1). En sık neden olan virüsler; enterovirüsler, HIV, kabakulak, herpes virüsü, en sık neden olan bakteriler; *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*'tir. İmmün düşkün hastalarda sık rastlanan *Cryptococcus*'un yanı sıra daha seyrek olarak *Naegleria fowleri* ve diğer parazitler de etken olabilir (1, 8). Spesifik patojenlerinin sıklığı yaşa bağlı olarak değişiklik göstermektedir (9).

Menenjitler, ciddi mortalite ve morbidite sebebi olan hastalıklardır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya genelinde beş yaşın altında her yıl 426.000 çocuk menenjit geçirmektedir ve bu çocuklardan 85.000'i kaybedilmektedir (9).

Akut bakteriyel menenjit olguları daha çok sonbahar sonu, kış ve ilkbahar başlangıcında görülürler (3).

2.1.2. Subakut veya Kronik menenjit sendromu:

Akut menenjitin aksine subakut veya kronik menenjit haftalar, aylar veya yıllar içinde gelişir. Bazen bulguların ortaya çıkış süreci dışında klinik olarak akut menenjitte karışabilir. Klinik bulgular akut menenjitteki gibi olmakla birlikte daha yavaş ortaya çıkar. Ateş daha düşük seyreder, baş ağrısı, meningismus, letarji, bilinç değişikliği görülebilir. Akut menenjite göre fokal nörolojik bulgular daha fazladır. Subakut veya kronik menenjit etiyolojisinde sıklıkla *Myocobacterium tuberculosis*, çeşitli funguslar (*Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides* spp, histoplazmoz) veya spiroketler (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*) yer alır (1, 8).

2.1.3. Menenjitlere genel bakış

Menenjitte, beyin omurilik sıvısında (BOS) hücre artışı vardır (7). Menenjitler, yaşlılıkta ciddi seyreden ve mortalitesi yüksek olan enfeksiyonlardandır. Yaşlılardaki menenjit etkenleri gençlerden farklıdır. *Streptococcus pneumoniae*, *L. monocytogenes*, Gram negatif basiller, *Streptococcus agalactiae*, *M. tuberculosis* bu yaş grubunda sık rastlanan patojenlerdir. Viral menenjitler, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* bu yaş grubunda sık görülmezler. Yaşlılarda bakteriyel menenjitlerin semptom ve belirtileri sessizdir. Ense sertliği, menenjit olmayan yaşlılarda da osteoartrit nedeni ile tespit edilebilir. Mental durum değişiklikleri ve ateş menenjit belirtisi olabilir. Menenjitlerin laboratuvar bulguları genç hastalardan farklı değildir. Ancak komplikasyonlar gençlerden daha siktir. Nörolojik komplikasyonlar, pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonlarının da içinde yer aldığı komplikasyonların görülme sıklığı, 65 yaş üzerindeki hastalarda gençlere göre iki kat daha fazladır. Menenjit vakalarının yaklaşık olarak % 40'ı nozokominal olup, enterokoklar, stafilokoklar, *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas aeruginosa* hastane kaynaklı menenjitlerde sık rastlanan etkenlerdir (10). Farklı yaş gruplarında, menenjitin semptom ve bulguları farklıdır (Tablo 1).

Tablo 2.1. Yaş gruplarına göre bakteriyel menenjit semptom ve bulguları (4).

Yaş grubu	Semptom	Bulgu
Çocuk	Ateş	Ense sertliği
	Letarji veya bilinç düzeyinde değişiklik	Purpurik veya peteşiyel döküntü
	Baş ağrısı	Konvülsiyon
	Huzursuzluk	Ataksi
	Bulantı-kusma	Fokal nörolojik bulgu
	Solunum sistemi bulguları	(kraniyal sinir tutulumu)
Adolesan/Yetişkin	Fotofobi	
	Ateş	Ense sertliği
	Baş ağrısı	Bilinç değişikliği
	Letarji, konfüzyon, koma	Konvülsiyon
	Bulantı-kusma	Fokal nörolojik bulgu
	Fotofobi	(kraniyal sinir tutulumu)
İleri yaş	Solunum sistemi bulguları	
	Ateş	Ense sertliği
	Konfüzyon, koma	Bilinç değişikliği
	Baş ağrısı	Konvüzyon-status epileptikus
	Solunum sistemi bulguları	

2.1.4. Bakteriyel Menenjit etkenleri

2.1.4.1. *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae solunum yolu normal florasında bulunan ve çocukluk çağındaki menenjit, orta kulak iltihabı, üst solunum yolu infeksiyonları ve pnömoni gibi hastalıkların önemli etkenleri arasında yer alan bir bakteridir (3, 11). İnsan tek doğal konaktır ve kapsülsüz suşlarla ve kapsül tip b suşlarıyla kolonizasyon, sıklıkla, doğumdan hemen sonra başlar (12).

Haemophilus türleri Gram negatif, küçük, hareketsiz kokobasillerdir (13, 14). *H. influenzae* 0.5-2 µm uzunluğunda ve 0.3-0.5 µm genişliğinde uçları yuvarlak kokobasildir. *H. influenzae* bazik füksinle iyi boyanır. Loeffler'in metilen mavisi ile beş dakika ve 1/10 karbolfüksinle on dakikada boyanır. Birbirine paralel kümeler oluştururlar. Kısa zincir yapabilir. Örneklerde bir kısmı lökositlerce fagosite edilmiş şekildedir (11). Fakültatif anaerop olan bu bakteriler, kanla zenginleştirilmiş besiyerlerinde ve % 5-10 CO₂ varlığında daha iyi ürerler. *H. influenzae* üreyebilmek için hem X faktör (hematin) hem de V faktöre (nikotinamid adenin dinükleotid) ihtiyaç duyar. (13, 14). Genelde kullanılan kanlı jeloz besiyerlerinin içerdiği serbest V-faktörü miktarı yeterli değildir. Başta *S. aureus* olmak üzere bazı bakteriler fazla miktarda NAD sentezlerler ve hatta bu koenzimi besiyeri içine salgırlar. Bu nedenle *H. influenzae*, *S. aureus* kolonilerinin hemen yakınında üreyebilir ve bu olgu satellit fenomeni veya sütanne fenomeni olarak adlandırılır (15). Çukolata agar bu bakterilerin ilk izolasyonu

için uygun bir besiyeridir (13, 14). Kanlı jeloz besiyerinin dikkatlice 80°C'ye ısıtılmasıyla eritrositlerden yeterli miktarda X ve V faktörü açığa çıkar, ayrıca V-faktörü inhibitörleri, üreme faktörlerinin kendileri inaktive olmaksızın, harap olurlar (15). Kapsül tekrarlayan poliribozil ribitol fosfattan oluşmuştur ve önemli bir virülans faktörüdür. Kapsül antijenlerine göre a, b, c, d, e, f olarak altı serotipi vardır, menenjitte serotip b (Hib) neden olur. Tip b suşlarının % 75'i beta laktamaz üretir, bu durum ampirik tedavi yaklaşımında önemlidir (13, 14).

H. influenzae'nin etken olduğu menenjitlerde etken BOS'dan saptanabilir. Etkenin saptanabilmesi için en az 1-2 ml BOS örneği incelenmelidir. Dikkatli bir inceleme ile tedaviye başlanmamış menenjit olgularının % 80'inin BOS incelemesinde bakteri saptanır (16).

H. influenzae pek çok sistemde hastalık oluşturur. İnvaziv hastalıkların % 95'inden *H. influenzae* tip b sorumludur. *H. influenzae* tip b 3 yaşın altındaki çocuklarda akut bakteriyel menenjitlerin yanı sıra, epiglotit ve obstrüktif larenjitlerden de sıklıkla sorumludur (11). *H. influenzae* tip b'ye karşı aşı uygulamalarının yaygınlaşmasıyla, bu enfeksiyonlarda anlamlı oranlarda düşüş belirlenmiştir (12).

H. influenzae tip b invaziv hastalıklarının % 54-67'sini menenjitler oluşturur. Bu klinik tablo *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* menenjitleri bulgularını gösterir. Olguların 1/3'ünde kalıcı sinir sistemi defektleri meydana gelir (11).

H. influenzae çocukların nazofarenks mukozasının normal bakteri florasında yer alan bir bakteridir. Akut pürülan menenjit etiyolojisinde özellikle çocuklarda önemli rol oynayan *H. influenzae* tip b taşıyıcılığı ilk 6 aya kadar olan çocuklarda seyrek, 3-5 yaş grubu çocuklarda ise % 3-5 civarındadır (3). Erişkinlerde *H. influenzae* menenjiti daha azdır ve sıklıkla kafa travması, geçirilmiş bir nöroşirürjik operasyon, paranazal sinüzit, otit vb. sonrası ortaya çıkar. Klinik olarak diğer pürülan menenjitlerden ayırt edilemez. Uygun tedaviye rağmen ölüm oranı % 2-5 arasındadır. Hastalarda % 15-30 oranında işitme kaybı ve diğer nörolojik sekeller gelişir (17).

2.1.4.2. *Neisseria meningitidis*

Diplococcus intracellularis meningitidis, *Microccus intracellularis*, *Neisseria weichselbaumi*, *Neisseria intracellularis meningitidis* ve *Meningococcus* gibi isimler *Neisseria meningitidis* için kullanılmış isimlerdir (18). *Neisseria* türleri sporsuz, hareketsiz, oksidaz pozitif, katalaz negatif, gram negatif diplokoklardır (13). Yaklaşık

0.6-0.8 µm. büyüklüğünde olan *Neisseria meningitidis* genel olarak kahve çekirdeği görünümünde birbirlerine bakan yüzleri hafif iç bükey ya da düz diplokoklardır (18). Genel olarak doğrudan doğruya kapsülü görmek zor olmakla beraber, yeni izole edilen bakterilerin bağışık serumlarla karıştırılmasında, şişen kapsüllerini ayırt etmek olanaklıdır (kapsül şişme reaksiyonu) (18, 19). Menengokokkal polisakkarid kapsülü antifagositik olduğundan, en önemli virülans faktörüdür (20). Fimbriaları vardır (18, 19). Genel olarak bazı kökenleri dışında menengokoklar da basit besiyerlerinde üremezler. Üreyebilmeleri için besiyerlerine serum, kan, haben sıvısı gibi maddelerin eklenmesi gerekmektedir. En iyi üreyebildikleri besiyerleri kanlı jelöz, çikolatamsı agar ve ayırtıcı besiyerleri Thayer-Martin, New York City (NYC) medium jelozudur. Optimal üreme ısıları 37 °C ve pH 7.3-7.6'dır (19).

Kapsül, bakteriyi konağın savunmasında önemli bir basamak olan fagositozdan korumaktadır (13, 14). Menengokoklarda; A, B, C, D, H, I, K, L, W125, X, Y, Z ve 29 E olmak üzere 13 farklı kapsül serogrup tanımlanmıştır. *N. meningitidis*'in dış membranında bazı protein antijenleri vardır. Lipooligosakkarit (LOS) antijeni tipe spesifik antijeniteden sorumludur. *N. meningitidis*'in dış membran proteinleri molekül ağırlığına göre 5 sınıfa ayrılır; sınıf 1; 44-47 kDa, sınıf 2; 40-42 kDa, Sınıf 3; 37-39 kDa, sınıf 4; 33-34 kDa, sınıf 5; 26-30 kDa. Bu proteinlerin tümü dış membran yüzeyinde bulunur ve molekül ağırlığına ilaveten tripsin ve deoksikolata duyarlılıkları ve ısı ile denatürasyonları da farklıdır. Bütün menengokoklar ya sınıf 2 ya da sınıf 3 OMP'a (outer membrane protein) sahiptir. Fakat asla ikisi birden bulunmaz. Bu proteinler dış membranın predominant proteinlerdir. Porin proteinleri olarak iş görürler ve serotipe spesifiktir. Sınıf 1 ve sınıf 5 proteinler menengokokların çoğunda bulunur (21).

Kapsüler polisakkarit, fimbria ya da pili, lipopolisakkarit tabaka, IgA proteaz, Omp, dış membran vezikülleri ve demir gibi metabolik yolları, virülansta rol oynayan önemli yapılarıdır (13).

İnsan menengokokların tek doğal konağıdır (22). Menengokoklarla oluşan menenjit, epidemik menenjit olarak bilinir (3, 19). *N. meningitidis* enfeksiyonlarının klinik belirtileri çok değişkendir, düşük ateşle seyreden geçici bakteriyemiden ağır ve hızlı seyirli ölümcül hastalıklar yapabilir. Tüm olgularda, üst solunum yolunda yerleşen menengokok kökenleri buradan kana karışarak sistemik hastalıkları başlatır (23).

Üç aylıktan daha büyüklerde bakteriyel menenjit olgularının % 80'den fazlasından *S. pneumoniae* ve *N. meningitidis* olmak üzere iki mikroorganizma sorumludur. Genel bir ifadeyle *N. meningitidis*, menenjit nedeni olarak *S. pneumoniae* ile birlikte menenjitin en sık rastlanan etkenlerindendir denebilir (22).

Menengokoklarda, özellikle A grubunda yer alanlar, menenjit epidemilerinin en olası nedenidir (3, 22). B, C, Y grubu ise sporadik olgulardan sorumludur. Epidemik menenjit olarak bilinen menengokoklarla, askeri birlikler, okul yatakhaneleri ve hapisane gibi toplu yaşanan yerlerde lokal epidemiler de çıkabilir (3).

N. meningitidis, biyogüvenlik seviye 2 mikroorganizma olarak sınıflandırılmıştır, bu da riskli örneklerin hazırlanmasında aerosol oluşması (örneğin; santrifüjleme, öğütme ve karıştırma) olası ise mutlaka biyogüvenlik kabininin kullanılmalı anlamına gelmektedir (23).

Neisseria genusu içerisinde *N. meningitidis* ve *N. gonorrhoeae* dışında normal şartlarda insanlarda hastalık nedeni olmayan saprofit birçok *neisseria* nazofarinks florasında bulunur. Taşıyıcılar enfeksiyonlarda bu mikroorganizma için de başlıca kaynağı oluşturur (3). Menengokok menenjitinin olası tanısı BOS'nın Gram boya kullanılarak direkt incelemesi ile yapılabilir (23). Menengokoklar, kanlı agar, çikolata agar, Thayer-Martin besiyeri, beyin-kalp agarı veya zenginleştirilmiş Müller Hinton agarda, 35-37°C ve % 3-10 CO₂ içeren ortamlarda ürerler. Glikozu ve maltozu fermente eder, laktozu ve sükrozu etmezler (13).

2.1.4.3. *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae Gram pozitif, hareketsiz, kapsüllü kok şeklinde bir bakteridir. Şekilleri lansete benzer ve çiftler halinde dizilim gösterirler; bu nedenle daha önceleri *Diplococcus pneumoniae* olarak adlandırılmışlardır (24). Farklı uzunluklarda zincir oluşturabilirler. Hastalık etkeni konumunda olan streptokoklar, normal floradakilere göre daha uzun zincirler oluşturmaktadır. Üretildiği besiyeri bileşimi, antibiyotik varlığı ve inkübasyon sıcaklığı gibi çevre koşulları da zincir uzunluğunu etkilemektedir (25).

Pnömonokoklar antijenik olarak birbirlerinden farklı 85'ten fazla tipte polisakkarit kapsüle sahiptir. Tipe özgü antiserum kullanıldığında kapsül şişer (quellung reaksiyonu) ve bu olay, tipin saptanmasında kullanılabilir. Kapsüller virülans faktörleridir; bakteriyi,

fagositoza karşı korur ve patojeniteyi artırır. Kapsüle karşı özgül antikor organizmayı opsonize eder, fagositozu kolaylaştırır ve bakteriye karşı direnci artırır. Bu tür antikorlar insanda ya bir enfeksiyon (asemptomatik veya klinik) veya polisakkarit aşı uygulanması sonucunda gelişir. Kapsül polisakkariti esas olarak bir B hücre yanıtı uyandırır. Pnömonokoklar organizmanın üst solunum yolu mukozasına yerleşmelerini kolaylaştıran IgA proteaz üretir (26).

S. pneumoniae değişebilen anaerop olup, optimal 37°C'de (25-42°C) ve pH 7.4 civarında ürer (27). Kanlı agar gibi zengin besiyerlerinde üretildiğinde 24 saatlik inkübasyon süresinin sonunda koloniler etrafında karakteristik olarak alfa-hemoliz meydana gelir. Anaerop koşullarda inkübe edildiğinde ise pnömolizin O nedeniyle beta-hemoliz oluşturabilirler (28). Oksijenli ortamda üreme esnasında metabolizma ürünü olarak H₂O₂ yapar. Pnömonokoklar peroksidaz ve katalaz oluşturamadıklarından bu maddeyi parçalayamazlar ve toksik etkisi karşısında çabuk ölürler. Bu nedenle stok kültürleri için kanlı besiyerleri kullanılmalıdır (27). Kültürlerde, geniş kapsüllü olan streptokok kolonileri, mukoid yapıdadır (M safhası). Hyaluronik asit yapısındaki kapsülü, koloniye parlak, su damlası gibi bir görünüm verir bu safhadaki koloniler buyyonu homojen olarak bulandırır M ile S safhası arasında bir dönem olan mat safha kolonilerin kenarları çok ince granüllüdür (25).

Buyyonda tanecikli üreme gösterirler. Düz ve daha kaba kolonilerdir S kolonileri küçük, yarı saydam, konveks ve ortası tanecikli, parlak şebnem tanesine benzer kolonilerdir. Uzun zincirli, polimorf R kolonileri buyyonda büyük flokonlar halinde ürerler. Yani, streptokoklar buyyon kültüründe, koloni tipine göre, genellikle flokonlu bulanıklık ve bazen homojen bulanıklık, flokonlardan oluşan bir çöküntü veya iplik gibi uzayan sümüksel bir oluşum meydana getirmektedir (25).

Optokin duyarlılığı ile alfa hemolitik diğer streptokoklardan ayrılır, safra veya safra tuzlarına da duyarlıdır (13). Yaşlandıkça, koloniler otolize uğrar ve buna bağlı olarak kolonilerin ortasında bir çökme gözlenir (28).

Pnömonokoklar nazofarinksin normal bakteri florasının bir üyesi olarak kabul edilmez, ancak kolonizasyon-taşıyıcılık bebeklik çağında başlar. 2-5 yaşında en yüksek seviyesine ulaşır (% 10-20) (3).

S. pneumoniae pnömoni, otitis media, bakteriyemi/septisemi ve menenjitin önemli etkenlerindendir (24).

S. pneumoniae menenjitleri; çocuklarda ve yetişkinlerde yüksek morbidite ve mortalite ile seyreder (29). Kafa travması geçiren, rinoresi ve otoresi olan hastalar pnömokoksik menenjitte yatkındır (3, 26). Bu hastalarda menenjit tekrarlayıcı olabilir (3).

Pnömoni veya menenjit oluşmasında sorumlu olan pnömokok suşu, hastanın nazofarinksine daha önce kolonize olmuş suştur. Yani bakteri endojen kaynaklıdır. Buna rağmen, taşıyıcıların tedavisi gerekmediği gibi, hastaların izolasyonu veya ilgili sağlık personeli ve refakatçilerine antibiyotik profilaksisi gerekmez (3).

S. pneumoniae'nin neden olduğu diğer enfeksiyonlar ise, sinüzit, endokardit ve ender olarak da peritonit olgularıdır (29) Pnömokoklar, özellikle immün düşkün hastalarda orta kulak enfeksiyonu, sinüzit, pürülan bronşit, bakteriyel menenjit ve sepsisin önemli nedenlerindendir (26).

Pnömokoksik menenjitlerde BOS kültüründen etken izole edilebilir. Ayrıca, pnömokoksik menenjitin hızlı tanısı BOS'da lateks aglütinasyon testi ile kapsül polisakkaridinin saptanması ile konulabilir. Giderek artan sayıda suşun penisiline direnç kazanmasından ötürü ciddi enfeksiyonlarda etken mikroorganizmaya antibiyotik duyarlılık testi yapılması zorunludur (26).

2.1.4.4. *Listeria monocytogenes*

Gram pozitif, sporsuz, oksidaz negatif, katalaz pozitif, aerobik bir basildir. 37°C'de hareketsiz, oda ısısında hareketlidir. Buzdolabında +4°C'de üreyebilir, bu özelliği ile diğer bakterilerden ayırt edilir (13, 14). *L. monocytogenes*'in S kolonileri 0.5-3 µm uzunluğunda, 0.2-0.5 µm eninde, uçları yuvarlak veya düz, sporsuz, çomakçıklar halindedir. R formunda ise 6-20 µm uzunluğunda izlenir. Tek tek, uç uca, yan yana, X, V, Y şeklinde veya kısa zincirler halinde görülen, pleomorfik bakterilerdir. *Listeria*'nın hareketli olması, *Corynebacterium* ve *Erysipelotrix* 'ten ayırımında, yararlı bir özelliktir (30). Çeşitli örneklerde özellikle de BOS'ta, kokoid şeklinde görülebilir, difteroidlerle karıştırılabilir ve yanlışlıkla "kontaminasyon" olarak raporlanabilir. Bir diğer önemli nokta, mikroorganizmanın kanlı agarda dar bir hemoliz oluşturması nedeniyle yanlışlıkla pnömokok olarak tanımlanmasıdır. *L. monocytogenes*'in hemolitik ve sitolitik toksinlerinin virülans faktörü olarak majör rol oynadığı düşünülmektedir. Onüç serotipi tanımlanmıştır. İnvaziv hastalıkların % 90'ından sorumlu olan serotipler; Ib, Iib ve IVb'dir (13, 14). *L. monocytogenes* koyun, keçi gibi hayvanlarda enfeksiyona neden

olur. Toprak, su, kokuşmuş sebze artıklarında bulunur. İnsanların az bir kısmı bu bakteriyi kolonlarında taşır. Vajenlerine *L. monocytogenes*, *E. coli* ve *S. agalactiae* kolonize olmuş gebe kadınlar, doğum esnasında yeni doğan bebekte bu bakterilere bağlı sepsis ve ölü doğuma neden olabilir (3).

Bu mikroorganizma yenidoğan menenjitlerine neden olan en sık üç sebepten biridir. Elli yaş üstü erişkinlerde pnömokoklardan sonra ikinci sırada menenjit etkenidir. Lenfoma, organ nakli, kortikosteroid kullanımı gibi immün sistemi baskılayan durumlarda en sık menenjit etkenlerinden biri olarak bildirilmiştir. *L. monocytogenes* menenjiti klinik tablosu diğer bakteriyel menenjitler gibidir. BOS'ta nötrofil hakimiyeti mevcuttur, BOS ve kan kültürleri ile tanı konmaktadır (31).

2.1.4.5. Gram negatif basiller

Bakteriyel menenjit etkenleri arasında *Klebsiella* spp, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp. gibi aerobik Gram negatif basillerin sıklığında artış izlenmektedir. Gram negatif etkenlere bağlı menenjitler, yeni doğanlarda, yaşlılarda, diyabetik, alkolik ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda daha sık görülür. Hastane kaynaklı olarak da kafa travması sonucu rinore-otore gelişen hastalarda ve beyin ameliyatı sonrası gelişebilir (13, 32, 33).

2.1.4.6. *Streptococcus agalactiae* (B Grubu Streptokoklar)

Streptococcus agalactiae, B grubu streptokoklar içerisinde sınıflandırılmakta olup, streptokokların genel özelliklerini gösterirler. Kanlı jelozda A grubu streptokoklardan daha büyük, morumsu renk veren koloniler yaparlar. Kolonilerin etraflarında dar bir beta hemoliz bölgesi bulunur. % 5-15'i hemoliz yapmazlar. Sıvı besiyerlerinde kısa zincirler yaparlar (27). Aslında sığır patojeni olan bu streptokoklar uygun koşullarda insanda da deri ve bağ dokusu enfeksiyonları, pnömoni, peritonit, septisemi, menenjit ve idrar yolu enfeksiyonları etkeni olabilirler. Sıklıkla yenidoğan enfeksiyonlarına sebep olurlar. Her 1000 doğumun birinde rastlanabilen yeni doğan enfeksiyonları oldukça ciddi seyirlidir (15). Yeni doğan menenjitlerinin yaklaşık yarısının etkeni olup, fatalite hızı % 7-27 arasındadır. Gebelerde asemptomatik vajinal kolonizasyon, % 15-35 oranındadır ve yenidoğana geçiş bu kaynak yoluyla olur (13). Doğum komplikasyonları, erken doğum ve B-grubu streptokok kapsül antijenlerine karşı annede antikorların yokluğu yeni doğan enfeksiyonlarını kolaylaştırıcı faktörlerdir. Enfeksiyon yaşamın ilk

günlerinde (early onset type) veya ilk haftalarında (late onset type) görülür. Menenjit ve/veya sepsis şeklinde seyreder (15).

Yetişkin hasta grubunda; 60 yaş üzerinde, diabetes mellitus, gebelik veya postpartum dönem, kardiyak hastalık, kollajen-vasküler hastalıklar, malignensi, alkolizm, hepatik yetmezlik, böbrek yetmezliği, nörojenik mesane, dekübit ülserleri, kortikosteroid kullanımı gibi altta yatan herhangi bir durum varlığında menenjitte neden olabilmektedir (13, 32).

Tedavide penisilin G ve bir aminoglikosid (örneğin gentamisin) kombinasyonu uygulanır (15). Eritromisin, kloramfenikol, sefalosporinler, vankomisin, imipenem ve klindamisine duyarlıdırlar (27).

2.1.4.7. Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus'a bağlı gelişen menenjitler daha az sıklıkta ama santral sinir sistemi şanti olanlarda ve hastane kökenli menenjitlerde sık karşılaşılan bir etkindir. Bunun dışında enfektif endokardit olgularında, kafa travması, beyin cerrahisi sonrası, serebral, epidural, intraabdominal apsesi olan kişilerde, sinüzit, osteomyelit, pnömoni, selülit ve dekübit ülseri olan hastalarda, damar içi ilaç kullananlar, santral venöz kateteri olanlar, total parenteral beslenenlerde ve maligniteli kişilerde etken olarak karşımıza çıkmaktadır (13, 14, 34).

Toplumdan kazanılmış bakteriyel menenjitlerin % 2.4'ü *S. aureus*'a bağlıdır, ancak mortalitesi % 43'tür. İleri yaş, kardiyovasküler hastalıklar ve immün yetmezlik predispozan faktörlerdir. Olguların % 57'sinde endokardit vardır. Klinik özellikleri diğer bakteriyel menenjitlerle aynıdır (35).

2.1.4.8. Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus epidermidis derinin normal flora üyelerindendir. Kan ürünlerinden sık izole edilmeleri, genellikle deriyle kontaminasyon nedeniyledir. Virulansı düşük olmasına rağmen kalp kapakçıkları ve kataterler gibi implantlardan kaynaklanan enfeksiyonların sık rastlanan etkenidir (36). *S. epidermidis* BOS şantları dışında çok nadiren menenjitte neden olur (13, 14, 34).

Şant enfeksiyonlarının 2/3'sinden koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) sorumludur ve bu grupta da genellikle etken *S. epidermidis*'tir. Enfeksiyon genellikle şantın takılmasından sonraki ilk iki hafta içinde meydana gelir. Mikroorganizma genellikle

kanda, daha az sıklıkta da BOS'da bulunur. Enfeksiyon hastane kökenli olduğu için metisilin direnci yüksektir. Tedavide genellikle sistemik ve intraventriküler uygulanan ilaçlar kombine kullanılır. Rifampin sistemik uygulamadan sonra yeterli BOS konsantrasyonuna ulaşabilmektedir. Vankomisin ve gentamisin için intraventriküler uygulama önerilmektedir. Metisiline duyarlı kökenlerde oluşan enfeksiyonlarda sistemik yolla penisilinaza dirençli penisilinler uygulanabilir. Şant çıkartılmadığı takdirde eradikasyon güçtür (35).

2.1.4.9. *Bacillus anthracis*

Deri, akciğer ve barsak gibi primer yerleşim odaklarından lenfohematojen yayılım sonucu gelişir. Bu klinik formların % 5'inde menenjit geliştiği belirtilmektedir. Nadir bir menenjit etkenidir. Klinik tablo akut hemorajik menenjitte karakterizedir. Prognoz kötüdür (37).

2.1.4.10. Enterokoklar

Sağlıklı erişkinlerde enterokoklar nadiren menenjit oluştururlar. Olguların çoğu santral sinir sisteminde anatomik defekti, geçirilmiş beyin cerrahisi operasyonu (özellikle ventriküloperitoneal ve lumboüreteral şant) veya kafa travması olan hastalardır. Menenjit enterokok endokarditli hastalarda gelişen bakteriyeminin nadir bir komplikasyonu olarak da oluşabilir. AIDS ve akut lösemi dahil ciddi immün yetmezlikli hastalarda bazen enterokok bakteriyemisi sırasında menenjit komplikasyonu gelişebilir. Bu durum yenidoğan sepsisinde de görülür. Enterokok menenjitinde çoğunlukla BOS'da lökosit sayısı diğer bakteriyel menenjitlerden daha düşüktür ($200/\text{mm}^3$ altında) (38).

2.1.4.11. *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa'nın menenjit veya beyin apsesine neden olması üç yolla gerçekleşir:

1. Kulak, mastoid veya paranasal sinus gibi bir kaynaktan komşuluk yolu,
 2. Kafa travması, cerrahi, invazif tanısal girişimler ile subaraknoidal aralığa veya beyine direkt inokülasyon,
 3. Üriner sistem, endokard, akciğer gibi uzak bir kaynaktan bakteriyemi sırasında olur.
- P. aeruginosa* kanserli hastalarda görülen menenjitin *L. monocytogenes*'den sonra ve beyin apsесinin *E. coli*'den sonra en sık ikinci nedeni olarak bildirilmektedir. Diğer

bakteriyel menenjitlerde olduğu gibi ateş, baş ağrısı ve konfüzyon vardır. *P. aeruginosa* menenjitisi sırasında bakteriyemi varsa akut ve fulminan bir gidiş söz konusudur. Loküle bir enfeksiyon bölgesinden bakterinin salınımına bağlı olarak gelişen *P. aeruginosa* menenjitinin subakut başlangıç ve relapslarla giden bir seyri vardır (39).

2.1.4.12. Anaerobik bakteriler

Nadiren menenjite neden olurlar. Yatkınlık sağlayan koşullar; beyin apsесinin rüptürü, kronik otit, mastoidit, sinüzit, kafa travması, beyin cerrahisi, konjenital dural defektler, abdominal travma veya cerrahi, gastrointestinal hastalıklar, baş veya boyun kanserleri, süpüratif farenjit, BOS şantı ve bağışıklığın baskılanmasıdır. *Clostridium* türlerinin neden olduğu menenjitler direkt kafa travması veya beyin cerrahi girişimleri ile ilişkilidir. Hastalarda, BOS'ta hücre sayısının 20.000/mm³'ün üzerinde olması, radyolojik incelemede gaz oluşumu ve saatler içinde ölüm karakteristiktir. *Fusabacterium* türleri ile gelişen menenjit, çocuklarda ve yetişkinlerde akut veya kronik otitis medianın bir komplikasyonu olarak görülmektedir (13, 14).

2.1.4.13. Diğer bakteriler

Gittikçe artan bağışıklığı baskılanmış hasta grubu, invaziv tanı ve tedavi işlemleri, akut bakteriyel menenjitlerde bakteriyel etken çeşitliliğini arttırmaktadır. Viridans streptokok, grup A streptokok menenjitleri nadirdir. Difteroidler özellikle *Propionibacterium acnes*, SSS şant enfeksiyonlarında önemli bir etkindir. (13, 40). *Nocardia* menenjitisi, immunosüpresif ilaç tedavisi, malignite, kafa travması, kronik granülomatöz hastalık ve sarkoidoz varlığında gelişebilmektedir. Nötropenik hastalarda *Bacillus* spp. ve *Stomatococcus* spp. gibi çok nadir etkenlere rastlanabilmektedir (13, 41).

Tablo 2.2. Akut Bakteriyel Menenjitte Etkenlerin Yaşa Göre Dağılımı (3).

0-3 ay	3 ay-15 yaş	15-50 yaş	>50 yaş
Grup B streptokoklar	<i>H. influenzae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>E. coli</i>	<i>N. meningitidis</i>	<i>N. meningitidis</i>	<i>N. meningitidis</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>		<i>L. monocytogenes</i>
<i>L. monocytogenes</i>			Gram negatif çomaklar

2.1.5. Tanı

Menenjitlerde kesin tanı BOS incelemesi ile konabilir. BOS örneği ilk kez Heinrich Quincke tarafından meningokokkal menenjitli bir hastada yapılan lumbar ponksiyon (LP) ile gerçekleştirilmiş ve LP'nin tanımı yapılmıştır. Bugün, mortalitesi hâlâ yüksek olan ve enfeksiyon hastalıklarında acillerinin ilk sırasında yer alan menenjit tanısında LP ile elde edilen BOS örneğinin değerlendirilmesi standart yöntem olma özelliğini korunmaktadır. Genel olarak aileleri tedirgin eden LP'nin hangi hastalarda gerekli olduğuna hikaye, klinik ve fizik muayene yöntemleri ile karar verilmesi gerekmektedir. Klasik triad olan baş ağrısı, ateş ve kusmaya eşlik eden ense sertliğinin varlığında menenjit tanısı hemen hemen kesindir. LP etiyolojik ajanın gösterilmesi ve tedavinin planlanması için gereklidir. Ancak özellikle çocukluk çağında menenjit semptomları; ateş, ense sertliği, baş ağrısı, letarji, huzursuzluk, bulantı, kusma ve fotofobi şeklinde olabilir. Klasik meningeal irritasyon bulguları ense sertliği, Kernig ve Brudzinski fenomenleridir (4).

2.1.5.1. Beyin Omurilik Sıvısı

Beyin omurilik sıvısı, plazmanın bir ultrafiltratıdır. Glikoz, elektrolit, aminoasit ve plazmada bulunan bazı küçük molekülleri içerir, çok az protein ve hücre vardır. Santral sinir sistemini zedelenmelere, darbelere karşı korur, besinini temin eder ve atıkları da kana götürerek ortadan kaldırır. Sağlıklı bireylerde BOS hacmi kabaca 140-150 mL'dir ve saatte yaklaşık 20 mL BOS üretilir. BOS oluşumu ve geri emilimi sürekli dinamik bir denge halindedir. BOS'un tamamen değişimi üç-dört saatte tamamlanmaktadır. BOS, ventriküllerdeki koroid pleksuslarda, daha az olarak da ekstrakoroidal alanlarda üretilir. Koroid pleksuslar, ventriküler boşluktaki piamater ve damarların çıkıntılarından gelişir. Koroid pleksusun villöz yapısı sekresyon yüzeyinin geniş olmasını sağlar. BOS'un oluşumu filtrasyon ve aktif transport ile oluşur. BOS'un filtrasyonu serum osmolalitesine bağlı olarak değişir ve ters orantılıdır. Sodyum, koroid epitelden ventrikül lümeni içine aktif sekresyonla geçer, bu geçiş, su, klor ve bikarbonat iyonlarının geçişini de kolaylaştırır (1). BOS geri emilimi, araknoid villus hücreleri arasından vasküler geçiş ile gerçekleşir. Araknoid villusların büyük kısmı üst sagittal sinüs boyunca yerleşmiştir. Superior sagittal sinüs trombozunda alternatif alanların (intrakraniyal venöz sinüsler ve spinal sinir köklerini çevreleyen araknoid villuslar) BOS'un geri emiliminde rol aldığı düşünülmektedir (1,42).

2.1.5.2. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarında BOS İncelemesi

Santral sinir sistemi enfeksiyonlarında BOS'ta olan değişimler, enfeksiyonun tipi ve etken mikroorganizmanın tespiti konusunda önemli bilgi verir. BOS örneğinin incelenmesi, bakteriyel, viral ve fungal menenjitin tanısında en önemli yaklaşımdır, ayrıca ensefalit tanısında değer taşır. Mikotik anevrizmalı bakteriyel endokarditte, subaraknoid kanama veya potansiyel hemorajik enfeksiyöz koşullarda, metastatik tümörler veya BOS'a geçişi olan SSS tümörleri, multipl skleroz, Guillian-Barre sendromu tanısında da BOS incelemesi gerekir. Beyin apsesi veya paramenenjiyal enfeksiyonlarda BOS incelenmesinin değeri çok azdır. BOS, lomber ponksiyon (LP) ile elde edilir. Eğer LP bölgesel enfeksiyon nedeniyle ya da teknik olarak yapılamıyorsa sisternal, yüksek servikal (C2) veya ventriküler girişim yapılabilir. Ventriküler girişim, özellikle obstruktif hidrosefali olan intraventriküler enfeksiyonlarda değerlidir (1).

2.1.5.3. Lomber Ponksiyon Tekniği

Lomber ponksiyon, medulla spinalisin L2'ye dek uzanmasından dolayı, bu seviyenin altından yapılır. En uygun yer, L3-L4 arasındır. Uygun örnek alabilmek için hastaya işlem esnasında düzgün pozisyon verilmesi, omurganın alt vertebralarda yeterli açıklık sağlayacak şekilde bükülmesi gerekir. Bunun için hasta düz bir yüzeye yan yatırılır. Dizlerin göğse doğru bükülmesi, baş ve çenenin aşağıya bükülmesi, kolların diz tarafında bitleştirilmesi ve sırtın masanın ya da yatağın ucuna gelmesi en uygun pozisyonudur. Bölge steril bir örtüyle kaplanır ve antiseptik solüsyonlarla cilt temizliği sağlanır. Ağrıyı azaltmak için lokal anestezi kullanılabılır. Hasta anksiyete içindeyse kısa etkili bir sedatif kullanılabılır. Spinal artriti olan, obez ve yeterli iletişim kurulamayan hastalarda LP'yi görüntüleme eşliğinde yapmak gerekebilir. Hasta ve yakınlarına bilgi verilmeli ve yazılı onay alınmalıdır. Uygun pozisyon alınca spinal iğne (tercihen 20 ya da küçük ölçekte) ile sırta dik olacak şekilde üçüncü ve dördüncü lomber vertebra arasından orta hatta girilir. İğne girildikten sonra mili sık sık kontrol edilerek subaraknoid aralığa girildiği anlaşılır. İşlem sonrası mil kapatılarak iğne çekilir, bölge steril olarak kapatılır ve hastanın 4-6 saat kadar yatar pozisyonunda kalması önerilir, vital ve nörolojik bulgular izlenir (1).

Dikkatlice yapılacak bir lomber ponksiyonun kontrendikasyonları az olup yalnızca şu durumlarda LP yapılması geciktirilebilir veya vazgeçilebilir.

1.Yenidoğan döneminde ağır kardiyopulmoner bozukluk; böyle hastalarda LP yapılması

için boyunun ve vücudun fleksiyona getirilmesi hipoksiye neden olabilir ve vital bulguları bozabilir. Bu durumda LP ertelenmeli veya çok dikkatli yapılmalıdır.

2. Kafa içi basınç artışı belirtilerinin olduğu hastalar; papil ödemi, bradikardi gibi kafa içi basınç artışı belirtilerinin olduğu hastalarda herniasyon riski nedeni ile LP yapılması geciktirilmelidir. Bu hastalara uygun tedavi ile (mannitol, steroid) kafa içi basıncı düşürüldükten sonra LP yapılabilir.

3. LP yapılacak yerde lokalize deri, yumuşak doku ve epidural abse olduğu durumlarda LP yapılmamalıdır. Trombositopeni (trombosit sayısı 40.000), antikoagülasyon, ileri derecede skolyoz olması rölatif kontrendikasyonlar olup böyle vakalarda LP yapılması geciktirilebilir.

Menenjit düşünülen ve herhangi bir nedenle LP ertelenen hastalarda, kan ve diğer kültürlerin alınmasını takiben menenjit tedavisine başlanmalı, hasta tolere edebilecek duruma gelince LP yapılmalıdır. Bu hastalarda antibiyotik tedavisi nedeni ile BOS kültürlerinde üreme olmayabilirse de, hücre sayısı, gram yayması ve biyokimyasal değerler önemlidir (43).

Her LP yapılışında mutlaka önce basınç ölçülmeli sonra hücre sayımı, biyokimyasal inceleme (şeker, protein) ve mikrobiyolojik incelemeler için örnek alınmalıdır (43).

2.1.5.4. BOS incelenmesi

Menenjit tanısı için BOS incelemesi gereklidir (4). Lomber ponksiyon öncesi yapılması gereken testler planlanmalı ve testlere yetecek kadar tüp hazırlanmalı, örnek alınmalıdır. Genellikle üç ya da dört tüp gerekir. Birinci tüp kimyasal veya serolojik testler için, diğer tüpler hematolojik ve mikrobiyolojik incelemeler için kullanılır. Bu yaklaşım, girişim travmatik olursa beyaz kürenin yanlış olarak yüksek olarak çıkmasını ve deri florası ile BOS kültür örneğinin kontamine olmasını engellemek içindir. Eş zamanlı olarak LP'den hemen önce kan şekeri alınması gerektiği unutulmamalıdır. Kronik ya da beklenmeyen bir enfeksiyon olasılığına karşı BOS örneği dondurularak saklanmalıdır. Rutin BOS incelemesinde BOS basıncı, renk değişikliği, bulanıklık, protein ve glikoz konsantrasyonu ölçümü, eritrosit ve lökosit hücre sayımı, hücrelerin ayırımı, gram boya ve bakteriyel kültür gerekirse, aside dirençli bakteri boyası yapılır. Diğer testler başlangıç test sonuçlarına veya ön tanılarına göre yapılır. Mikroorganizma tespit edilmeden BOS bulgularında değişim hiçbir zaman patognomik değildir ve BOS bulguları her zaman klinik, nörolojik ve nöroradyolojik bulgulara göre

yorumlanmalıdır. Özellikle bakteriyel viral ayrımı sorun yaratır ve sadece BOS bulgularına göre, antimikrobiyal tedaviyi bırakmak ölümcül sonuçlara yol açabilir (1, 44).

Tablo 2.3. Akut bakteriyel menenjitte BOS bulguları (13).

BOS Parametreleri	Tipik Bulgular
Açılış Basıncı	200-500 mm H ₂ O
Beyaz küre miktarı	1000-5000 mm ³ (100-10 000)
Nötrofil yüzdesi	>%80
Protein	100-500 mg/dL
Glikoz	40 mg/dL
BOS/Serum glikoz oranı	0.4
Gram boyama	%60-%90 oranında pozitif
Kültür	%70-%85 oranında pozitif
C-Reaktif Protein	>100 ng/mL
Laktat	>3,8 mmol/L
Limulus lizat testi	Gram negatiflerde pozitif

2.1.5.5. BOS basıncı

BOS basıncı ölçülürken hastanın sakin olması gereklidir. Baş ve ekstremiteler ekstansiyona getirilmeli, karına baskı yapılmamalıdır. Bu durumda iken solunumla küçük dalgalanmalar normaldir. Bebek ve küçük çocuklarda LP sırasında genellikle ağlayıp rahat durmadıklarından açılış ve kapanış basınçları sağlıklı olarak ölçülemez. BOS basıncının yüksek olduğu durumlarda hastanın juguler venine bası yapılmasından kaçınılmalıdır (43). BOS açılış basıncı sağlıklı bireylerde, 50-195 (180) mm H₂O arasındadır (3,8-15,0 mmHg). Obezlerde 250 mm H₂O'ye dek yükselebilir, prematüre ve yeni doğanlarda düşüktür (sırasıyla 95 mmH₂O ve 100 mmH₂O). BOS basıncı anksiyete veya stres esnasında artar ve hiperventilasyon durumunda düşer. BOS basıncının 60 mm H₂O'dan düşük olması intrakraniyal hipotansiyon, 250 mm H₂O'dan yüksek olması intrakraniyal hipertansiyon olarak tanımlanır. Eğer BOS basıncı çok düşük ve sıfıra yakınsa tam spinal blok düşünmek gerekir. Çok yüksek olduğu durumlarda herniasyon riskini düşünmeli ve kafa içi basıncını düşürecek önlemler alınmalı, hem kan hem de kafa içi basıncı monitörize edilmelidir. Açılış basıncının %50'sine düştüğü durumlarda ek BOS örneği alınmamalıdır (1, 42). Bakteriyel menenjitlerde basınç genellikle artmış olup, 100-300 mm H₂O BOS arasında değişir (4).

2.1.5.6. BOS'un görünümü

BOS normalde berrak görünümündedir. Mililitrede 200'den fazla lökosit, ml'de 400'den

fazla eritrosit veya bakteri bulunması ve/veya protein miktarının fazla olması BOS'un bulanık görünmesine neden olur (4). Eritrosit sayısı $6000/\text{mm}^3$ 'den fazla ise kanlı, $400-6000/\text{mm}^3$ arası ise bulanık ve ksantokromik veya pembemsi görünüm olur. Ksantokromi, santrifüje BOS süpernatantının sarı veya sarı-yeşil renk almasıdır. Genellikle eritrositlerin parçalanması sonucu oksihemoglobin, methemoglobin ortaya çıkışına bağlıdır. Eritrositlerin subaraknoid aralığa girişinden 2-4 saat sonra (12 saate kadar uzayabilir) görülür ve 2-4 haftaya dek bu görünüm kalabilir. BOS protein konsantrasyonunun $>150 \text{ mg/dL}$ olduğunda veya sistemik hiperbilirubinemde ($>10-15 \text{ mg/dL}$), malign melanom metastazlarında da ksantokromi görülür. Nadiren lomber ponksiyon sonrası epidural yağ aspirasyonuna bağlı olarak bulanıklık görülebilir. BOS'un doğrudan incelenmesi subaraknoid kanama ile travmatik LP ayırımı açısından önemlidir. Travmatik lomber ponksiyon sonrası BOS ilk başta kanlı iken, zamanla BOS akımına bağlı olarak rengi açılır. Normalde BOS vizkozitesi enfeksiyonlardan çok az etkilenir. Kriptokok menenjitlerinde kapsüller polisakkaritlere bağlı olarak vizkozitede değişim olabilir (1, 8, 42).

2.1.5.7. Hücre sayımı ve dağılımı

BOS alındıktan hemen sonra hücre açısından değerlendirilmelidir. Ortalama 90 dakikada BOS'taki lökositler parçalanarak yok olurlar. Hücre sayımı için önce doğrudan, sonra boyanarak sayım yapılması gerekir. BOS boyaması için kullanılan boyalar eritrositleri parçaladıklarından boyamadan önce mutlaka doğrudan inceleme ile bir kanama olup olmadığını anlaşılmalıdır. LP yapılırken, BOS'un kanlı gelmesi; travmatik LP nedeniyle damar zedelenmesi neticesinde kanamaya bağlı olabileceği gibi daha önceden varolan subaraknoid kanamaya da bağlı olabilir. Bu nedenle LP sırasında BOS'un kanlı geldiği görülür görülmez arka arkaya 3-4 tüpe bir miktar BOS alınarak renginin açılıp açılmadığına bakılmalıdır. Renk giderek açılıyorsa olayı daha çok LP sırasında olan kanamaya bağlı olduğu düşünülebilir. Eğer bu yolla karar verilemezse kanlı BOS santrifüj edilir. Üst kısım berrak ise olay LP sırasında damar travmasına bağlıdır. Ksantokromik ise daha önceden olan bir kanama vardır. Yenidoğan döneminde, doğum sırasında olan hafif subaraknoid kanamalar ve/veya hiperbilirubinemi nedeniyle ksantokromik görünüm olabilir. Bir subaraknoid kanamada ksantokromik renk olması için kanamadan sonra 4-12 saat geçmesi gereklidir. Bu incelemenin yanında BOS'un santrifüj edilmemiş bir kısmı da

mikroskopta incelenmelidir.

1. Mikroskopik incelemede eritrositlerin yapılarına bakılmalıdır. BOS osmolaritesi plazmadan farklı olduğu için BOS'a geçen eritrositlerin şekillerinde değişiklikler, hücre zarında düzensizlikler olur. Bu değişmelerin olması için de bir süre geçmesi gerektiğinden normal eritrositlerin görülmesi yeni kanamayı, eski eritrositlerin görülmesi daha önceden olan bir kanamayı gösterir.

2. BOS'daki eritrosit/lökosit oranı saptanır. BOS'daki eritrosit/lökosit oranı, eş zamanlı olarak bakılan periferik kandaki eritrosit/lökosit oranından fazla ise pleositozis olduğu kabul edilir. Genel olarak periferik kanda eritrosit/lökosit oranı normal ise BOS'ta her 700 eritrosite karşılık birden fazla lökosit bulunması (1/700 oranı) önemli kabul edilmelidir (43).

Santral sinir sistemi enfeksiyonlarının tanısında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde BOS'taki hücre sayısı ve hücrelerin tipi çok önemlidir. Normalde çocuk ve erişkinde santrifüje edilmemiş BOS'ta hücre sayısı 0-5/mm³'dir, sitoplazmaları dar küçük lenfositlerden oluşur. Büyük lenfositler ve diğer mononükleer hücreler, nötrofiller, plazma hücreleri ve eozinofil normalde beklenmez. Yeni doğanda hücre sayısı daha yüksek (32/mm³, ortalama 8-9/mm³) olabilir. Lomber ponksiyon sonrası hücrelerin parçalanmasına bağlı olarak sayı zaman geçtikçe azalır ve 30-60 dakika sonra bakıldığında yanlış negatif sonuçlar verebilir. Ayrıca lökositler cam veya plastik tüpün duvarlarına yapışabilir. Bu nedenle BOS'ta hücre sayımı hemen yapılmalıdır. Hücre sayısı <1000 hücre/mm³ olduğunda elektronik hücre sayımı hatalı sonuç verir ve BOS'ta bu nedenle hücre sayımında tercih edilmez. Travmatik LP sonrasında veya kanamada subaraknoid aralığa eritrosit ve diğer kan hücrelerinin girişine bağlı olarak BOS incelemesinde beyaz küre sayısı yanlış olarak yüksek çıkabilir. Böyle durumlarda doğru lökosit sayısını bulmak için ya BOS'taki eritrosit ve lökosit sayısı, perifer kandakilere oranlanır ya da formül ile hesaplanır (1, 8). BOS'ta doğru lökosit sayısı:

$$\text{BOS'ta bulunan lökosit sayısı} = \frac{\text{kan lökosit sayısı} \times \text{BOS eritrosit sayısı}}{\text{Kan eritrosit sayısı}}$$

Kan eritrosit sayısı

Çocuklarda BOS'da 0-5 mononükleer hücre (lenfosit ve monosit) olabilir. Normalde BOS'ta polimorfonükleer lökosit (PMNL) yoktur. Bakteriyel menenjitli vakaların

% 90'ında BOS'da lökosit sayısı 100/ml'den, % 65-70'inde 1000/ml'den fazladır ve PMNL hakimiyeti (total hücrenin % 75-95'i PMNL'dir) vardır. Hastalığın erken döneminde lenfosit hakimiyeti görülebilir. Viral menenjitli vakaların % 20-75'inde de hastalığın erken döneminde PMNL hakimiyeti görülür (4).

BOS'ta lökosit sayısında artış; enfeksiyonlar, allerji, lösemi, multipl skleroz, kanama, travmatik LP, ensefalit, SSS metastazları ve Guillain-Barre sendromunda görülür. Uzamış nöbetler sonrasında, subakut bakteriyel endokarditte, kızamık gibi sistemik viral enfeksiyonlarda, graft rejeksiyonunun önlemek amacıyla anti-CD3 antikor verilme sonrasında da BOS'ta hücre artışı olabilir. Jeneralize nöbetlerde görülen hücre sayısı 80/mm³'ü geçmez. Mikobakteriyel, fungal, riketsiyal, spiroketal ve viral enfeksiyonlarda mononükleer hücreler, diğer bakteriyel enfeksiyonlarda ve amebik enfeksiyonlarda polimorfonükleer hücreler hakimdir. Bakteriyel menenjitte genellikle hücre sayısı 1000/mm³'den fazladır, hücrelerin % 85'den fazlası nötrofildir, makrofajlar içinde bakteri görülebilir. Menenjitlerde erken dönemde hücre sayısında hiçbir artış görülmeyebilir ya da viral enfeksiyonlarda başlangıçta nötrofiller görülebilir. Bu nedenle 8-24 saat içinde tekrarı gerekebilir. Bağışıklığı ağır baskılanmış bireylerde enflamatuvar yanıt olmayabilir (1, 8). Herpesvirus enfeksiyonlarında ve amebik ensefalitte eritrosit görülebilir. BOS'ta eozinofil cysticercosis başta olmak üzere paraziter enfeksiyonlarda ve *M. tuberculosis*, *T. pallidum*, *M. pneumoniae*, *Coxsackie B4* virüs enfeksiyonlarında, fungal menenjitte, kronik lenfositik koriyo menenjitte, ayrıca enfeksiyon dışı idiyopatik eozinofilik menenjit, granülatöz menenjit (sarkoidoz), eozinofilik lösemi, lenfoma, intratekal antibiyotik ve diğer ilaç kullanımında, ventriküloperitoneal şant varlığında olabilir (1).

2.1.5.8. BOS'un Boyalı Mikroskopik İncelenmesi

Boyalı mikroskopik inceleme BOS değerlendirilmesinin vazgeçilmez bir parçasıdır ve antibiyotik tedavisini yönlendirir. Şüphelenilen etkene yönelik boyama yapılır. BOS'ta Gram boyama ile mikroorganizma tespiti etkene ve BOS'taki konsantrasyonuna göre değişir. Örnek, 15 dakika 3.000 x g. santrifüje edilmelidir. BOS'ta bakteri sayısı 10³/mL iken bakteri tespit oranı % 25 civarındayken, >10⁵/mL'ye çıktığında bu oran % 97'ye ulaşır (1).

Gram boyama ile bakteriyel menenjitli vakaların % 60-90'ında bakteri saptanır. Ancak Gram boyamada bakteri görülme olasılığı bakteri sayısına bağlıdır. BOS bakteri

konsantrasyonu 10^5 CFU/ml'den fazla olduğunda vakaların çoğunda bakteri görülürken, bakteri sayısı 10^3 CFU/ml'den düşük olduğunda % 25 oranında pozitifdir. Bakteriyel menenjitli vakaların % 80'inde kültürde üreme olur ve kültür sonucu için 48 saat beklenmesi gerekir (4).

Pnömonokok ve stafilokok menenjitlerinde tespit oranı en yüksektir. Kısmen tedavi edilen menenjitlerde akridin oranj boyası daha iyi sonuç verir. Pnömonokoklarda kapsül şişme reaksiyonu da değerlendirilebilir (1). Aside dirençli bakteri boyaması için en az 20 mL örnek olmalıdır, örnek miktarı, incelenen örnek sayısı, santrifüj süresi, inceleme süresi arttıkça tespit oranı artar. Auromine-rhodamine boyası ile duyarlılık artar (1, 45). *Ehrlichia* enfeksiyonlarında çok az olguda BOS'ta morula tespit edilebilir. Funguslar Gram ya da gümüşleme boyası ile tespit edilebilir, negatif sonuçlar tanıyı dışlamaz. Kriptokok menenjitinde çini mürekkebi boyasının duyarlılığı normal kişilerde % 50, AIDS olgularında % 75 civarındadır. Trofozoidler taze preparatta veya faz kontrast mikroskopta aranabilir (1).

2.1.5.9. BOS'un Biyokimyasal İncelemesi

BOS'ta rutin olarak protein ve şeker düzeyi ölçülmesi gerekir. Zamanında doğmuş bebeklerde BOS protein düzeyi ortalama 90 mg/dl (20-170 mg/dl)'dir. Bu değer prematürelerde ortalama 115 mg/dl (65-150 mg/dl)'dir. Pleositozis olmadan protein düzeyinin arttığı durumlarda menenjit dışında parameningeal enfeksiyon, intrakranial kanama, konjenital enfeksiyon gibi nedenler düşünülmelidir. Bebek 2 aylık olduktan sonra normal BOS protein düzeyi 40 mg/dl'den azdır. Bakteriyel menenjitlerde BOS proteini artar. Bu artış kan-beyin engelini bozulmasına ve inflamasyona bağlıdır. Proteinin çok arttığı durumlarda, BOS bir müddet bekletilirse kendiliğinden pıhtılaşır. Kanlı BOS'un şeker ve protein düzeylerine bakılabilir. Ancak sonuçları değerlendirirken kanamanın miktarının göz önüne alınması gereklidir. BOS'daki her 1000 eritrosit için 1 mg'lık protein artışı olur. BOS incelemeleri arasında en önemlilerinden birisi BOS şeker düzeyidir. Yanlış değerlendirmeye neden olmamak için kan ve BOS örnekleri vakit geçirmeden laboratuara ulaştırılmalıdır. BOS şekerinin doğru olarak değerlendirilmesi bakteriyel ve viral menenjit ayrımında bakteriyel menenjitlerde enfeksiyonun şiddetinin, prognoz ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde önemlidir. Genel olarak şeker ne kadar düşük ise enfeksiyon o kadar ağırdır. Hafif bakteriyel menenjitlerde şeker normal bulunabilir. Bazı

pnömokoksik yenidoğan menenjitlerinde de hücre sel yanıt ve/veya şeker düzeyinde düşme görülmeyebilir. Ancak bazı küçük bebeklerde BOS steril ve kan şekeri normal olsa bile haftalarca BOS şekeri düşük olabilir. BOS şeker düzeyi, kan şekeriyle bağı olduğundan BOS şeker düzeyi mutlaka eş zamanlı kan şekeri düzeyi ile birlikte değerlendirilmelidir. Eş zamanlı olarak alınacak kan şekeri mutlaka LP yapılmadan hemen önce alınmalıdır. Aksi halde LP yapılması sırasında ortaya çıkan stres durumu kan glikozunun yükselmesine ve yanlış değerlendirmeye neden olabilir. Yeni doğan döneminde, özellikle prematürelde normal serum glukoz düzeyi düşük olabilir (30-50 mg/dl). BOS glukozunun kan glukozuna oranı 7/8 olup, bazen matür ve prematür bebeklerde % 100'den fazladır. Büyük bebeklerde ve erişkinlerde BOS şekeri/kan şekeri oranı 2/3'ün üzerindedir. Bakteriyel menenjitte BOS şekeri ve BOS şekeri/kan şekeri oranı azalır (43).

Menenjitte BOS şekerinin düşük olmasının başlıca bilinen nedenleri; infeksiyon hastalığı nedeniyle beynin glukoz kullanımının artması ve kan-beyin glukoz taşınmasındaki bozukluklardır. Bakteri ve lökositlerin glikolitik etkileri ile BOS şekerinin düştüğünü ileri süren görüş bugün pek kabul edilmemektedir. BOS şeker düzeyi tedavi ile ilk düzelen laboratuvar bulgularındandır (43).

2.1.5.10. BOS Kültürü

BOS'un bakteriyolojik kültürü bekletilmeksizin ve olası etkenlere yönelik olarak yapılmalıdır. Ayrıca SSS enfeksiyonları sıklıkla diğer sistemik hastalıkların komplikasyonu olabileceğinden kan ve olası enfeksiyon bölgesine göre diğer kültür örnekleri alınmalıdır. BOS alımından önce kısa süreli antibiyotik alınmış olması beyaz küre sayısını önemli ölçüde etkilemeyecek ama Gram boyamada bakteri görülmesi ve kültürde üremesini etkileyecektir (1).

Menenjit düşünülen her hastadan en az 1 ml BOS örneği ile kültür yapılması gerekir. BOS kültürü LP sırasında hasta başında yapılırsa etkenin üretilme şansı artar. BOS örnekleri özellikle kanlı agara ve çukulatalı agara ekilmelidir. Beyin apsesi, orta kulak, mastoid ve sinus enfeksiyonları, kraniotomi yapılması, baş ve boyun malignansileri, baş travmaları ve BOS şanti olan hastalarda anaerob etkenler ile menenjit meydana gelebileceğinden böyle predispoze nedenlerin birinin mevcudiyetinde mutlaka anaerob BOS kültürlerinin de yapılması gereklidir (43).

2.1.5.11. BOS Moleküler İncelemesi

Polimereaz Zincir Reaksiyonu (PCR), DNA molekülleri topluluğunda, özgül hedef DNA dizilerinin doğrudan çoğaltılmasına dayanır ve bu yöntemin uygulanabilmesi için, çok az miktardaki DNA bile (teorik olarak bir DNA) yeterlidir. PCR reaksiyonunda üç temel basamak vardır ve çoğaltılmış ürünün miktarı, teorik olarak, bu üç adımın tekrarlanma sayısına bağlıdır. Bu üç basamaktan oluşan bir reaksiyon seti; çift zincirli ürünün tek zincirli hale getirilmesi (denaturation), primerlerin bağlanması (annealing) ve polimeraz enzimi ile zincirin uzaması (extension), bir döngü olarak ifade edilir. PCR bir zincir reaksiyonudur. Çünkü yeni DNA zincirlerinin sayısı her döngüde iki katına çıkar ve yeni zincirler bir sonraki döngüde kalıp görevi görürler (46).

PCR tıbbi araştırma alanlarının birçoğunda önemli kullanım alanları bulmuştur. Özellikle mikrobiyolojide müşkülpesent veya kültürü yapılamayan birçok mikroorganizmanın direkt tanısında oldukça başarı sağlamaktadır (47). Bunun yanı sıra özellikle örnekte etken sayısının az olduğu durumlarda da (menenjit hastalarının BOS örneği gibi) yüksek tanısal değer taşıdığından, geniş bir kullanım alanı bulmuştur.

En az yüz yıldan beri bakterilerin tanımlanmaları kültür ortamlarında üretilmeleriyle yapılmaktadır. Besiyerlerinde çoğalan bakterilerin koloni morfolojileri ve biyokimyasal özellikleri gibi fenotipik karakterleri incelenerek belirli bir tür veya cins düzeyinde tanısı yapılabilmektedir. Fenotipik tanı yöntemleri klinik yönden önemli çok sayıda mikroorganizma için kullanılmakla birlikte, uygulamada bazı problemler bulunmaktadır. Bunlar:

1. Birçok önemli patojen bakteri kültür ortamında üretilmemekte veya zor üremektedir. Özellikle anaeroplara, patojenik *Neisseria*'lar ve mikobakteriler gibi özel transport ve kültür ortamları gerektiren bakterilerin üretilmesinde büyük zorluklar yaşanmaktadır.
2. Bazı patojen mikroorganizmaların kültüre dayalı tanısı uzun zaman almaktadır. Bu durum etkin tedaviyi geciktirmekte ve prognozun olumsuz yönde ilerlemesine neden olmaktadır.
3. Bir organizmaya ait bazı fenotipik karakterler, laboratuvar koşullarına bağlı olarak değişime uğrayabilmektedir. Örneğin bazı meningokoklar ilk izolasyonlarında maltozu metabolize etmekte yetersiz oldukları halde, pasajlarında maltoz pozitif olabilmektedir.
4. Belirli bir fenotipik karakter birçok değişken gen tarafından

oluşturulabilmektedir. Bu durumda genetik olarak farklı organizmalar, fenotipik olarak tek bir mikroorganizma gibi tanımlanabilmektedir.

Fenotipik tanı yöntemlerinde karşılaşılan bu ve benzeri zorluklar, başta PCR olmak üzere birçok moleküler yöntemin bilimin diğer alanlarında olduğu gibi mikrobiyolojide de kullanımını kaçınılmaz hale getirmiştir. Moleküler tanı yöntemleri çoğunlukla konvensiyonel testlere destek, bazı durumlarda ise tanıdaki tek seçenek olarak kullanılmaktadır (48).

Akut bakteriyel menenjitte kültür sonuçlarının geç alınması, Gram boyama sonuçlarının yeterli duyarlılıkta olmaması nedeniyle PCR'ın tanıda kullanımı üzerinde pek çok çalışma yapılmaktadır. Son yıllarda, PCR'da kullanılan bakteriyel primerler oldukça geliştirilmiş, spesiviteyi artırılmıştır. Multipleks primerlerin kullanımı ile PCR'ın duyarlılığının % 100, özgüllüğünün % 98.2, pozitif prediktif değerinin % 98.2, negatif prediktif değerinin %100 olduğu gösterilmiştir. Yüksek tanısal duyarlılığına ve özgüllüğüne rağmen, rutin kullanıma girmeden önce özellikle yanlış negatif sonuçların azaltılması ve daha üzerinde çalışılması gerekir. Floresan insitu hibridizasyon (FISH) daha az duyarlı fakat Gram boyamada bakteri olan örneklerde yararlıdır. Her iki testin farklı üstünlükleri ve olumsuzlukları nedeniyle birlikte kullanımını önerenler de bulunmaktadır (13).

BOS ve çeşitli vücut sıvılarında Hib kapsül antijeninin hızlı tanımı için kapsül şişme reaksiyonu ve ayrıca lateks aglütinasyonu (LA), enzim immünassay (EIA), PCR, nükleik asit propları ve monoklonal antikorlar kullanılabilir. *H. influenzae* ile ilgili epidemiyolojik çalışmalarda bakterilerin genotiplendirilmesi amacıyla sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE) kullanılarak lipopolisakkarit analizi yapılabilir. Ayrıca proteine dayalı immunoblot fingerprinting, poliakrilamid jel elektroforezi, multilokus enzim elektroforezi kullanılabilir (17). Multilokus enzim elektroforezi, rRNA prop teknolojisi, PCR ve "pulse field gel electrophoresis" *N. meningitidis*'in epidemiyolojik tanısında kullanılan moleküler tekniklerdir (21). Vücut sıvılarında pnömokok DNA'sı araştıran PCR yöntemleri BOS için duyarlı ve özgül sonuçlar verirken kan için duyarlılık düşüktür (49). Akut bakteriyel menenjitli hastalarda serum ve BOS C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin değerleri yükselmektedir. Prokalsitonin ölçümü bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırımında yararlıdır. Serum ve BOS'ta >0.5 ng/mL üzerinde prokalsitonin değerlerinin bakteriyel menenjit tanısında duyarlılık ve özgüllüğünün çok yüksek olduğu gösterilmiştir. BOS'ta

100 ng/mL'den yüksek CRP deęerleri bakteriyel ve viral menenjit ayırmakta yardımcı olabilir. Bununla birlikte her iki test başka kořullarda da yůkselebilmektedir ve bakteriyel menenjitte yalancı negatiflik gůrőlebilir. Beyin omurilik sıvısı deęerleri viral menenjit dőřőndőren ve karar verilemeyen, Gram boyama negatif olgularda normal serum CRP ve prokalsitonin deęerlerinin negatif prediktif deęeri oldukça yůksek bulunmuřtur (13, 50).

Bakteriyel menenjitlerde periferik kan lůkosit sayısı artar. Polimorfonőkleer lůkositoz vardır (12.000-20.000/mm³). Kusma çoksa hemokonsantrasyon ve ona baęlı deęiřiklikler olabilir. Eritrosit sedimantasyon hızı artar, idrar incelemesi genellikle normaldir, febril albőminőri olabilir (13).

Bakteriyel menenjitin tanısında nőkleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) kullanmak için iki ana sebep vardır. Birincisi, hastanın tedavisinde geleneksel yaklaşımın (BOS sőrőntősőnőn Gram boyası ile boyanması) tanıya ulaştırmamasıdır. Bu durum olguların yaklaşık % 50'sinde gůrőlőr ve antibiyotik kullanılmış ise oran % 95'e yůkselir. İkinci neden, epidemiyolojik sebeplerle etken ajanın belirlenmesi ihtiyaıdır (51).

2.1.6. Tedavi

Bakteriyel menenjit acil bir hastalıktır ve menenjit dőřőnőlen hastada tedavi hemen başlanmalıdır. Antibiyotik tedavisine başlamak için mikrobiyolojik ve serolojik testlerin sonuçlanması beklenmemeli ve kullanılacak antibiyotiklerin ilk dozu 30 dakika içinde verilmelidir. Akut bakteriyel menenjit tedavisinde LP yapılamayan bir sağlık kurumunda hastayı sevk etmeden önce ilk gőren hekimin intravenőz yoldan 2 gram seftriakson vermesi uygundur. Seftriakson hastane dışında gelişmiş, altta yatan hastalığı olmayan hastaların akut bakteriyel menenjitinden sorumlu olan *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae*'ya etkilidir. Yukarıda adı geçen őr bakteriyeye *L. monocytogenes*'i ilave etmek gerekirse seftriaksona ampisilini kombine ederler. Seftriaksonun yarılanma mrő uzun olduğu için hastaya 12 saat kazandırır (3).

2.1.6.1. Ampirik tedavide;

Yeni doğanlarda, olası patojenler; B grubu streptokoklar; *S. agalactiae*, *E. coli*, *L. monocytogenes*, *Klebsiella* spp. ve enterokoklara karşı; ampisilin bir aminoglikozit ile kombine edilerek veya ampisilin bir őrőncő kuşak sefalosporin (sefotaksim gibi) ile kombine edilerek verilmelidir (13).

Bir ile 3 ay arasında, olası patojenler; Grup B streptokoklar, *E. coli* ve *S. pneumoniae* olup, ampisilin bir üçüncü kuşak sefalosporinle (seftriakson veya sefotaksim) kombine olarak verilmelidir. Penisilin dirençli pnömokokların yaygın olduğu yerlerde ampisilin yerine vankomisin önerilir. Vankomisinle birlikte deksametazon kullanıldığında, BOS'a geçiş azalacağından rifampin eklenmesini önerenler de bulunmaktadır. Üçüncü kuşak sefalosporin yerine kloramfenikol kullanımı diğer bir seçenektir (13, 14, 41).

İki yaş ile elli yaş arası, olası patojenler; *S. pneumoniae* veya *N. meningitidis*'tir. Normalde IgG2 tipi immunglobulinler yeterli düzeye ulaştığı ve *H. influenzae* tip b'ye karşı bağışıklık sağlanabildiği için, Hib menojitlerine 3-5 yaşlarından sonra rastlanmaz. Önerilen tedavi üçüncü kuşak sefalosporin (seftriakson veya sefotaksim) olup, bölgede penisilin dirençli pnömokoklar baskınsa vankomisin eklenir. Vankomisinle birlikte deksametazon kullanılacaksa rifampin eklenebilir (13, 14, 41).

Elli yaş üstü, olası patojenler; *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes* ve aerobik gram negatif basillerdir. Önerilen tedavi ampisilin ile üçüncü kuşak bir sefalosporinin (seftriakson veya sefotaksim) kombinsyonudur. Lokal veriler, penisilin dirençli pnömokokların olduğunu gösteriyorsa vankomisin eklenir (13, 14, 41).

Ampirik tedavi başlarken, hastadan alınan BOS örneğinin Gram boyaması sonucu elde edilecek ön bilgi, tedavinin doğru yönlendirilmesine ışık tutacaktır. Gram boyama sonucuna göre ampirik olarak önerilen tedavi rejimleri Tablo 2.5'de gösterilmiştir (2)

Tablo 2.4. BOS'un Gram boyasında görülen bakteriye göre antibiyoterapi.

Bakteri	Antibiyotik
Gram pozitif diplokok (<i>S. pneumoniae</i>)	Vankomisin+seftriakson veya sefotaksim
Gram negatif diplokok (<i>N. meningitidis</i>)	Penisilin G veya ampisilin
Gram pozitif basil (<i>L. monocytogenes</i>)	Ampisilin+gentamisin
Gram negatif kokobasil (<i>H. influenzae</i>)	Sefotaksim veya seftrakson
Gram negatif basiller	Sefazidim+amikasin veya gentamisin

Bakteriyel menenjitte tedavi süresi meningokoklar için 5-7 gün, *S. pneumoniae* için 10-14 gün ve Hib için 7-10 gün olmalıdır. Eğer etken saptanamamışsa bu süre, tedaviye klinik olarak iyi yanıt alınması koşuluyla 10 gün kadardır. Yeni doğanlarda, immün yetmezliklerde ve Gram negatif basillerle oluşan menenjitlerde tedavi en az 21 gün

kadar olmalıdır (52).

2.1.7. Prognoz

Akut bakteriyel menenjitte mortalite oranı, etkenin cinsine, hastanın yaşına, altta yatan hastalığın varlığına ve tedaviye başlama zamanına göre % 5-40 arasında değişmektedir. Sağ kalanlarda ise sekel oranı % 30'a kadar çıkabilmektedir. Menenjite bağlı nörolojik sekeller arasında sağırılık, psiko-sosyal gerilik, motor bozukluklar, konuşma ve görme bozuklukları, hidrocefali, epilepsi sayılabilir. Mortalite *H. influenzae* enfeksiyonlarında % 5-8, meningokok enfeksiyonunda % 10-15, pnömokok menenjitinde % 25 ve *Pseudomonas* menenjitinde % 60'dır. Erken tanı ve tedavi ile mortalite azaltılabilir (3).

2.1.8. Komplikasyonlar

Dissemine intravasküler koagülasyon, akut sürrenal yetmezliği, endokardit, septik artrit, beyin hidropsu, subdural effüzyon, hidrocefali, lokalize ventrikülit, kortikal tromboflebit, saggital sinüs trombozu, epilepsi, zeka geriliği, paralizi, beyin absesi (3).

2.2. Aseptik ve Viral Menenjitler

Beyin omurilik sıvısında lenfositlerin hakim olduğu, rutin boyama ve kültürle etkenin saptanamadığı klinik tablo akut aseptik menenjit sendromu olarak adlandırılır. Sıklıkla virüsler etkindir. Her yaşta görülmesine rağmen, en sık yaz ve sonbahar aylarında çocuklarda görülür. Enterovirüs'ler etkeni saptanabilen olguların % 80-85'inden sorumludur. Kabakulak virüsü, lenfositik koriomenenjit virüsü, herpes virüsler, arbovirüsler ve HIV aseptik menenjite neden olan diğer virüslerdir (2, 7, 53-55).

Virüslerin dışında, rutin yöntemlerle belirlenemeyen bazı bakteriler, mikoplazmalar, otoimmün ya da kötücül hastalıklar ve ilaç reaksiyonları da aseptik menenjite yol açabilir. Ayrıntılı tanısal inceleme yapılmadığında, aseptik menenjit olgularının yalnızca % 10'unda bir etken belirlenebilir. Öte yandan, ayrıntılı epidemiyolojik ve mikrobiyolojik araştırmalar, etken olarak % 70'e ulaşan oranda virüsleri göstermektedir (53).

2.3. Tüberküloz Menenjit

Tüberkülozun en ağır klinik formu, santral sinir sistemi tüberkülozudur. Tüberküloz menenjit olgularının çoğunluğunda etken *M. tuberculosis*'dir. Bovin tipi tüberküloz

basili çok az vakada etkindir. Atipik mikobakteriler de nadiren menenjit etkeni olabilirler. HIV ile enfekte hastalarda en sık mikobakteriyel etken *M. avium* kompleksidir. *M. avium* kompleks enfeksiyonu, ileri evre HIV enfeksiyonunda sık görülmesine rağmen, santral sinir sistemi tutulumu nadirdir. Tüberküloz menenjitin görölme sıklığı toplumda tüberkülozun prevalansına paraleldir. Her yaşta göröllebilir. Çocukluk çağında, özellikle ilk 5 yaşta sık görölür. Genellikle primer enfeksiyonun komplikasyonu olarak gelişir. Erişkin yaş grubunda ise, her yaşta görölmesine rağmen en fazla 25-45 yaş arasında görölmeaktadır. HIV ile enfekte kişilerde tüberküloz önemli bir enfeksiyondur ve bu hastalarda tüberküloz menenjit gelişme oranı HIV ile enfekte olmayan tüberkülozlu hastalara göre daha yüksektir. Bu oran HIV ile enfekte olanlarda % 10 iken, HIV ile enfekte olmayanlarda % 2'dir. Tüberküloz menenjit primer enfeksiyonun erken veya geç komplikasyonu olarak gelişir. Kronik tüberkülozun seyri esnasında veya tedavi edilmeyen hastalarda son dönem komplikasyon olarak gelişebilir. Beslenme bozukluğu, alkolizm, diyabet ve hücrel immünitenin baskılanması tüberküloz insidansını arttırmaktadır. Tüberküloz menenjitte lezyon daha çok beyin bazal yüzündeki menenksleri tutar, konveks kısmı pek etkilemez. Kalın bir eksuda interpedinküler ve pontin sisternaları doldurur. Bu, lateral sulkuslara ve sisterna ambiens, arkada sisterna manga ve önde de kiazmatik sisternaya kadar uzanır. Bazal kısımda kafa çiftleri ve büyük damarlar, ventriküllerde koroid pleksuslar eksuda ile kaplıdır. Mikroskobik olarak, eksuda kazeifikasyon odakları ile lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin bir özellik gösterir. Vaskülit, tüberküloz menenjitin önemli karakteridir. Bazal damarlar, hem arterler hem de venler tutulur. Lokal ven ve arteriel vaskülitler anevrizmalara, trombozis ve fokal hemorajik infarktlara yol açabilir. Eksuda ile kaplı alanların altında beyin dokusunda da iltihabi değişiklik gözlenir; ödem, perivasküler infiltrasyon ve mikroglial reaksiyon. Vaskülite bağlı iskemik değişikliklerden infarktüse kadar giden beyin dokusu patolojisi gözlenir. Eksudaya bağlı beyin omurilik sıvısı (BOS) dolaşımı bozulur (5, 56, 57).

Tüberküloz menenjit yetişkinlerde genellikle sinsi bir şekilde başlar. Prodromunda kırgınlık, halsizlik, düşük dereceli ateş, aralıklı baş ağrısı ve kişilik değişiklikleri göröllebilir. Menenjit genellikle iki üç hafta içinde şiddetli baş ağrısı, meningismus, bulantı-kusma ve konfüzyon ile gelişir. Hastaların ancak % 20'sinde önceden geçirilmiş tüberküloz anamnezi mevcuttur. Tüberküloz menenjit, yetişkin hastalarda bakteriyel menenjitlerdeki gibi hızla gelişen akut menenjit tablosu şeklinde de göröllebilir.

Tüberküloz menenjitte ateş hastaların % 50-98'inde görülür. Meningeal irritasyon bulguları ve meningismus hastaların % 25-40'ında yoktur. Hastaların % 30'unda başvuru anında fokal nörolojik belirtileri mevcuttur. Bunlar tek veya daha az sıklıkla çift taraflı kraniyal sinir tutulumu şeklindedir. En sık tutulan kraniyal sinir VI'dır, bunu sırasıyla III, IV ve VII izler. Kraniyal sinir tutulumu baziller menenjitte destekleyen en önemli bulgudur. Ayrıca iskemik enfarkt sonucu hemiparezi, kore, hemiballismus, atetoz, miyoklonus ve serebellar ataksi görülebilir. Tüberküloz menenjitte inflamasyonun spinal meninkslere yayılması sonucunda radikülomiyopati gelişir. Eksüdo spinal blok ilerleyen parapleji veya kuadrolejiye neden olur. Bazı durumlarda ise inflamasyon spinal bölgeden başlar. Spinal kord etrafındaki eksüda tam veya kısmi blok yapar. Bu durumda erken dönemde hastada paralizi gelişir. Bunu baş ağrısı, konfüzyon, ense sertliği ve meninks irritasyon bulguları izler. Bu klinik tablo oldukça nadirdir (2, 5, 56).

Tüberküloz menenjitin klinik belirti ve bulguları hastalara göre oldukça farklılık gösterir. Klinik özellikleri sistematize etmek amacı ile “ British Medical Council” 1947'de hastalığı evrelendirme şeması önermiştir. Bu evrelendirme oldukça kabul görmüştür. Buna göre hastalık belirti ve bulgulara göre üç klinik evreye ayrılır;

Evre I: Bilinç açık, nonspesifik belirti ve bulgular var. Nörolojik semptom yok.

Evre II: Meninks irritasyon belirtileri, hafif şuur değişikliği, minor nörolojik defisit (kraniyal sinir paralizileri gibi) vardır.

Evre III: Ciddi şuur değişiklikleri, stupor veya koma, konvulziyon, belirgin parazi ve istemsiz hareketler vardır (5, 56, 58).

2.3.1. Tanı

Tüberküloz menenjit tanısında BOS tetkiki esastır. BOS basıncı artar. Görünüm renksiz veya ksantokromik olabilir. Hücre sayısında orta derecede artış olur. Genellikle hücre sayısı $500/\text{mm}^3$ altındadır. Nadiren $1200/\text{mm}^3$ üstüne çıkabilir. Hücrelerin çoğunluğunu lenfositler oluşturur. Erken dönemde polimorfonükleer lökositler hakim olabilir, tekrar edilen ponksiyonlarda lökositlerin arttığı gözlenir. BOS oda ısısında bekletildiğinde fibrin ağı oluşumu gözlenir. BOS'ta protein seviyesi artar, genellikle 100-500 mg/dL arasındadır. Glukoz seviyesi düşer, genellikle 40 mg/dL altındadır. BOS sedimentinin Ziehl-Neelson metoduyla boyanan preparatlarında aside dirençli bakteri (ARB) gösterilmesi erken tanı için çok önemlidir. BOS sedimentinde ARB pozitifliği % 10-40

arasında değişir. Art arda dört ayrı BOS örneğinin çok dikkatli bir şekilde incelenmesi ile ARB pozitifliği oranı % 80-85'e ulaşmaktadır. BOS sedimentinin auraminrodamin fluokrom boyası ile boyanarak incelenmesi, ARB pozitiflik oranını artırmaktadır. Tüberküloz menenjitin kesin tanısı BOS kültüründe tüberküloz basilinin üretilmesiyle konur. Ancak erken tanıda yardımcı değildir. Otomatize sistemlerle yapılan kültürlerde, bakterinin üremesi 1-2 haftaya kadar inmektedir (5, 56, 57). Yeterli miktarlarda (>5 mL) BOS örneğinin ekilmesiyle *M. tuberculosis*'in kültürlerden izole edilme oranı % 71'e ulaşmaktadır (56). Tüberküloz menenjitin erken tanısında BOS'ta adenin deaminaz aktivitesinin yükselmesinin gösterilmesi, lateks aglütinasyonu veya ELISA yöntemi ile BOS'da mikobakteriyel antijenlerin gösterilmesi erken tanıda yardımcıdır. BOS'ta Gen-Probe teknolojisi ve PCR yöntemleri ile *M. tuberculosis* DNA'sı aranması erken tanı yöntemleri arasında rutin kullanıma girme aşamasındadır. CT ve MRI gibi görüntüleme yöntemleri tüberküloz oluşumu, hidrosefalus gelişmesi, basiller araknoidit ve serebral infarktüsü saptamak amacıyla kullanılan yardımcı tanı yöntemleridir (56, 57). Beyin sapı ve serebellum patolojilerini, tüberkülomları, infark alanlarını ve yaygın eksudatif enflamasyonu görüntülemeye MRI, CT'ye göre daha üstün olmakla birlikte, her iki yönteminde tüberküloz menenjitte diğer serebral hastalıkların ayırıcı tanısında yeterince başarılı değildir (56).

2.3.2. Tedavi

Tüberküloz menenjitli hastaların üçte ikisinde BOS'un direkt mikroskopisinde tüberküloz basili gösterilememekte ve kültür pozitifliği için 4-6 haftalık bir süre gerekmektedir. Bu nedenle klinik laboratuvar bulguları tüberküloz menenjiti destekleyen hastalarda ampirik tedavi hemen başlanılmalıdır. Daha sonra tekrar edilen BOS tetkikleri ve diğer laboratuvar tetkikleri ile tanı doğrulanmalıdır. Tüberküloz menenjit tedavisi BOS'a geçen antitüberküloz ilaçlar ile yapılmalıdır. Başlangıç tedavisi en az üçlü kombinasyon ile olmalıdır. İzoniazid, bakterisit etkili olup, mutlaka tedavi rejimlerinde yer almalıdır. Eğer *M. tuberculosis*'in antitüberküloz ilaçlara direnç insidansı % 4'den büyük ise, başlangıç rejimine etambutol veya streptomisin eklenmelidir. 'The British Thoracic Society'(BTS), 'The Infectious Diseases Society of America' ve 'The American Thoracic Society'(IDSA/ATS) tüberküloz menenjit tedavisinde akciğer tüberkülozunda da önerilen ve başlangıç döneminde dört ilaçla iki

ay süreli tedavi ve idame döneminde iki ilaçla tedavinin 9-12 aya tamamlanması modeli önerilmektedir (56, 59, 60).

Steroid tedavisinin, şuur değişikliği, fokal nörolojik bozukluklar, BOS basıncının 300 mm H₂O veya üzerine olması ve spinal blok durumlarında verilmesi önerilmektedir. Başlangıçta, erişkinler için 60 mg/gün dozda verilen prednizolon tedavisinin, hastanın semptomlarının düzelme durumuna göre 1-2 hafta sonra tedricen azaltılarak 4-6 hafta süreyle uygulanması önerilmektedir (56).

Tablo 2.5. Menenjitlerde BOS bulguları (43).

	Basınç	Görünüm	Hücre	Protein	Şeker	Not
Bakteriyel	Artar	“Opelesan” Pürülan	Yüzlerce/ Binlerce PML	Artar	Azalır	
Tüberküloz	Artar	“Opelesan”	250-500 Lenfosit	Artar	Azalır	Önce PML Sonra Lenfosit Artar
Mantar	Artar	Değişik sıcaklıkta berrak	10-500 Lenfosit	Artar	Azalır	
Viral Aseptik	Normal veya az artar	Genellikle berrak	0-birkaç yüz çoğu lenfosit	Normal veya az artar	Normal	
Kabakulak Meningoensefaliti			1000’e çıkabilir.		Azalabilir	

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastalığın Tanımlanması ve Örneklerin Toplanması

Bu araştırmada, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez laboratuvarı Mikrobiyoloji birimine gönderilen BOS örnekleri kullanılmıştır. Örneklerin çalışmaya dahil edilmesi için “menenjit ön tanısı” almış olması kriteri aranmıştır. Bu amaçla örneğin geldiği kliniklerle iletişim kurulmuştur. Hastaların dosya bilgilerinden anemnez ve demografik özelliklerine ulaşılmıştır.

Menenjit ön tanısı; öykü ve fizik muayene bulguları (ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, ense sertliği, Kernig ve Brudzinsky bulguları, konvülziyon, döküntü, bölgesel nörolojik bulguların bulunması) göz önüne alınarak, hastaların takip edilmiş oldukları klinikler tarafından belirlenmiş olup, bu hasta gruplarından gene ilgili klinikler tarafından BOS örneği alınmıştır.

Bu şekilde laboratuvarımıza gönderilen BOS örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan örnekler, miktarına göre iki adet alikota ayrıldı. Numunenin yetersiz olduğu durumlarda (< 2 mL) çalışmaya alınmamıştır.

1. **Alikot:** Hücre sayımı, Gram boyanma, Giemsa boyama, asidorezistan boyama (ARB), bakteriyolojik besiyerlerine ekim amacıyla kullanıldı.
2. **Alikot:** *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* PCR çalışması için, DNA izolasyonu yapılarak -20°C’de muhafaza edildi.

3.2.Araştırma Yöntemleri

3.2.1. BOS’da Hücre Sayımı

BOS örneği laboratuvarımıza ulaştığı anda vakit kaybetmeden hücre sayımı yapıldı. Hücre sayımında BOS’un bir milimetre küpündeki lökosit miktarı tespit edildi. Hücre sayımı için Thoma lamı kullanıldı. Sayım şu şekilde yapıldı:

1. BOS örneğinden bir iki damla atıldıktan sonra, üzeri lamel ile kapatılan Thoma lamının iki tarafından taşırmadan dolduruldu.
2. Thoma lamında tek büyük kare içindeki lökositler mikroskobun küçük büyütmesi kullanılarak sayıldı. Sayıma Thoma lamının yukarı sıralardaki küçük karelerde soldan sağa, alt sıraya geçince sağdan sola olmak üzere devam edildi. Sadece küçük karelerin içi ile sol ve üst çizgide bulunan hücreler sayıma alındı. Thoma lamının sağ ve alt çizgisinde bulunan hücreler sayıma alınmadı. Bu

yöntem uygulanarak aynı hücrelerin tekrar sayımı önleildi. Hücre sayımı yapıldıktan sonra sayılan hücre sayısını 200 ile çarparak 1 mm³'deki hücre sayısı bulundu (61).

3.2.2.BOS Örneklerinin Boyalı İncelemesi

3.2.2.1.Gram Boyama Yöntemi

Ekim ve boyamalar için ayrılan alikottaki BOS örnekleri 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek çöktürme işlemi uygulandı. Üst kısım atıldıktan sonra Gram boyama, Giemsa boyama ve ARB için ekim yapıldıktan sonra temiz birer lam üzerine çok fazla dağıtmadan BOS örneği damlatıldı ve kurumaya bırakıldı. Gram boyama için şu yöntem izlendi:

1. Lam üzerindeki BOS örneği havada kurutuldu.
2. Kuruyan örnekler alevden 3 defa geçirilerek tespit edildi.
3. Hazırlamış olduğumuz preparatın üzerine Kristal Viyole boyasını döküp 1 dakika bekledik.
4. Lamı pens ile tutarak üzerindeki boyayı yıkamadan döküp preparatın üzerine lugol boyası döküp 1 dakika bekledik.
5. Preparat üzerindeki boya dökülerek % 96'lık etil alkol konuldu. Daha sonra su ile yıkandı.
6. Preparat üzerine sulu fuksin dökülerek 10-15 saniye beklendi ve su ile yıkandı.
7. Havada kurutularak 100'lük immersion objektifi ile incelendi. Gram olumlular mor, Gram olumsuzlar pembe-kırmızı renkte görüldü (61, 62, 63).

3.2.2.2.Giemsa Boyama Yöntemi

1. Preparat havada kurutuldu.
2. Metanol ile 2-3 dakika tespit edildi.
3. Distile su ile yıkandı.
4. Bir tüp içerisine 5 ml. distile su ve üzerine 5 damla Giemsa damlatıp iyice karışmasını sağladık.
5. Distile su ile yıkanmış olan preparat üzerine bu karışım döküldü ve 30 dakika beklendi.
6. Distile su ile yıkandı ve havada kurutuldu. 100'lük immersion objektifini kullanarak preparat incelendi (62, 63).

3.2.2.3.Ziehl-Neelsen Boyama Yöntemi

1. Preparat havada kurutulup alevde 3 defa tespit edildi.
2. Preparatın üzerine Karbol Fuksin döküldü ve 2 dakika kaynatmayıp buhar çıkacak şekilde alttan alev tutularak ısıtıldı.
3. Preparatın üzerindeki boya döküldü ve distile su ile yıkanmadan, renksizleştirmek için % 4'lük asit alkolle boya akana kadar yıkandı.
4. Distile su ile yıkandı.
5. Zıt boya olarak 10 kat sulandırılmış metilen mavisi preparat üzerine döküldü ve 15 saniye beklendi ve distile su ile yıkandı.
6. Havada kurutulduktan sonra 100'lük immersion objektifi ile incelendi (62, 63).

3.2.3.BOS Kültürünün Yapılması

BOS örneği 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Üstteki sıvı atıldıktan sonra tüpün dibindeki çökeltiden, özemi alevde steril ettikten sonra % 5 koyun kanlı agar (Biomérieux, Fransa), Eosin Metilen Blue (EMB) Agar (Sigma) ve çukolata agara ekim yapıldı. Ekim esnasında alev başında ve alevden yaklaşık olarak 15-20 santimetrelik bir alanda çalışıldı. Ekimler, her hasta örneği için tek plak sistemi ile gerçekleştirildi. Çukolata agara ekim yapıldıktan sonra plak çevresi hava geçmemesi için parafilm ile kapatıldı. 37°C'lik etüvde plaklar 24 ve 48 saatlik inkübasyon esasına göre bekletildi. Inkübasyon süreleri sonunda konvansiyonel sistemle plaklar değerlendirildi. Üreme olan plaklara konvansiyonel ve Vitek 2 Compact (Biomérieux, Fransa) cihazı ile antibiyogram çalışılarak değerlendirildi. Değerlendirme sonuçları kliniklere bildirildi.

Ekim için kullanılan besiyerleri ve özellikleri;

Kanlı Agar: Hazır ticari olarak satılmakta olan, % 5 Koyun kanı içeren Mueller Hinton Agar kullanıldı (Biomérieux, Fransa).

Eosin Metilen Blue Agar: Toz halinde ticari olarak satılmakta olan EMB Agar, bir balon içerisinde 1 litre distile suya 36 gram eklenip 121°C'de 15 dakika otoklavlanarak hazırlandı. El yakmayacak sıcaklığa (40-50°C'ye) düştüğünde daha önceden steril etmiş olduğumuz cam petrilere döküldü ve besiyeri donduktan sonra plakları ters çevirerek buzdolabında +4°C'de muhafaza ettik. Ekim yapmadan önce oda ısısında bir süre beklettikten sonra ekimler yapıldı.

EMB besiyerinin içerisinde bulunanlar (gr/lt.);

Pepton 10.0,

di-Potasyum hidrojen fosfat 2.0,

Laktoz 5.0,

Sukroz 5.0,

Eosin yellowish 0.4,

Metilen Blue 0.07,

Agar-agar 13.5

Çukolata Agar: Toz halinde ticari olarak satılmakta olan Gelose Mueller Hinton 2 (MH2-D) agardan (Biomérieux, Fransa) steril bir balon içerisine 1 litre suya 38 gram olacak şekilde konuldu ve 121°C’de 15 dakika otoklavlandı. Otoklavdan çıktıktan sonra besiyerinin sıcaklığı 50-55°C’ye düştüğünde % 5 oranında insan kanı (tam kan) eklendi. Kanı ekler eklemeyen balonu yavaş hareketlerle alev üzerinde çalkalayarak ısının etkisiyle eritrositlerin parçalanması ve sonuçta besiyerinin renginin kahverengi olması sağlandı. Steril cam plaklara dökülen besiyeri, katılaştıktan sonra buzdolabının +4°C bölmesinde muhafaza edildi. Ekim yapılmadan önce oda ısısında bir süre beklettikten sonra ekimleri yapıldı.

Çukolata agar içerisinde bulunanlar;

Gelose Mueller Hinton 2 (MH2-D) Agar (Biomérieux, Fransa)

% 5 İnsan kanı; kan bankasından torba kan olarak temin edildi.

3.2.4. BOS PCR Yöntemi

3.2.4.1. DNA Ekstraksiyonu

Laboratuvarımıza gelen BOS örneklerinden alıktılan bir tüpte DNA izolasyonu yapıldı. İzolasyon işlemi için High Pure PCR Template Preparation Kitini (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Germany) kullanıldı. Öncelikle işlem için gerekli olan kit içerisindeki reaktifleri hazırlandı.

Reaktif Hazırlama;

Proteinase K hazırlama: Proteinase K şişesine 4,5 ml. distile su eklendi ve vortekslenerek kullanıma hazır hale getirildi. 500 µl.’lik aliquotlara ayrılarak -20°C’de muhafaza edildi.

Inhibitor Removal Buffer hazırlama: Inhibitor removal buffer şişesine 20 ml % 96'lık absolute etil alkol eklendi ve vortekslenerek kullanıma hazır hale getirildi.

Wash Buffer hazırlama: Wash buffer şişesine 80 ml % 96'lık absolute etil alkol eklendi ve vortekslenerek kullanıma hazır hale getirildi.

Kit içerisinde bulunan elution buffer'dan ekstraksiyon işleminin son basamağında kullanılmak üzere çalıştığımız hasta sayısına yeter miktarda, her hasta için 200 µl olacak şekil steril ependorf tüp içerisine konularak 70°C'deki kuru ısı bloğunda bekletildi.

DNA izolasyonu;

1. Etilen oksit ile steril edilmiş 1.5 ml'lik ependorf tüplerin üzerine her hasta için bir numara yazıldı.
2. Ependorf tüpler teker teker açılarak içerisine 200 µl BOS örneği, 200 µl binding buffer ve 40 µl proteinase K konuldu ve iyice vortekslendi.
3. Ependorflar 70 °C'lik kuru ısı bloğuna konuldu ve 10 dakika bekledi.
4. İnkübasyon sonrasında ependorflar ependorf sporuna alınarak kapakları teker teker açılarak karışımın üzerine 100 µl isopropanol eklendi ve iyice vortekslendi.
5. Hazırlanan karışım daha önceden hazırlamış olduğumuz içlerine filtreli kolon yerleştirilmiş olan collection tüplerine aktarıldı.
6. Collection tüplerine alınan örnekler 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
7. Santrifüj edilen filtreler yeni collection tüplerine aktarıldı ve üstlerine 500 µl Inhibitor removal buffer solüsyonu eklendi.
8. Collection tüpleri 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
9. Santrifüj edilen filtreler yeni collection tüplerine aktarıldı ve üstlerine 500 µl wash buffer eklendi.
10. Collection tüpleri 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
11. Santrifüj edilen filtreler yeni collection tüplerine aktarıldı ve üstlerine tekrar 500 µl wash buffer eklendi.
12. Collection tüpleri 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
13. Santrifüj edilen filtreler yeni collection tüplerine aktarıldı ve üstlerine herhangi bir solüsyon eklemeyen 13000 rpm'de 10 saniye santrifüj edildi.

14. Santrifüj sonrasında filtreler 1.5 ml'lik steril ependorf tüplere aktarılarak üstlerine 70°C'lik kuru ısı bloğunda beklettiğimiz elution buffer'dan 200 µl konuldu.
15. 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
16. Santrifüj işlemi sonunda ependorfların dibinde sıvı olup olmadığı kontrol edilerek filtreler atıldı.

Bu işlemler sonunda ependorf tüplerin içinde 200 µl ekstraksiyon örneği elde edildi ve izole edilen DNA'lar amplifikasyon aşaması için -20 °C'de muhafaza edildi.

3.2.4.2. DNA Amplifikasyonu ve Strip Test Yöntemi

Roche High Pure PCR Template Preparation Kit kullanılarak elde ettiğimiz ekstraksiyon örneklerinin amplifikasyonu için Vircell Microbiologists Speed-Oligo Bacterial Meningitis kiti kullanıldı (64).

Kit içeriği;

1A VIRCELL BME PCR MIX A: Liyofilize PCR tamponu, MgCl₂, *S. pneumoniae* için spesifik primerler, dNTP'ler, Taq polimeraz ve amplifikasyonu için spesifik primerler ile birlikte PCR amplifikasyon kontrolü için DNA fragmanları içeren 3 şişe.

1B VIRCELL BME PCR MIX B: Liyofilize PCR tamponu, MgCl₂, *H. influenzae* ve *N. meningitidis* için spesifik primerler, dNTP'ler, Taq polimeraz içeren 3 şişe.

2 VIRCELL BME POSITIVE CONTROL: Pozitif kontrol olarak kullanılan enfekte olmamış liyofilize DNA içeren 1 şişe.

3 VIRCELL NEGATIVE CONTROL: Negatif kontrol olarak kullanılan 200 µl deiyonize su içeren 1 şişe.

4 VIRCELL BME STRIPS: Spesifik DNA belirlenmesi için 24 strip.

5 VIRCELL PCR MIX RECONSTITUTION SOLUTION: Triton X-100 içeren, PCR karışımını kullanıma hazırlamak için 1 ml sulu çözelti 1 şişe.

6 VIRCELL POSITIVE CONTROL RECONSTITUTION SOLUTION: Triton X-100 içeren, pozitif kontrolü kullanıma hazırlamak için 500 µl sulu çözelti 1 şişe.

7 VIRCELL BME RUNNING SOLUTION: Proklin içeren hibridizasyon çözeltisinin 1 ml'sini içeren 1 şişe.

Kit, 2-8 °C'de muhafaza edildi. Vircell BME PCR Mix A, B ve Vircell BME Positive Kontroller hazırlandıktan sonra -20 °C'de muhafaza edildi.

Amplifikasyon için öncelikle şu ön hazırlıklar yapıldı;

1. 1A Vircell BME PCR Mix A şişesi içerisine 150 µl Vircell PCR Mix Reconstitution Solution'dan eklenerek 10 saniye vortekslendi.
2. 1B Vircell BME PCR Mix B şişesi içerisine 150 µl Vircell PCR Mix Reconstitution Solution'dan eklenerek 10 saniye vortekslendi.
3. Vircell Positive Control şişesi 5000 rpm'de 5 saniye santirüfjledikten sonra içerisine 100 µl Vircell Positive Control Reconstitution Solution eklenerek 10 saniye vortekslendi. 5000 rpm'de 5 saniye santrifjledikten sonra 3 dakika oda ısısında beklendi ve kullanıma hazır hale getirildi.
4. Her hasta örneği için 1A ve 1B olmak üzere iki ayrı 200 µl'lik ependorf tüp hazırlandı ve bu tüplerin üstlerine hasta sıra numaraları yazıldı.

Amplifikasyon için;

1. Her hasta için hazırlamış olduğumuz tüpler içerisine A tüpüne mixA, B tüpüne mixB'den 15 µl dağıtıldı.
2. Hasta, negatif kontrol ve pozitif kontrollerden de bu misklerin üzerine 10 µl ekledi.
3. Daha önceden amplifikasyon protokolünü kaydetmiş olduğumuz thermal cycler içerisine tüpleri yerleştirerek çalışmayı başlandı.

Tablo 3.1. Thermal cycler protokolü (64).

1 döngü	92°C	1 dakika
40 döngü	92°C	20 saniye
	55°C	20 saniye
	72°C	20 saniye
1 döngü	72°C	1 dakika
1 döngü	95°C	1 dakika

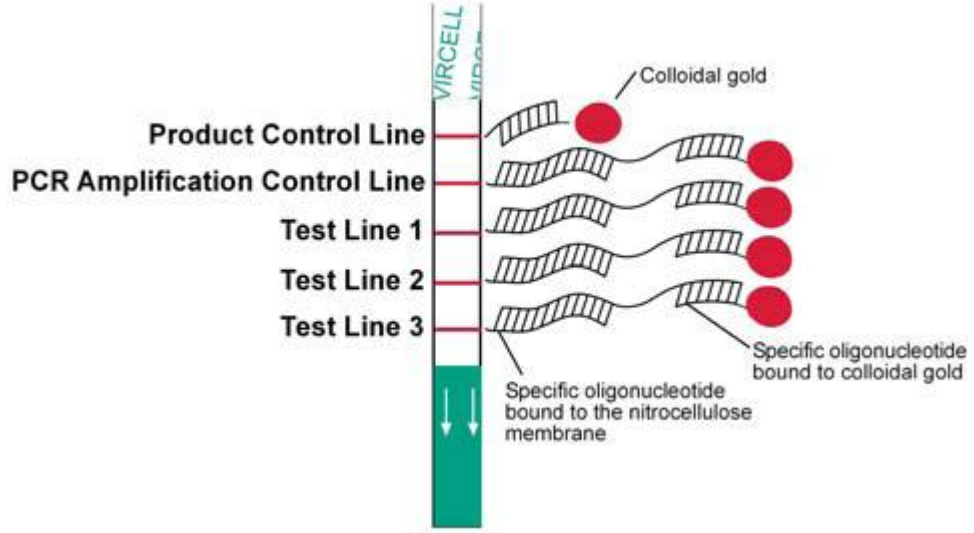
4. Amplifikasyon işlemi devam ederken kuru ısı bloğunu 55 °C'ye ayarlandı.
5. Her hasta için bir tane olmak üzere steril 1500 µl'lik ependorf tüp hazırlandı ve üzerine hasta numaraları yazıldı. Bu ependorf tüplerin içerisine 35 µl Vircell Running Solution eklendi ve amplifikasyon işleminin bitimine yakın kapaklarını kapatarak kuru ısı bloğunda 2 dakika bekletildi.

6. Thermal cyclerda amplifikasyon işlemi sonrasında PCR ürünlerini hemen buz üzerine aldıldı.
7. Kuru ısı bloğunda 2 dakika süreyle bekletilen ependorf tüplerinin kapaklarını teker teker açarak her hastanın mixA ve mixB amplifikasyon ürünlerinden 5'er µl pipetaj yaparak tüplere eklendi.
8. Bu karışımın üstüne stripleri ok yönünde olacak şekilde tüplerin içerisine bırakıldı ve 5 dakika süreyle kuru ısı bloğunun üstünde bekletildi.



Şekil 3.1. Vircell BME Strip test (64)

9. Sürenin sonunda stripleri çıkartarak hemen değerlendirmeye alındı.



Şekil 3.2. Vircell Strip Test bant görünümleri (64)

Çalışmamızda kullandığımız Vircell Microbiologists Speed-Oligo Bacterial Meningitis kitinde *S. pneumoniae*'nin belirlenmesi için *lytA* genine, *H. influenzae* belirlenmesi için *bexA* genine ve *N. meningitidis* belirlenmesi için *ctrA* genine özgül bölgeler seçilmiştir. Hedef genleri için tamamlayıcı problemleri içeren ayrı şeritleri tek test şeridine yerleştirilerek bu üç bakterinin tespiti sağlanmıştır.

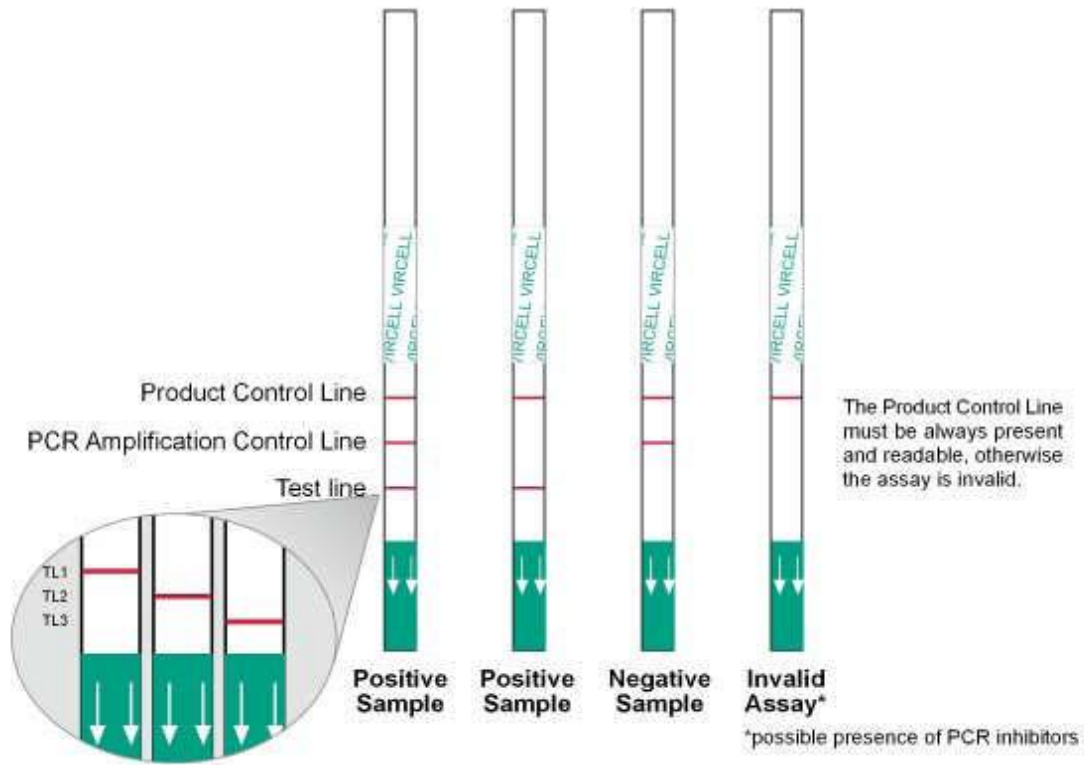
Çalışmamıza dahil ettiğimiz örnekte amplifikasyon inhibitörlerinin olup olmadığının kontrolü için kullandığımız kit içerisinde iç amplifikasyon kontrolü içermektedir ve doğru amplifikasyon oluşmaktadır. Kontrol, DNA fragmanı ve onun amplifikasyonu için spesifik oligo çiftinden oluşmaktadır (64)

Ürün kontrol çizgisi test doğru olarak çalışıldığında pozitif ve okunaklı olmalıdır. Bu çizgi koloidal altının doğru olarak çalıştığını, prob uygulanabilirliği yeterli ve çalışma tamponu uygun bir şekilde aktığını gösterir (64)

PCR amplifikasyon kontrol çizgisi: Kırmızı şeritin olmaması durumu örnekte amplifikasyon reaksiyonu ile girişim yapabilecek inhibitörlerin bulunduğunu gösterir. O takdirde numuneden alınan ikinci bir örnek veya yeni numune tekrar test edilmelidir. Şiddetli pozitif örneklerde örnekteki spesifik hedefin yüksek içeriğinden dolayı çizgi zayıf veya negatif olabilir ama son sonucu geçersiz kılmaz (64).

Test çizgisi: Alttan üste doğru *N. meningitidis* (Test çizgisi 3, TL3), *H. influenzae* (Test çizgisi 2, TL2) ve *S. pneumoniae* (Test çizgisi 1, TL1)'e karşılık gelen 3 farklı

şerit içerir. Test çizgisinde kırmızı şerit (TL1, TL2 veya TL3) örnekte *N. meningitidis*, *H. influenzae* veya *S. pneumoniae* genetik materyali bulunduğunu gösterir. Test çizgisinde birden fazla şerit ortaya çıkması durumunda sonuç geçersiz olacaktır. O durumda orijinal örnek ile testin tüm adımları tekrarlanmalıdır. Yorumlama kartında test çizgisi pozisyonunda sadece bir şerit ortaya çıkar, üç test çizgisinden sadece biri pozitif sonuç göstergesi olarak ortaya çıkmalıdır (Şekil 3.3) (64).



Şekil 3.3. Vircell Strip Test değerlendirme yöntemi (64)

Kullandığımız bu kitin analitik duyarlılığı; *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* serogrup A, *N. meningitidis* serogrup B, *N. meningitidis* serogrup C, *H. influenzae* bakterilerinin saflaştırılmış DNA'larının seri dölüsyonları negatif örneklerde yapılmış ve kitin her reaksiyonunda DNA'nın 50 parçasına kadar belirleyebilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 01.09.09-01.06.10 tarihleri arasında laboratuvarımıza menenjit ön tanısı ile BOS örneği gönderilen 100 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 43'ü (% 43) kadın, 57'si (% 57) erkek olarak bulunmuştur. Hastaların yaş aralığı 0-85 arasında idi.



Şekil 4.1. Menenjit ön tanılı hastaların cinsiyet dağılımı.

Görünüm bakımından BOS örneklerimizin % 48'i berrak, % 32'si bulanık % 20'si ksantokromikti. BOS örneği berrak olan 48 örneğin 15'inde (% 31.2), bulanık olan 32 örneğin 15'inde (% 46.9), ksantokromik olan 20 örneğin 7'sinde (% 35) bir bakteriyel etken saptanmıştır.

Çalışmaya alınan örneklerin 37'sinde, kültür ve PCR ile bir bakteriyel etken saptanmıştır (Tablo 4.3).

Thoma lamında örneklerin 30 (% 30)'unda hücre sayısı mililitrede 100'den fazla olarak bulundu. Giemsa boyama ile de bu örneklerde; 2-3/bol hücre aralığında PMNL saptandı. İki yöntemle de saptanan hücre oranları birbiri ile uyumlu idi. Normal sınırın üzerinde hücre saptanan bu 30 örneğin; kültür ve/veya PCR yöntemiyle 21'inde (pozitif prediktif değer % 70) bir bakteriyel etken izole edilmiştir. Lökosit miktarı normal olan 70 örneğin de 16'sında (negatif prediktif değer; % 22.9) kültür ve/veya PCR bir bakteriyel etken izole edilmiştir (Tablo 4.3).

Örneklerin 88'inde BOS glikozu/kan glikozu oranı $<2/3$ (<0.67) olarak bulunmuştur. Bu örneklerin de 36'sında (% 40.9) bir bakteriyel etken izole edilmiştir. BOS glikozu/kan glikozu oranı normal bulunan 12 örneğin 1'inde (% 8.3) bir bakteriyel etken saptanmıştır (Tablo 4.3).

Mikrototal protein oranı; örneklerin 66'sında >40 mg/dL olarak bulunmuştur. Bu örneklerin 31'inde (% 46.9) bir bakteriyel etken izole edilmiştir. Mikrototal protein oranı normal (<40 mg/dl) olan 34 örnekten 6'sında (% 17.6) bir etken bulunmuştur (Tablo 4.3).

PCR yöntemiyle bakteriyel menenjit etkenlerini elde ettiğimiz örneklerde hücre sayısı $>100/\text{mm}^3$, BOS glukozu/kan glukozu oranı 0.02-0.47 arasında, MTP'ni 111.11-712 arasında bulunmuştur (Tablo 4.3).

Gram boyama yöntemi ile örneklerin 4'ünde (% 4) bakteri görülmüştür. Bu örneklerin 2'sinde (% 50) kültür pozitifliği, birinde (% 25) PCR pozitifliği, birinde ise (% 25) hem kültür hemde PCR pozitifliği saptanmış olup, Gram boyamada saptanan mikroorganizmalar ile izole edilenlerin uyumlu olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.3).

Aside Dirençli Bakteri (ARB) boyama yöntemiyle örneklerin tamamı negatif olarak bulunmuştur (Tablo 4.3).

Çalışmaya alınan hastaların BOS kültürlerinden 25 (% 25) örnekte üreme saptanmış, 75 (% 75) örnekte üreme saptanmamıştır. Üreme olanlardan; 4'ünde (% 16) *Staphylococcus epidermidis*, 2'sinde (% 8) *S. pneumoniae* (Resim 4a, 4b), 2'inde (% 8) *Staphylococcus warneri*, 2'sinde (% 8) *Staphylococcus hominis*, 2'sinde (% 8) *Enterococcus faecalis*, 2'sinde (% 8) *Corynebacterium spp.*, 2'sinde (% 8) *Klebsiella pneumoniae*, 1'inde (% 4) *Staphylococcus capitis*, 1'inde (% 4) *Staphylococcus haemolyticus*, 1'inde (% 4) *Staphylococcus aureus*, 1'inde (% 4) *Staphylococcus lentus*, 1'inde (% 4) *Acinetobacter lwoffii*, 1'inde (% 4) *Escherichia coli*, 1'inde (% 4) *Kocuria kristinae*, 1'inde (% 4) *Candida parapsilosis*, 1'inde (% 4) *Micrococcus luteus* üredi (Tablo 4.1).

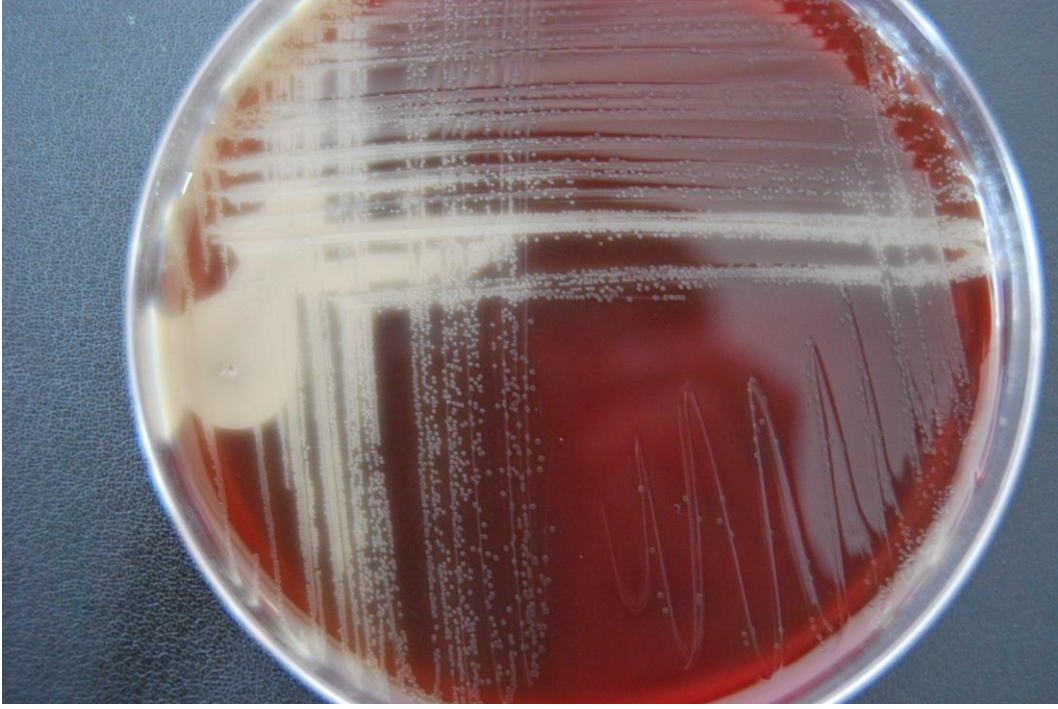
Tablo 4.1. BOS kültüründe üreyen bakteriler.

Mikroorganizma	Sayısı	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	16
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	8
<i>Staphylococcus warneri</i>	2	8
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	8
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	8
<i>Corynebacterium</i> spp.	2	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	8
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	4
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	4
<i>Staphylococcus lentus</i>	1	4
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	4
<i>Escherichia coli</i>	1	4
<i>Kocuria kristinae</i>	1	4
<i>Candida parapsilosis</i>	1	4
<i>Micrococcus luteus</i>	1	4

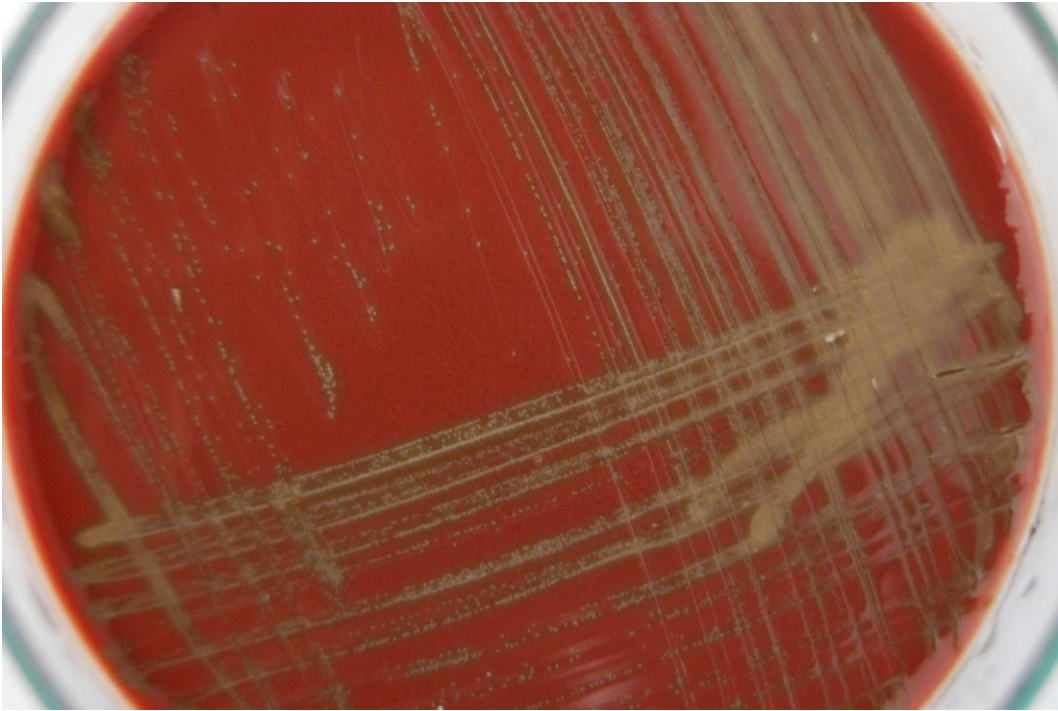
Örneklerin 59’unda BOS glikozu/kan glikozu 2/3’ün altında, Mikrototal Proteini (MTP) 40 mg/dl’den daha yüksek olup bu örneklerden PCR yöntemi ile 10’unda (% 16.9) *S. pneumoniae*, 5’inde (% 8.5) *H. influenzae* tespit edilmiştir (Tablo 4.3).

Örneklerin 3’ünde BOS kültürü ve BOS PCR sonucu pozitif olarak saptanmıştır. BOS PCR sonucu pozitif olan 15 örnekten 12’sinde (% 80) kültür negatifliği bulundu. Bu 12 örnekten 7’sinde (% 58.3) *S. pneumoniae* (Resim 4c), 5’inde (% 41.7) *H. influenzae* (Resim 4d) bulunmuştur (Tablo 4.3).

Yaş gruplarına göre etkenleri incelediğimizde; 0-3 ay arasında 1 hastada *E. coli*, 3ay-15 yaş arasında 4 hastada *H. influenzae*, 15-50 yaşları arasında 7 hastada *S. pneumoniae*, >50 yaş 2 hastada *K. pneumoniae* saptanmıştır (Tablo 4.2).



Resim 4a. *S. pneumoniae*'nin Kanlı Agarda görüntüsü.



Resim 4b. *S. pneumoniae*'nin Çikolata Agarda görüntüsü



Resim 4c. *S. pneumoniae*



Resim 4d. *H. influenzae*



Resim 4e. Negatif kontrol, Pozitif kontrol

Tablo 4.2. BOS kültürü ve BOS PCR yöntemi ile izole edilen etkenlerin yaş gruplarına göre dağılımı.

	0-3 ay	3 ay-15 yaş	15-50 yaş	>50	Toplam
<i>Haemophilus influenzae</i>		4	1		5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		3	1		4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		3	7		10
<i>Staphylococcus warneri</i>		1	1		2
<i>Staphylococcus hominis</i>		1	1		2
<i>Enterococcus faecalis</i>		2			2
<i>Corynebacterium</i> spp.		1	1		2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>				2	2
<i>Staphylococcus capitis</i>		1			1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>			1		1
<i>Staphylococcus aureus</i>			1		1
<i>Staphylococcus lentus</i>			1		1
<i>Acinetobacter lwoffii</i>			1		1
<i>Escherichia coli</i>	1				1
<i>Kocuria kristinae</i>			1		1
<i>Candida parapsilosis</i>		1			1
<i>Micrococcus luteus</i>				1	1
Toplam	1	17	17	3	38

Örneklerin PCR ile; 10'ünde (% 10) *S. pneumoniae*, 5'inde (% 5) *H. influenzae* tespit edilirken, hiçbir örnekte *N. meningitidis* saptanmamıştır. Moleküler olarak, 10 hastada *S. pneumoniae* tespit edilmiş, bunlardan 2'sinde BOS kültürü ile de aynı etken saptanırken, 8'inde saptanmamıştır. *H. influenzae* saptanan 5 hastanın hiç birinin bakterisi kültüründe aynı etken saptanmamıştır (Tablo 4.3).

Bir bakteriyel etken saptanan 37 örneğin; % 67.6 PMNL artışı, % 97.3 BOS glikozu/kan glikozu oranında azalma, % 83.8 Mikrototal Protein oranında artış tespit edilmiştir (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. BOS örneklerindeki tüm bulguların birlikte değerlendirilmesi

No	Yaş-cinsiyet	BOS Görünümü	Hücre Sayısı	Hücre Tipi	BOS/Kan Glukozu (mg/dL)	BOS MTP (mg/L)	BOS Gram Boyama	BOS ARB Boyama	BOS Giemsa Boyama	BOS Kültürü	BOS PCR sonucu
1	15-E	Berrak	66	%100 PMNL	0.29	58	Bakteri görülmedi	Negatif	1-2 PMNL	Üreme yok	Negatif
2	22-E	Berrak	420	%100 PMNL	0.34	91	Bakteri görülmedi	Negatif	4-5 PMNL	Üreme yok	Negatif
3	15-E	Berrak	380	%78.9 PMNL %21.1 Lenfosit	0.32	247	Bakteri görülmedi	Negatif	Bol PMNL	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
4	1-E	Berrak	33	%90.9 PMNL %9.1 Lenfosit	0.45	73	Bakteri görülmedi	Negatif	1-2 PMNL	Üreme yok	Negatif
5	15-E	Berrak	Normal	Normal	0.42	85	Bakteri görülmedi	Negatif	3-4 MNL	Üreme yok	Negatif
6	1-E	K ¹	15	%80 Lenfosit %20 PMNL	0.45	256	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
7	39-E	Berrak	90	%55.6 PMNL %44.4 Lenfosit	0.71	124	Bakteri görülmedi	Negatif	1-2 PMNL	Üreme yok	Negatif

K¹: Ksantokromik

Tablo 4.3. BOS örneklerindeki tüm bulguların birlikte değerlendirilmesi

No	Yaş-cinsiyet	BOS Görünümü	Hücre Sayısı	Hücre Tipi	BOS/Kan Glukozu (mg/dL)	BOS MTP (mg/L)	BOS Gram Boyama	BOS ARB Boyama	BOS Giemsa Boyama	BOS Kültürü	BOS PCR sonucu
8	21-K	Berrak	350	%100 PMNL	0.39	140	Bakteri görülmedi	Negatif	4-5 PMNL	<i>Kocuria kristinae</i>	Negatif
9	1-K	K ¹	Normal	Normal	0.29	45	Bakteri görülmedi	Negatif	1-2 MNL	Üreme yok	Negatif
10	15-E	K ¹	Normal	Normal	0.60	24	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
11	7-E	Berrak	Normal	Normal	0.58	24	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
12	17-E	Berrak	Normal	Normal	0.62	12	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
13	16-E	Berrak	Normal	Normal	0.58	21	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
14	14-E	Bulanık	Yoğun PMNL	Yoğun PMNL	0.33	219	Bakteri görülmedi	Negatif	4-5 PMNL	Üreme yok	<i>H. influenzae</i>

K¹: Ksantokromik

Tablo 4.3. BOS örneklerindeki tüm bulguların birlikte değerlendirilmesi

No	Yaş-cinsiyet	BOS Görünümü	Hücre Sayısı	Hücre Tipi	BOS/Kan Glukozu (mg/dL)	BOS MTP (mg/L)	BOS Gram Boyama	BOS ARB Boyama	BOS Giemsa Boyama	BOS Kültürü	BOS PCR sonucu
15	28-E	Bulanık	350	%85.7 PMNL %14.3	0.15	712	Bakteri görülmedi	Negatif	4-5 PMNL	Üreme yok	<i>H. influenzae</i>
16	15-E	K ¹	Normal	Normal	0.39	36	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
17	32-K	Berrak	Normal	Normal	0.77	17	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
18	21-K	Berrak	20	%100 Lökosit	0.60	18	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
19	2-E	Berrak	Yoğun PMNL	Yoğun PMNL	0.67	12	Bakteri görülmedi	Negatif	Bol PMNL	Üreme yok	Negatif
20	10-K	Bulanık	70	%57.1 Nötrofil %42.9 Lenfosit	0.51	223	Gr(+) kok, diplokok, diplokok zincirleri	Negatif	1-2 PMNL	<i>Enterococcus faecalis</i>	Negatif
21	8-E	Bulanık	550	%54.5 PMNL %45.5 Lenfosit	0.32	241	Bakteri görülmedi	Negatif	4-5 PMNL	Üreme yok	<i>S. pneumoniae</i>

K¹: Ksantokromik

Tablo 4.3. BOS örneklerindeki tüm bulguların birlikte değerlendirilmesi

No	Yaş- cinsiyet	BOS Görünümü	Hücre Sayısı	Hücre Tipi	BOS/Kan Glukozu (mg/dL)	BOS MTP (mg/L)	BOS Gram Boyama	BOS ARB Boyama	BOS Giemsa Boyama	BOS Kültürü	BOS PCR sonucu
22	2-E	Bulanık	Normal	Normal	0.49	12	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
23	10-K	Bulanık	180	%100 PMNL	0.50	466.62	Bakteri görülmedi	Negatif	1-2 PMNL	<i>Enterococcus faecalis</i>	Negatif
24	15-E	Berrak	Normal	Normal	0.48	36	Bakteri görülmedi	Negatif	1-2 PMNL, 1-2 MNL	Üreme yok	Negatif
25	85-K	Berrak	150	%100 PMNL	0.38	110,6	Bakteri görülmedi	Negatif	1-2 PMNL	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Negatif
26	46-K	Bulanık	Yoğun PMNL	Yoğun PMNL	0.02	177	Gr(+) kok, Diplokok	Negatif	5-6 PMNL	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
27	8-E	Berrak	Normal	Normal	0.58	59	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	<i>Staphylococcus warneri</i>	Negatif
28	27-E	Berrak	Normal	Normal	0.82	45	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif

K¹: Ksantokromik

Tablo 4.3. BOS örneklerindeki tüm bulguların birlikte değerlendirilmesi

No	Yaş-cinsiyet	BOS Görünümü	Hücre Sayısı	Hücre Tipi	BOS/Kan Glukozu (mg/dL)	BOS MTP (mg/L)	BOS Gram Boyama	BOS ARB Boyama	BOS Giemsa Boyama	BOS Kültürü	BOS PCR sonucu
29	10-K	Bulanık	250	%100 PMNL	0.40	223	Gr(+) kok, Diplokok, Gr (-) diplokoklar	Negatif	3-4 PMNL	Üreme yok	<i>H. influenzae</i>
30	46-K	Bulanık	800	%100 PMNL	0.39	111.11	Bakteri görülmedi	Negatif	5-6 PMNL	Üreme yok	<i>S. pneumoniae</i>
31	21-E	Berrak	620	%67.7 PMNL %32.3 Lenfosit	0.55	61	Bakteri görülmedi	Negatif	2-3 PMNL	<i>Corynebacterium spp.</i>	Negatif
32	10-K	K ¹	200	%80 PMNL %20 Lenfosit	0.45	136	Bakteri görülmedi	Negatif	3-4 PMNL	Üreme yok	<i>H. influenzae</i>
33	44-E	Bulanık	510	%100 PMNL	0.37	128.75	Bakteri görülmedi	Negatif	4-5 PMNL	Üreme yok	<i>S. pneumoniae</i>
34	1-E	Bulanık	Normal	Normal	0.40	74	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
35	10-K	Berrak	Normal	Normal	0.41	71	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif

K¹: Ksantokromik

Tablo 4.3. BOS örneklerindeki tüm bulguların birlikte değerlendirilmesi

No	Yaş-cinsiyet	BOS Görünümü	Hücre Sayısı	Hücre Tipi	BOS/Kan Glukozu (mg/dL)	BOS MTP (mg/L)	BOS Gram Boyama	BOS ARB Boyama	BOS Giemsa Boyama	BOS Kültürü	BOS PCR sonucu
36	16-E	Berrak	264	%68.2 PMNL %31.8 Lenfosit	0.52	39	Bakteri görülmedi	Negatif	2-3 PMNL	Üreme yok	Negatif
37	50-K	Bulanık	150	%60 PMNL %40 Lenfosit	0.43	220	Bakteri görülmedi	Negatif	1-2 PMNL	Üreme yok	Negatif
38	80-K	K ¹	Normal	Normal	0.11	621.35	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	<i>Micrococcus luteus</i>	Negatif
39	1-K	Bulanık	Yoğun PMNL	Yoğun PMNL	0.21	198	Bakteri görülmedi	Negatif	Bol PMNL	Üreme yok	<i>S. pneumoniae</i>
40	22-K	Bulanık	Yoğun PMNL	Yoğun PMNL	0.35	174.74	Bakteri görülmedi	Negatif	Bol PMNL	Üreme yok	<i>S. pneumoniae</i>
41	6-E	K ¹	Normal	Normal	0.57	7.21	Bakteri görülmedi	Negatif	3-4 MNL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Negatif
42	13-E	Berrak	13	%53.8 PMNL %46.2 Lenfosit	0.52	154.16	Bakteri görülmedi	Negatif	8-10 PMNL	Üreme yok	Negatif

K¹: Ksantokromik

Tablo 4.3. BOS örneklerindeki tüm bulguların birlikte değerlendirilmesi

No	Yaş-cinsiyet	BOS Görünümü	Hücre Sayısı	Hücre Tipi	BOS/Kan Glukozu (mg/dL)	BOS MTP (mg/L)	BOS Gram Boyama	BOS ARB Boyama	BOS Giemsa Boyama	BOS Kültürü	BOS PCR sonucu
43	18-K	Berrak	450	%66.7 PMNL %33.3 Lenfosit	0.66	25.35	Bakteri görülmedi	Negatif	2-3 PMNL	Üreme yok	Negatif
44	50-K	Bulanık	150	%100 PMNL	0.43	220	Bakteri görülmedi	Negatif	1-2 PMNL	Üreme yok	Negatif
45	10-K	Berrak	Normal	Normal	0.53	32.79	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	<i>Staphylococcus capitis</i>	Negatif
46	13-E	Bulanık	550	%100 PMNL	0.36	259.40	Bakteri görülmedi	Negatif	4-5 PMNL	Üreme yok	<i>S. pneumoniae</i>
47	0-E	K ¹	25	%80 PMNL %20 Lenfosit	0.10	1446.1	Gr(-) kok	Negatif	3-4 PMNL Bol Lökosit	<i>Escherichia coli</i>	Negatif
48	1-E	K ¹	Normal	Normal	1.08	416.86	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
49	1-E	Berrak	Normal	Normal	0.33	38.15	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif

K¹: Ksantokromik

Tablo 4.3. BOS örneklerindeki tüm bulguların birlikte değerlendirilmesi

No	Yaş- cinsiyet	BOS Görünümü	Hücre Sayısı	Hücre Tipi	BOS/Kan Glukozu (mg/dL)	BOS MTP (mg/L)	BOS Gram Boyama	BOS ARB Boyama	BOS Giemsa Boyama	BOS Kültürü	BOS PCR sonucu
50	13-E	Bulanık	13	%53.8 PMNL %46.2 Lenfosit	0.56	26.30	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
51	19-K	Berrak	230	%78.3 PMNL %21.7 Lenfosit	0.59	99.27	Bakteri görülmedi	Negatif	1-2 PMNL, 1-2 MNL	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Negatif
52	19-E	Bulanık	Yoğun PMNL	Yoğun PMNL	0.47	131.73	Bakteri görülmedi	Negatif	Bol PMNL	<i>Staphylococcus warneri</i>	<i>S. pneumoniae</i>
53	30-E	K ¹	10.000	%100 PMNL	0.11	200.36	Bakteri görülmedi	Negatif	Bol PMNL	Üreme yok	<i>S. pneumoniae</i>
54	15-K	Berrak	500	%80 PMNL %20 Lenfosit	0.23	95.82	Bakteri görülmedi	Negatif	22 Lenfosit	Üreme yok	Negatif
55	0-E	K ¹	60	%70 PMNL %30 Lenfosit	0.41	502.2	Bakteri görülmedi	Negatif	1-2 PMNL	Üreme yok	Negatif
56	28-K	Bulanık	Normal	Normal	0.42	27.30	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif

K¹: Ksantokromik

Tablo 4.3. BOS örneklerindeki tüm bulguların birlikte değerlendirilmesi

No	Yaş-cinsiyet	BOS Görünümü	Hücre Sayısı	Hücre Tipi	BOS/Kan Glukozu (mg/dL)	BOS MTP (mg/L)	BOS Gram Boyama	BOS ARB Boyama	BOS Giemsa Boyama	BOS Kültürü	BOS PCR sonucu
57	26-K	Berrak	Normal	Normal	0.67	19.84	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
58	69-E	Berrak	Normal	Normal	0.86	51.08	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
59	2-E	Berrak	Normal	Normal	0.56	23.93	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
60	15-E	Bulanık	Yoğun PMNL	Yoğun PMNL	0.37	283.82	Bakteri görülmedi	Negatif	5-6 PMNL	Üreme yok	<i>H. influenzae</i>
61	34-E	Bulanık	40	%100 PMNL	0.46	80.81	Bakteri görülmedi	Negatif	1-2 PMNL	Üreme yok	Negatif
62	58-K	Berrak	Normal	Normal	0.67	20.13	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
63	45-K	K ¹	Normal	Normal	0.52	35.36	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif

K¹: Ksantokromik

Tablo 4.3. BOS örneklerindeki tüm bulguların birlikte değerlendirilmesi

No	Yaş- cinsiyet	BOS Görünümü	Hücre Sayısı	Hücre Tipi	BOS/Kan Glukozu (mg/dL)	BOS MTP (mg/L)	BOS Gram Boyama	BOS ARB Boyama	BOS Giemsa Boyama	BOS Kültürü	BOS PCR sonucu
64	1-E	Berrak	10	%100 PMNL	0.27	87.00	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
65	54-E	Berrak	Normal	Normal	0.64	249.75	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
66	13-E	K ¹	13	%53.8 PMNL %46.2 Lenfosit	0.54	130.23	Bakteri görülmedi	Negatif	3-4 PMNL, 4-5 MNL	Üreme yok	Negatif
67	1-E	Bulanık	Normal	Normal	0.40	74	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
68	7-K	Bulanık	Normal	Normal	0.21	92	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
69	1-K	Bulanık	Normal	Normal	0.46	77.73	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
70	13-K	Berrak	16	%100 Lenfosit	0.62	99.21	Bakteri görülmedi	Negatif	3-4 PMNL	Üreme yok	Negatif

K¹: Ksantokromik

Tablo 4.3. BOS örneklerindeki tüm bulguların birlikte değerlendirilmesi

No	Yaş-cinsiyet	BOS Görünümü	Hücre Sayısı	Hücre Tipi	BOS/Kan Glukozu (mg/dL)	BOS MTP (mg/L)	BOS Gram Boyama	BOS ARB Boyama	BOS Giemsa Boyama	BOS Kültürü	BOS PCR sonucu
71	16-E	K ¹	Normal	Normal	0.61	22	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
72	16-K	K ¹	Normal	Normal	0.73	46.66	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
73	34-E	Berrak	40	%100 PMNL	0.46	72.73	Bakteri görülmedi	Negatif	1-2 PMNL	Üreme yok	Negatif
74	5-E	K ¹	Normal	Normal	1.62	207.37	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
75	5-E	Berrak	Normal	Normal	0.61	63.96	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	<i>Staphylococcus hominis</i>	Negatif
76	18-K	Berrak	450	%88.9 PMNL %11.1 Lenfosit	0.65	15.90	Bakteri görülmedi	Negatif	2-3 PMNL	Üreme yok	Negatif
77	56-E	Berrak	110	%100 PMNL	0.47	59.61	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Negatif

K¹: Ksantokromik

Tablo 4.3. BOS örneklerindeki tüm bulguların birlikte değerlendirilmesi

No	Yaş-cinsiyet	BOS Görünümü	Hücre Sayısı	Hücre Tipi	BOS/Kan Glukozu (mg/dL)	BOS MTP (mg/L)	BOS Gram Boyama	BOS ARB Boyama	BOS Giemsa Boyama	BOS Kültürü	BOS PCR sonucu
78	35-K	Bulanık	Normal	Normal	0.62	15.89	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
79	5-E	Berrak	Normal	Normal	0.56	22.81	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
80	0-K	Berrak	Normal	Normal	0.29	42.87	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
81	1-K	Bulanık	Normal	Normal	0.23	44.37	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
82	16-E	Bulanık	10	%100 PMNL	0.58	23.61	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
83	37-K	Berrak	50	%80 PMNL %20 Lenfosit	0.63	52.77	Bakteri görülmedi	Negatif	1-2 PMNL	Üreme yok	Negatif
84	1-E	Bulanık	Normal	Normal	0.24	1213.7	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	<i>Candida parapsilosis</i>	Negatif

K¹: Ksantokromik

Tablo 4.3. BOS örneklerindeki tüm bulguların birlikte değerlendirilmesi

No	Yaş- cinsiyet	BOS Görünümü	Hücre Sayısı	Hücre Tipi	BOS/Kan Glukozu (mg/dL)	BOS MTP (mg/L)	BOS Gram Boyama	BOS ARB Boyama	BOS Giemsa Boyama	BOS Kültürü	BOS PCR sonucu
85	33-K	K ¹	Normal	Normal	0.65	20.74	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
86	9-K	Bulanık	15	%100 PMNL	0.61	21.30	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
87	1-E	K ¹	Normal	Normal	0.37	617.88	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Negatif
88	57-K	Bulanık	Normal	Normal	0.58	47.25	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
89	2-E	Berrak	Normal	Normal	0.57	50.23	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Negatif
90	2-E	K ¹	Yoğun PMNL	Yoğun PMNL	0.55	62.78	Bakteri görülmedi	Negatif	Bol PMNL	Üreme yok	Negatif
91	7-E	Berrak	Normal	Normal	0.42	30	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif

K¹: Ksantokromik

Tablo 4.3. BOS örneklerindeki tüm bulguların birlikte değerlendirilmesi

No	Yaş-cinsiyet	BOS Görünümü	Hücre Sayısı	Hücre Tipi	BOS/Kan Glukozu (mg/dL)	BOS MTP (mg/L)	BOS Gram Boyama	BOS ARB Boyama	BOS Giemsa Boyama	BOS Kültürü	BOS PCR sonucu
92	6-K	Berrak	4	%50 PMNL %50 Lenfosit	0.81	13.71	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	<i>Corynebacterium spp.</i>	Negatif
93	33-K	K ¹	Normal	Normal	0.43	21.49	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	Negatif
94	33-K	Berrak	Normal	Normal	0.49	20.95	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	<i>Stahylococcus epidermidis</i>	Negatif
95	33-K	Berrak	Normal	Normal	0.38	42.76	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	<i>Staphylococcus hominis</i>	Negatif
96	31-E	Berrak	20	%70 PMNL %30 Lenfosit	0.45	81.59	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	<i>Staphylococcus aureus</i>	Negatif
97	25-K	Bulanık	30	%73.3 PMNL %26.7 Lenfosit	0.10	133.31	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
98	31-E	Berrak	20	%100 PMNL	0.53	37.40	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	<i>Staphylococcus lentus</i>	Negatif

K¹: Ksantokromik

Tablo 4.3. BOS örneklerindeki tüm bulguların birlikte değerlendirilmesi

No	Yaş- cinsiyet	BOS Görünümü	Hücre Sayısı	Hücre Tipi	BOS/Kan Glukozu (mg/dL)	BOS MTP (mg/L)	BOS Gram Boyama	BOS ARB Boyama	BOS Giemsa Boyama	BOS Kültürü	BOS PCR sonucu
99	1-K	Berrak	Normal	Normal	0.68	204.42	Bakteri görülmedi	Negatif	Hücre görülmedi	Üreme yok	Negatif
100	11-E	Bulanık	10	%20 PMNL %80 Lenfosit	0.49	33.59	Bakteri görülmedi	Negatif	1-2 PMNL	Üreme yok	Negatif

K¹: Ksantokromik

5. TARTIŞMA

Bakteriyel menenjitler, santral sinir sisteminin çeşitli bakteriyel ajanlarla meydana gelen ve menenkslerin enflamasyonu ile karakterize, hayati risk taşıyan bir enfeksiyondur (43). Tanı ve tedavideki kısa süreli bile olsa gecikmeler, tedavi başarısızlığı, komplikasyon ve sekel oranında önemli artışı ve mortalite riskinin artmasına yol açar (65).

Çok çeşitli bakteriyel etkenler menenjitte neden olabilmektedir. Çeşitli yaş gruplarında etkenlerin de değiştiği gözlenir. Etken profilindeki değişiklikler aynı zamanda hastalık şiddeti ile de ilgilidir.

Bu çalışmaya dahil edilen hastaların 0-85 yaş aralığında olduğu saptanmıştır. Yaş aralıklarına göre izole edilen mikroorganizmaların literatür bilgileri ile uyumlu olduğu bulunmuştur (3, 7, 13). En sık saptanan bakteri olan pnömokokların 7'si (% 70) 15-50 yaş aralığındaki hastalardan izole edilmiş olup, çeşitli çalışmalarda da benzer bulunduğu görülmüştür (3, 13).

Çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz hastaların 43 (% 43) kadın, 57 (% 57) erkek olarak bulunmuştur. Benzer çalışmalarda kadın, erkek oranlarını sırasıyla; Taşkesen ve ark. (66) % 30.2, % 69.8; Altunay ve ark. (67) % 4, % 96; Erdağ ve ark. (68) % 39, % 6; Pişkin ve ark. (69) % 44.4, % 55.6; Çelik ve ark. (70) % 42.7, % 57.3; Cho ve ark. (71) % 42, % 57.5; Silva ve ark. (72) % 35.7, % 63.7; Abdulrab A ve ark. (73) % 40.5, % 59.5 olarak bulmuşlardır.

Bakteriyel menenjitler başta çocuklar olmak üzere ciddi mortalite sebebi olmalarının yanı sıra, ağır nörolojik sekelere de neden olabilmektedir. Bu açıdan hızlı bir şekilde tanınması, en azından klinik şüphe duyulan hastaların laboratuvar olarak da menenjit tanısının konması ve erken tedaviye başlanması morbiditeyi azaltmak açısından çok önemlidir (74).

Akut bakteriyel menenjitlerde BOS'da genellikle yüksek düzeyde hücre artışı, PMNL hakimiyeti, protein seviyesinin yükselmesi ve glukoz seviyesinin eş zamanlı kan şekere oranının % 50'nin altında olması beklenirken tüberküloz menenjitte orta seviyede hücre artışı, lenfosit tipte hücre hakimiyeti, protein seviyesinin yükselmesi ve glukoz seviyesinin eş zamanlı kan şekere oranının % 50'nin altında olması beklenir. Viral menenjitlerde ise BOS hücre artışı orta düzeydedir ve lenfosit seri hakimiyeti

mevcuttur. Ayrıca, hafif protein artışı vardır ve glikoz seviyesinin eş zamanlı kan şekere oranı % 50 seviyelerindedir (2).

Bu amaçla, BOS örneklerinin mikroskopik incelemesi ve hücre sayılması, BOS örneklerinin biyokimyasal analizi ve boyama yöntemleri sık kullanılan, spesifik olmayan tanı yöntemleridir. Bu yöntemlerle hastanın menenjit olup olmadığı, eğer menenjit ise bunun bakteriyel veya viral hangi etyolojiye bağlı olabileceği yönünde bilimsel bir ön görüde bulunulmasını sağlayarak, olası etken saptanana dek, klinisyene erken tedaviyi yönlendirmesi açısından yardımcı olmaktadır. Şüphesiz ki bu tanı yöntemleri olası etkeni saptamada yetersizdir, ancak ampirik tedavi protokollerinin uygulanarak, morbiditenin azaltılması açısından önemlidir.

Beyin omurilik sıvısı örneklerinin mikroskopik olarak incelenmesi ilk yapılan ve en erken klinik tablo hakkında fikir verebilen bir analiz yöntemidir. Mikroskopik inceleme sonuçları bir ön bulgudur ve mutlaka deneyimli kişilerce değerlendirilmelidir.

Kesin tanı BOS kültüründe etkenin izole edilmesiyle konur. Ancak en iyi koşullarda dahi kültürlerde bakteri üretilme oranı % 50-75'tir (2, 41).

BOS normalde berrak görünümündedir. Mililitrede 200'den fazla lökosit, ml'de 400'den fazla eritrosit veya bakteri bulunması ve/veya protein miktarının fazla olması BOS'un bulanık görünümde olmasına yol açar. Normalde BOS'da PMNL yoktur. Bakteriyel menenjit vakalarının % 90'ında BOS'da lökosit sayısı 100/ml'den, % 65-70'inde 1000/ml'den fazladır ve PMNL hakimiyeti vardır (4).

Çalışmamızda bakteriyel menenjitli hastaların BOS'u % 48 berrak, % 32 bulanık % 20 ksantokromik görünümdeydi. BOS örneği berrak olan 48 örneğin 15'inde (% 31.2), bulanık olan 32 örneğin 15'inde (% 46.9), ksantokromik olan 20 örneğin 7'sinde (% 35) bir bakteriyel etken saptanmıştır. Görünüm bakımından BOS'u incelediğimizde; Çelik ve ark. (79) % 21.3 berrak, % 70.7 bulanık, % 8 ksantokromik olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda; hücre sayısı örneklerin % 30'unda, artmış ($>100/\text{mm}^3$) olarak bulundu. Hücre artışı saptanan örneklerin 21'inde (% 70) etken saptanmıştır. Bakteriyel menenjitlerde, klinik evreye bağlı olarak özellikle PMNL'de olmak üzere saptanan hücre sayısında artış, hastalık ön tanısında kullanılan ilk testlerdendir. Hücre sayımında, sıklıkla sayma kamerası kullanılabileceği gibi, Giemsa boyama yöntemiyle de lökosit sayısı ve morfolojisi belirlenebilir. Bu çalışmada hücre sayımı amacıyla, her iki yöntemde kullanılmış, birbirine benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Bu açıdan her laboratuvar

veya kliniğin bu iki yöntemden herhangi birini tercih etmesinin sonucu etkilemeyeceği düşünülmektedir. Farklı çalışmalarda hücre artışının saptandığı bildirilmekle birlikte, farklı oranlar bildirilmektedir (66, 68, 75, 76).

Klasik olarak akut bakteriyel menenjitin erken dönemlerinde, lenfositoz, daha sonra PMNL artışı şeklinde seyreden hücre artışının ön tanıda tedaviyi yönlendirici bir bulgu olduğu muhakkaktır. Bizim çalışmamızda, hücre artışı saptanan hastaların % 30'unda etken saptanamaması, özel izolasyon yöntemleri gerektiren bakterilerin, bakteriyel olmayan diğer enfektif sebepli menenjitlerin varlığına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Spesifik olmayan diğer tanı yöntemlerinden; BOS biyokimyası (BOS glikozu/kan glikozu, MTP) testleri değerlendirilmiştir. Bakteriyel menenjit için tanısal değeri irdelendiğinde; BOS glikozu/kan glikozu oranı azalan % 40.9 örnekte, MTP oranı artan % 46.9 örnekte bir bakteriyel etken saptanmıştır.

Bu verilere bakılarak bakteriyel menenjit ön tanısında BOS hücre sayısı, BOS hücre tipi, BOS glikozu/kan glikozu, BOS MTP'i testlerin oldukça düşük oranlarda tanıyı destekliyor bulunması şaşırtıcı olarak değerlendirilmiştir. Bu durum spesifik olarak etkenin belirlenmesinin gerekli olduğu fikrini desteklemektedir.

Çalışmamızda Gram boyama ile 4 (% 4) örnekte mikroorganizma tespit edilmiştir. Benzer çalışmalarda oldukça farklı oranların saptandığı gözlenmiştir. Chakrabarti ve ark. (77) % 6.7; Failace ve ark. (78) % 63.3 olarak bulmuşlardır. Bu farklı oranların, örnek miktarları ve işlenmesi ile ilgili farklı uygulamaların kullanılmış olabileceğine bağlanmıştır.

Gram boyama yöntemi ile tespit ettiğimiz mikroorganizmalar, kültür ve/veya PCR ile saptanan etkenlerle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Aside Dirençli Bakteri (ARB) boyama yöntemiyle örneklerin tamamını negatif olarak bulduk. Akut bakteriyel etkenler araştırılan bu çalışmada, tüberküloz tanısına yönelik başka araştırma yapılmamıştır.

İncelemiş olduğumuz örneklerin kültür yöntemiyle 25'inde, PCR ile de 15'inde bir etken saptanmıştır. Örneklerin ikisinde *S. pneumoniae* her iki yöntemle de saptanmıştır. PCR'da saptanan 5 *H. influenzae*, kültürde saptanmamıştır.

Kültür bakteriyel menenjitin özgün tanısında altın standarttır. Bununla birlikte kullanımını kısıtlayan çeşitli faktörler vardır. Bunların başında etkenin BOS'da az sayıda olması, BOS örneğinin fazla alınamaması ve az sayıdaki etkenin de ekim

yapılana dek zarar görmesi başta gelmektedir. Ayrıca tüm etkenleri izole etmek için gerekli standart koşulların her laboratuvarında sağlanamaması da diğer bir handikaptır. Bu nedenle birçok laboratuvar tanı amacıyla moleküler yöntemlere yönelmektedir. Tabiidir ki moleküler yöntemlerde tüm etkenleri araştırmak, hem pratik değildir, hem de ekonomik değildir. Biz de bu düşünceyle moleküler yöntem olarak en sık rastlanan bakteriyel menenjit etkenlerinin araştırıldığı bir test kullanmayı tercih ettik.

Kültürde en fazla *S. epidermidis* saptandı (% 16). *S. epidermidis* ve diğer koagülaz negatif stafilokoklar gittikçe klinik örneklerde daha sık rastlanmaktadır. Bu bakterilerin etken olma ihtimalinin yanı sıra, deri florasının bir elemanı olarak kontaminan olma ihtimalinin de göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmaktadır. Aslında bu etkenlerin ikinci örneklerde de izole edilmesinin kesin tanıda önemli olduğu bildirilmektedir. Ancak bu çalışmada yer alan hastaların klinik tablosu ve BOS alma işleminin zorluğu göz önüne alındığında bu mümkün olamamaktadır. Bizim çalışmamızda da öyle olmuştur.

Yaş gruplarına göre etken dağılımına bakıldığında; literatür bulgularına benzer veriler elde edilmiştir (3, 7, 13). 0-3 ay arasında olan 1 hastamızda *E. coli* bulunmuş, 3 ay-15 yaş arasındaki hastalardan en fazla *H. influenzae*, 15-50 yaş arasındaki hastalardan en fazla *S. pneumoniae* izole edilmiştir. 50 yaş üstü hastaların 2'sinde *K. pneumoniae* saptanması klasik verilere uygundur.

Çalışmamızda kültür ile % 25 oranında bir etken bulunmuş olup, farklı çalışmalarda oldukça farklı izolasyon oranları bildirilmektedir. Taşkesen ve ark. (66) % 5.5, Pişkin ve ark. (69) % 17.3, Çelik ve ark. (70) % 82.7, Silva ve ark. (72) % 28, Abdulrab ve ark. (73) % 52.7, Chakrabarti ve ark. (77) % 19.8, Sümer ve ark. (80) % 31.5, Zimba ve ark. (81) % 13.8 oranında bakteriyel menenjit etkenlerini kültür ile saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu denli farklı oranlar, çalışmalarda standart yöntemler kullanılmaması, hasta gruplarının homojen olmamasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda saptamış olduğumuz oran uyumlu olarak bulunmuştur.

Bakteriyel menenjit etkenlerinin saptanması zor olmasına karşın, çalışmamızda farklı tanı yöntemlerini kullanarak etken saptamaya çalışılmış ve örneklerin 37'sinde kültür ve/veya PCR ile bir etken saptanmıştır.

Çalışmamızda PCR yöntemiyle; 10 hastada (% 10) *S. pneumoniae*, 5 hastada (% 5) *H. influenzae* olmak üzere % 15 oranında bir etken saptanmıştır. Bakteriyel menenjitlerin PCR ile araştırıldığı çalışmalarda; Yıldırım ve ark. (82) % 68; Matos ve

ark. (76) % 96; Chakrabarti ve ark. (77) % 19.5; Failace ve ark. (78) % 88.1 oranında etken tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Aslında PCR aranan etkenin primeri varsa o etkeni araştırabilen, yoksa zaten bulamayan bir tanı yöntemidir. Yani, hiçbir zaman kültür yöntemleriyle karşılaştırılmaz. Ancak çalışmalardaki yüksek oranlar, genellikle seçilmiş hasta gruplarında çalışılmış olmasına bağlıdır.

Çalışmamızda bakteriyel menenjit etkenlerine göre PCR pozitifliği ile kültür pozitifliğini karşılaştırdığımızda, BOS PCR sonucu pozitif olan 15 örnekten 12'sinde (% 80) kültür negatifliği bulunmuştur. Bu 12 örnekten 7 tanesinde (% 58.3) *S. pneumoniae*, 5 tanesinde (% 41.7) *H. influenzae* saptanmıştır.

Bakteriyel menenjitlerle ilgili yapılan çalışmalarda PCR pozitif kültür negatiflik oranını; Kennedy ve ark. (83) % 43 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda BOS kültürü ve BOS PCR sonucu pozitif olan 2 hastada aynı etken bulunmuştur.

Bakteriyel menenjitlerde hızlı tanı çok önemli olup, her labotatuvar etkene yönelik hızlı tanıya götürecek olan bir tanı algoritmi geliştirmelidir. Çoğu moleküler yöntem de laboratuvarlar, ekonomik sebeplerden dolayı örnek biriktirmek durumunda kalmakta, bu da tanıda geç kalınmasına dolayısıyla yöntemin değerinin azalmasına sebep olmaktadır. Yani gene spesifik etken saptanmaktadır ancak bu tedaviyi yönlendirmek açısından geç olmaktadır. Bu açıdan bakıldığında, laboratuvarların örnek biriktirmek zorunda kalmayacakları, maliyet etkin yöntemleri seçmesinin (ki bu çalışmada bu tür bir test seçilmiştir) önemli olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Eylül 2009 ile Haziran 2010 tarihleri arasında menenjit ön tanısı alarak takip edilen hastaların değerlendirilmesi sonucunda elde ettiğimiz verileri şu şekilde özetleyebiliriz:

1. Çalışmaya 100 hasta dahil edilmiş olup, hastaların yaş aralığı 0-85 arasında idi.
2. Çalışmaya aldığımız hastaların 43'ü (% 43) kadın, 57'si (% 57) erkekti.
3. BOS hücre sayısı ve PMNL artışı olan örneklerin % 70'inde bir etken vardı.
4. BOS glikozu/kan glikozu oranı azalan örneklerin % 40.9'unda bir etken vardı.
5. BOS MTP'ni >40 mg/dl olan örneklerden % 46.9'unda bir etken vardı.
6. Çalışmamızda BOS kültürü pozitif hasta sayısı 25 (% 25) idi.
7. Çalışmamızda BOS'da PCR yöntemiyle pozitif bulunan hasta sayısı 15 (% 15) idi. BOS'da PCR yöntemiyle 10 hastada *S. pneumoniae*, 5 hastada ise *H. influenzae* bulduk.
8. Çalışmamızdaki 2 hastada BOS kültür ve BOS PCR yöntemiyle *S. pneumoniae* izole edildi.
9. BOS kültürü yöntemiyle *H. influenzae* tespit edemedik.
10. BOS'da kültür ve PCR yöntemleriyle *N. meningitidis* saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Tülek N, Tanyel E. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarına Genel Bakış. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1375-1390.
2. Oktar MA. Kliniğimizde Son Altı Yıldır İzlenen Menenjit Olgularının Değerlendirilmesi. 2006, Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık tezi, 62 sayfa, İstanbul, (Uz. Dr. Nuray UZUN).
3. Parlak M. Akut Bakteriyel Menenjitler. Toplumda Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi No:61, 2008: 151-164.
4. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit II: Klinik Bulgular ve Tanı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 128-138.
5. Yapıcı K. Menenjitli Hastalarda Beyin-Omurilik Sıvısında Adenozin Deaminaz ve C-Reaktif Protein Düzeylerinin Araştırılması. 2010, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 88 sayfa, Van, (Doç. Dr. Mustafa Kasım KARAHOCAGİL)
6. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit I etiyopatogenezi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 57-66.
7. Çavuşlu Ş. Akut Menenjit Sendromu. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi No:31. 2002: 141-151
8. Tunkel Allan R. Approach to the patients with central nervous system infection. In: Mandel LG, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practices of Infectious Diseases. Philadelphia, sixth edition. Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 1079-1083.
9. zdal GZ.2000-2005 Yılları arasında Kliniğimize Başvuran Meningokoksik Hastalıklı Olguların Değerlendirilmesi. 2006, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 69 sayfa, Diyarbakır, (Prof. Dr. M. Ali TAŞ).

10. Köksal İ. Yaşlılarda Enfeksiyonlar. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 672-680.
11. Cengiz AT. Haemofil Grubu Bakteriler. Ustaçelebi Ş. (editör). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara, Güneş Kitabevi, 1999: 579-588.
12. Strohl WA, Rouse H, Fisher BD. Diğer Gram Negatif Çomaklar. Anđ Ö. (editör). Lippincott's Illustrated Reviews: Mikrobiyoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2006: 191-208.
13. Tülek N, Fışkın NT. Akut Bakteriyel Menenjitler. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1390-1422.
14. 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.
15. Kayser F. İnfeksiyon Hastalığı Etkeni Bakteriler. Küçüker MA, Tümbay E, Anđ Ö, Erturan Z. (çevirenler). Tıbbi Mikrobiyoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 221-350
16. Özkuyumcu C, Us D, Sancak B, Alp A, Sarıbaş Z, Çakar A. Haemophilus. Özkuyumcu C. (editör). Klinik Bakteriyoloji El Kitabı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2009: 175-181.
17. Torun MM. Haemophilus Türleri. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 2243-2249.
18. Bilgehan H. Neisseria ve Moraxella. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları, 2000: 317-346.
19. Fazlı ŞA. Neisseria ve Branhamella. Ustaçelebi Ş. (editör). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara, Güneş Kitabevi, 1999: 371-386.
20. Strohl WA, Rouse H, Fisher BD. Neisseria. Anđ Ö. (editör). Lippincott's Illustrated Reviews: Mikrobiyoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2006: 165-174.
21. Köksal İ. Neisseria Türleri. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 2114-2122.

22. Levinson W. Gram Negatif Koklar. Özgünen T. (Çeviri Editörü). Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008: 119-123.
23. William M, Janda ve Charlotte A, Gaydos. Neisseria. Murray PR, Barron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Başustaoğlu A. (Çeviri Editörü). Klinik Mikrobiyoloji, Ankara, Atlas Kitapçılık, 2009: 601-620.
24. Strohl WA, Rouse H, Fisher BD. Streptokoklar. Anđ Ö. (editör). Lippincott's Illustrated Reviews: Mikrobiyoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2006: 145-156.
25. Cengiz AT. Streptococcus. Ustaçelebi Ş. (editör). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara, Güneş Kitabevi, 1999: 349-364.
26. Levinson W. Gram Pozitif Koklar. Özgünen T. (Çeviri Editörü). Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008: 106-118.
27. Bilgehan H. Gram Olumlu Koklar. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları, 2000: 239-316.
28. Özkuyumcu C, Us D, Sancak B, Alp A, Sarıbaş Z, Çakar A. Streptococcus. Özkuyumcu C. (editör). Klinik Bakteriyoloji El Kitabı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2009: 23-39.
29. Spellerberg B, Brandt C. (Çeviren Özenci H.) Streptococcus. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Başustaoğlu A (editör). Klinik Mikrobiyoloji, Ankara, Atlas Kitapçılık, 2009: 412-429.
30. Cengiz AT. Listeria ve Erysipelothrix. Ustaçelebi Ş. (editör). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara, Güneş Kitabevi, 1999: 399-409.
31. Sönmez E. Listeria monocytogenes. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 2095-2102.
32. Zunt JR. Central nervous system infection during immunosuppression. Neurol Clin 2002; 20 (1):1-22.
33. Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitis and the newborn infant. Infect Dis Clin North Am 1999;13: 711-733.
34. Leib SL, Tauber MG. Acute and chronic meningitis. In: Cohen J, Powderly WG (eds). Infectious Diseases, 2nd ed, Mosby, Spain, 2004: 251-267.

35. Dündar V, Dündar DÖ. Stafilocok Enfeksiyonları. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 2065-2077.
36. Strohl WA, Rouse H, Fisher BD. Stafilocoklar. Anđ Ö. (editör). Lippincott's Illustrated Reviews: Mikrobiyoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2006: 137-144.
37. Doğanay M, Eşel D. Bacillus anthracis ve Diğer Bacillus Türleri. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 2102-2114.
38. Durmaz G. Enterokoklar. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 2057-2065.
39. 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.
40. Roos KL, Tyler KL. Meningitis, encephalitis, brain abscess, and empyema. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed, New York, McGraw-Hill, 2005: 2471-2490.
41. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of infectious Diseases. 6th ed. Elsevier Churchill-Livingstone, Philadelphia, 2005: 1083-1126.
42. Greenlee JE, Carroll KC. Cerebrospinal fluid in central nervous system infections. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM (eds). Infections of The Central Nervous System. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, third edition, 2004: 5-30.
43. Kanra G. Bakteriyel Menenjitler. Kanra G, Akalın HE (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları Akut Bakteriyel İnfeksiyonlara Yaklaşım, Ankara, Güneş Kitabevi Yayınları, 1993: 44-65.
44. Bonsu BK, Harper MB. Accuracy and test characteristics of ancillary test of cerebrospinal fluid. Academic Emergency Medicine 2005; 12(4): 303-309.
45. Thwaites GE, Hong Chau TT, Farrar JJ, Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. J Clin Mikrobiol 2004; 42 (1): 378-379.

46. Klug WS, Cummings MR. Öner C (Çeviri editörü). DNA Klonlarının Oluşturulması ve İncelenmesi. Genetik, Ankara, Palme Yayıncılık. 2002: 499-530.
47. Köksal F. Nükleik Asit Çoğaltma Yöntemleri. Durmaz R (editör). Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 15-34.
48. Durmaz R. Polimeraz Zincir Reaksiyon Yönteminin Bakteriyolojide Kullanımı. Durmaz R (editör). Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 75-82.
49. Sümerkan B. Streptococcus pneumoniae. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 2051-2056.
50. Dubos F, Moulin F, Gajdos V, et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. J Pediatr. 2006 1; 149(1): 72-76.
51. Özsan M(Çeviren). Ieven M, Loens K, Goossens H. Bakteriyel Patojenlerin Nükleik Asit Amplifikasyonu ile Saptanması ve Tanımlanması: Tekniklerinde Son durumun Gözden Geçirilmesi. Persing DH (Şef editör). Tenover FC, Versalovic J, Tang YW, Unger ER, Relman DA, White TJ(editörler). Tekeli A, Ustaçelebi Ş (Çeviri editörleri). Moleküler Mikrobiyoloji Tanı Prensipleri ve Uygulamalar, Ankara, Palme Yayıncılık, 2006: 323-348.
52. Çokuğraş H. Bakteriyel Menenjitlerde Akılcı Antibiyotik Kullanımı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Çocuklarda Akılcı Antibiyotik Kullanımı Sempozyum Dizisi No: 33, 2002: 51-57.
53. Arısoy ES. Aseptik ve Viral Menenjitler. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1422-1430.
54. Sayiner A. Merkezi Sinir Sisteminde Hastalık Oluşturan Virüsler ve Enfeksiyonları. Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S (editörler). Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004: 259-272.
55. Seyyal R (çeviren). Jerome KR, Morrow RA. DNA virüsleri Herpes Simpleks Virüsleri ve Herpes B Virüs. Başustaoglu A (Çeviri editörü). Murray PR, Baron EJ, Jongensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Klinik Mikrobiyoloji. Ankara, Atlas Kitapçılık, 2009: 1523-1536.

56. Doğanay M, Yıldız O. Tüberküloz Menenjit. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1433-1439.
57. Öztuzcu S. Menenjitli Hastalarda İltihabi Cevabın Şiddetini Etkileyen Moleküler Mekanizmaların Gen İfade Seviyeleri ve Genomik Bakımdan İncelenmesi. 2009, Gazinatep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 68 sayfa, Gaziantep, (Prof. Dr. Ecir Ali ÇAKMAK, Prof. Dr. M. Yavuz ÇOŞKUN).
58. Thwaites GE, Tinh Hien T. Tuberculous meningitis: Many questions, too few answers. Lancet Neurol 2005; 4: 160-170.
59. Arat ME. Tüberküloz Menenjitli Olguların Değerlendirilmesi. 2006, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, 82 sayfa, İstanbul, (Şef Dr. Taner YILDIRMAK).
60. Centers for Disease Control. Treatment of tuberculosis. MMWR Recomm Rep 2003; 52: 1-77.
61. Eser ÖK. Beyin Omurilik Sıvısının Mikrobiyolojik İncelemesi. Günalp A, Yılmaz YA, Pınar A. Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvar Eğitim Kitabı. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2003: 226-229.
62. Alp A. Boyama Yöntemleri. Günalp A, Yılmaz YA, Pınar A. Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvar Eğitim Kitabı. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2003: 56-61.
63. Bilgehan H. Mikrobiyolojik Morfolojiyi İnceleme Yöntemleri. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. İzmir, Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları, 2002: 71-96.
64. Vircell Microbiologists Speed-Oligo Bacterial Meningitis Kit Prosedürü Granada, Spain.
65. Hacımustafaoğlu M. Bakteriyel Menenjitlerde Tanı ve Tanıda Sorular. ANKEM. 2008;22(Ek 2): 166-170.
66. Taşkesen M, Taş MA. Çocuklarda Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları. Dicle Tıp Dergisi, 2007, Cilt: 34, Sayı: 2, 123-126.
67. Altunay H, Keskin K, Çavuşlu Ş, Yenen OŞ. Nontüberküloz Bakteriyel Menenjit Olgularının Beyin-Omurilik Sıvısında Lateks Aglütinasyon Yöntemiyle Bakteriyel Antijenlerin Aranmasının Tanı Değeri. Klimik Dergisi, Cilt 6, Sayı: 2. 1993: 72-75.

68. Erdağ GÇ, Cömert S, Tokuç G, Akın Y, Şan E, Vitrinel A. Konvülziyon ve Akut Bakteriyel Menenjit Arasındaki İlişki. *Türk Aile Hekimliği Dergisi*. 2002; 6(1): 9-11.
69. Pişkin N, Yalçın A, Aydemir H, Gürbüz Y, Tütüncü E, Türkyılmaz R. İkiyüzkırkdört Erişkin Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonu Olgusunun Değerlendirilmesi. *Flora* 2005; 10:119-24.
70. Çelik İ, Özden M, Kılıçoğlu A, Demirdağ K, Kılıç SS. Yüzyirmibir Menenjit Olgusunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 2003; 16:11-4.
71. Cho HK, Lee H, Kang JH, Kim KN, Kim DS, Kim YK, Kim JS, Kim JH, Kim CH, Kim HM, Park SE, Oh SH, Chung EH, Cha SH, Choi YY, Hur JK, Hong YJ, Lee HJ, Kim KH. The Causative Organisms of Bacterial Meningitis in Korean Children in 1996-2005. *J Korean Med Sci*. 2010; 25:895-9.
72. Silva WA da, Pinheiro AM, Countinho LG, Marinho LAC, Lima LFA. Epidemiological profile of acute bacterial meningitis in the State of Rio Grande do Norte, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2010; 43(4):455-457.
73. Abdulrab A, Algobaty F, Salem AK, Mohammed YAK. Acute Bacterial Meningitis in Adults: a Hospital Based Study in Yemen. *Jpn. J. Infect. Dis*. 2010; 63, 128-131.
74. Ozantürk NC. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde Mayıs 2002-Mayıs 2007 Tarihleri Arasında Takip Edilen Akut Bakteriyel Menenjit Olgularının Akut Komplikasyon Gelişimi Açısından Değerlendirilmesi. 2007, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, Uzmanlık Tezi, 46 sayfa, İstanbul, (Koordinatör Şef: Dr. Refik DEMİRTUNÇ).
75. Özdemir H, Tapısız A, Çiftçi E, İnce E, Doğru Ü. Çocuklarda akut bakteriyel menenjit. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2010; 4: 9-14.
76. Matos JDA, Madureira DJ, Rebelo MC, Hofer CB, Barroso DE. Diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* meningitis nby polymerase chain reaction amplification of the gene for pneumolysin. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2006, 101(5): 559-563.

77. Chakrabarti P, Das BK, Kapil A. Application of 16S rDNA based seminested PCR for diagnosis of acute bacterial meningitis. *Indian J Med Res* 129, 2009: 182-188.
78. Failace L, Wagner M, Chesky M, Scalco R, Jobim LF. Simultaneous Detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus* sp. By Polymerase Chain Reaction For The Diagnosis of Bacterial Meningitis. *Ard Neuropsychiatr*. 2005,63(4):920-924.
79. Çelik İ, Özden M, Kılıçoğlu A, Demirdağ K, Kılıç SS. Yüzyirmibir Menenjit Olgusunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2003; 16:11-4.
80. Sümer Z, Bakıcı Z, Özüm Ü. Menenjit Ön Tanılı Hastaların BOS Örneklerinin Bir Yıllık Bakteriyolojik İnceleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 2000, 22 (3): 127-130.
81. Zimba TF, Nota DT, Langa JC, Monterio LGS, Coovadia YM. The aetiology of acute community acquired bacterial meningitis in children and adults in Maputo, Mozambique. *J Infect Dev Ctries*. 2009; 3(9):723-726.
82. Yıldırım İ, Ceyhan M, Uygun S, Seçmeer G. Bakteriyel Menenjit Vakalarında *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* Tip B ve *Streptococcus pneumoniae*'nin Çok Katmanlı, Eş Zamanlı, Tek-Tüp PCR Yöntemiyle Tespiti. 2. Uludağ Pediatri Kış Kongresi Poster Özetleri.
83. Kennedy WA, Chang SJ, Purdy K, Le T, Kılgoe PE, Kim JS, Anh DD, Huong PLT, Tan DM, Celemens JD, Ward JI. Incidence of bacterial meningitis in Asia using enhanced CSF testing: polymerase chain reaction, latex agglutination and culture. *Epidemiol. Infect.* 2007, 135, 1217-1226.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Malatya'nın Doğanşehir ilçesinde doğdu. 1997 ve 2001 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümünde okudu. 2001 ile 2003 yılları arasında İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Ortaöğretim Fen ve Matematik Alanları Eğitimi Anabilim Dalı Biyoloji Öğretmenliği tezsiz yüksek lisans programını tamamladı. 2008 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans programına başladı.