T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

BAKTERİYEL MENENJİT TANISINDA BOS KÜLTÜRÜ VE BOS PCR YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. EMEL ÖDEMİŞ BAŞPINAR

DİYARBAKIR–2013

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

BAKTERİYEL MENENJİT TANISINDA BOS KÜLTÜRÜ VE BOS PCR YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. EMEL ÖDEMİŞ BAŞPINAR

TEZ YÖNETİCİSİ

PROF. DR. SAİM DAYAN

DİYARBAKIR–2013

ÖNSÖZ

Tüm asistanlık dönemimde iyi, kötü her anımda yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen eşim ve oğlum başta olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim. Sizi çok seviyorum.

Bana bu çalışmamın planlanmasında ve tamamlanmasında desteğini esirgemeyen, her konuda bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen saygıdeğer hocam, Prof. Dr. Saim DAYAN' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince her konuda destek olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan hiçbir zaman çekinmeyen anabilim dalı başkanımız Prof Dr. Salih HOŞOĞLU ve değerli hocalarım Prof. Dr. Celal AYAZ, Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN, Yrd. Doç. Dr. Recep TEKİN, Yrd. Doç. Dr. Özcan DEVECİ, Yrd. Doç. Dr. Fatma BOZKURT ve Uzm. Dr. Emel ASLAN'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım Dr. İrem AKDEMİR, Dr. Çiğdem TÜMBÜL MERMUTLUOĞLU ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan zevk aldığım Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Sorumlu Hemşiresi Ayla ÖZBAY'a, klinik hemşire, sağlık memuru ve çalışanlarına, Enfeksiyon Kontrol Komitesi Hemşiresi Songül ÖZMEN'e ve diğer Enfeksiyon Kontrol Komitesi hemşirelerine teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında emekleri olan Yrd. Doç. Dr. Yılmaz PALANCI ve laborant Demet YEŞİL'e teşekkür ederim.

Haziran, 2013 Dr.Emel ÖDEMİŞ BAŞPINAR

ÖZET

Menenjit, beyni çevreleyen meningeal zarların ve spinal kordun enflamasyonudur. Günümüzde menenjit vakalarının büyük bir kısmından *Haemophilus influenzae (H. influenzae), Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae)* ve *Neisseria meningitidis (N. meningitidis)* sorumlu tutulmaktadır. Menenjit, kraniyum ve spinal kord gibi hayatsal açıdan önemli bölgelerde geliştiğinden önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Hem mortalite hem de nörolojik sekel oranının azaltılmasında erken tanı ve uygun antimikrobiyal kullanımı önemlidir. Bu nedenle bakteriyel menenjitin etyolojik tanısı için Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) kültürü ve Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) gibi yöntemler kullanılmaktadır. Biz bu çalışmada bakteriyel menenjitin etyolojik tanısında BOS kültürü ve BOS PCR yöntemlerini ve bu yöntemlerle etken tespitine etki eden faktörleri araştırmayı amaçladık. Aralık 2009-Nisan 2012 tarihleri arasında kliniğimizde tanı konulan 57 akut bakteriyel menenjit hastası bu çalışmaya dahil edildi. Hastalar demografik özellikleri, klinik semptom ve bulgulari, predispozan faktör varlığı, muayene ve laboratuvar bulguları, tedavi rejimleri ve gelişen komplikasyonlar, BOS kültürü sonuçları, BOS PCR sonuçları, BOS kültürü ve BOS PCR pozitifliğine etki eden faktörler açısından değerlendirildi. Çalışmaya alınan 57 hastanın BOS kültürlerinden 10 (%17,5) örnekte üreme saptanmış, kalan 47 (%82,5) örnekte üreme saptanmamıştır. Üreme olanların hepsinde *S. pneumoniae* üremiştir. Bu 10 örneğin hepsinde PCR pozitif olarak saptanmış olup, PCR'da da kültür ile aynı etken saptanmıştır. Alınan 57 BOS örneğinden 34'ünde (%59,6) PCR pozitifliği saptanmış olup kalan 23 (%40,4) örnekte PCR negatif olarak saptanmıştır. PCR pozitif 34 örneğin 33'ünde (%97,05) *S.pneumoniae* saptanmışken, sadece 1 (%2,95) örnekte *N. meningitidis* saptanmıştır. Örneklerin 23'ünde (%40,4) kültür ve PCR negatif olarak bulunmuştur. Kültürün pozitif, PCR'ın negatif olduğu örnek saptanmamıştır. Sonuç olarak; çalışmamızda mortalite ve sekel oranları çoğu yayına göre daha düşük bulunmuş olsa bile, menenjitler komplikasyon ve mortalite oranı yüksek bir hastalık grubudur. Bu hastalarda erken tanı ve tedavi prognoz ve sekellerin önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

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

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Meningitidis is inflamation of meningeal membrane surrounded brain and spinal cord. *Haemophilus influenzae (H. influenzae), Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae)* and *Neisseria meningitidis (N. meningitidis)* are common pathogenes of meningitidis cases. Meningitidis is the significant cause of mortality and morbidity because of developing in vital sites such as cranium and spinal cord. Early diagnosis and using of appropriate antimicrobial agents are important for reducing the rate of neurological sequelae and mortality. Therefore; used in the culture of Cerebrospinal Fluid (CSF) and Polymerase Chain Reaction ((PCR) for the diagnosis of bacterial meningitidis etiology. In this study we compared culture of CSF and PCR and identified the factors that affect these methods. In this study, 57 meningitidis cases diagnosed in our department between December 2009-April 2012 were included. Cases were assessed fort he purposes of demographic characteristics, clinical signs and symptoms, the presence of predisposing factor, physical examination and laboratory findings, treatment regimens, complications in patients, CSF culture results, CSF PCR results and the factors that affect these methods. In 10 (%17,5) of CSF samples cultured agent was isolated, the remaining 47 (%82,5) CSF samples cultured agent was not isolated. In CSF culture results, *S. pneumoniae* in 10 samples were isolated. In this 10 of CSF samples CSF PCR the same agent was isolated. In 34(%59,6) of 57 CSF samples were detected PCR positive, the remaining 23 (%40,4) CSF samples were detected PCR negative. In CSF PCR results, *S. pneumoniae* in 34 (%97,05) and *N. meningitidis* in 1 (%2,95) samples were isolated. In 23 of 57 CSF samples were negative culture and PCR. PCR negative, culture positive sample was not detected. As a result, in this study rates of mortality and sequelae found lower, even though meningitidis is a disease with high morbidity and mortality rate. Early diagnosis and treatment of these patients is important to prevention of prognosis and complications.

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

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Önsöz……i
Özet……ii
İngilizce Özet (Abstract)…….....iii
İçindekiler…….....iv
Simgeler ve Kısaltmalar ……..vi
1. Giriş ve Amaç…….....1
2. Genel Bilgiler…….....3
2.1. SSS'de Anatomik Özellikler ve Enfeksiyonlarla İlişkisi……4
2.1.1. Ventriküler sistem……4
2.1.2. Meninksler ve subaraknoid aralık……6
2.2. BOS Fizyolojisi……...7
2.3. Epidemiyoloji ve Etyoloji……..10
2.3.1. Streptococcus pneumoniae……..12
2.3.2. Neisseria meningitidis……14
2.3.3. Haemophilus influenzae……..15
2.3.4. Listeria monocytogenes……...16
2.3.5. Streptococcus agalactiae (Grup B Streptokok)……...16
2.3.6. Gram negatif basiller……...17
2.3.7. Staphylococcus aureus……18
2.3.8. Staphylococcus epidermidis……18
2.3.9. Enterokoklar……18
2.3.10. Diğer bakteriler……...19
2.4. Patogenez……...19
2.4.1. Mukoza kolonizasyonu ve invazyon……...20
2.4.2. İntravasküler alana geçiş……22
2.4.3. Meninkslere invazyon……22
2.4.4. Subaraknoid alana geçiş ve konak savunma mekanizmaları……..24
2.4.5. Kan beyin bariyerinin bozulması……25
2.5. Klinik Özellikler……26
2.6. Tanı……29
2.6.1. Lomber ponksiyon tekniği……..30
2.6.2. BOS incelemesi……...31
2.6.3. Diğer kan testleri……40
2.6.4. Radyolojik tetkikler……41
2.7. Tedavi……41
2.8. Komplikasyonlar……46
2.9. Prognoz……..46
2.10. Korunma ve Önleme……46
2.10.1. Antimikrobiyal kemoprofilaksi……..47
2.10.2. İmmunoprofilaksi……...47
3. Gereç ve Yöntem……..49
3.1. Hastalığın Tanımlanması ve Örneklerin Toplanması……49
3.2. Araştırma Yöntemleri……50
3.2.1. BOS hücre sayımı……50

3.2.2. BOS kültürünün yapılması……..50
3.2.3. BOS örneklerinin boyalı incelenmesi…….52
3.2.4. Pandy testi……...53
3.2.5. BOS PCR yöntemi……..53
3.3. İstatistiksel Analiz…….60
4. Bulgular…….61
5. Tartışma……76
6. Sonuç ve Öneriler…….86
7. Kaynaklar……..88

SİMGELER VE KISALTMALAR

AE:	Elution Buffer
AL Buffer:	Lysis Buffer
AW1:	Wash Buffer 1
AW2:	Wash Buffer 2
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CIE:	Counter-Immunelektroforez
CRP:	C-Reaktif Protein
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
E. coli:	Escherichia coli
EIA:	Enzim Immunoassay
EMB:	Eosin Metilen Blue
ESR:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FISH:	Floresan Insitu Hibridizasyon
H. influenzae:	Haemophilus influenzae
HIV:	Human Immunodeficiency Virus
Hs-CRP:	High-sensitivity C-Reaktif Protein
KBB:	Kan Beyin Bariyeri
KİBAS:	Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu
KOM:	Kronik Otitis Media
L. monocytogenes:	Listeria monocytogenes
LA:	Lateks Aglütinasyon
LP:	Lomber Ponksiyon
MİK:	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
N. meningitidis:	Neisseria meningitidis
P. aeruginosa:	Pseudomonas aeruginosa

PCR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PMNL:	Polimorfonükleer Lökosit
PRP:	Poliribozil Fosfat
rRNA:	Ribozomal Ribonükleik Asit
S. agalactiae:	Streptococcus agalactiae
S. aureus:	Staphylococcus aureus
S. epidernidis:	Staphylococcus epidermidis
S. pneumoniae:	Streptococcus pneumoniae
SDS-PAGE:	Sodyum Dodesil Sülfat-Poliakrilamit Jel Elektroforezi
SSS:	Santral Sinir Sistemi
ÜSYE:	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Santral Sinir Sistemi (SSS) enfeksiyonları; menenjit, ensefalit, ensefalomiyelitten beyin apselerine, subdral ampiyem, epidural apse, nörit ve intrakranial flebitlerden prion hastalıklarına kadar geniş bir klinik dağılım içerir (1).

Menenjit, çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu, beyin zarlarını ve beyin dokusunu zedeleyen, BOS'da hücresel ve biyokimyasal değişiklikler ve klinikte nörolojik bulgularla karakterize akut veya kronik gidişli enflamatuar bir hastalıktır (2,3).

Virüs, bakteri, mantar, protozoa ve diğer parazitler olmak üzere birçok etken SSS'de hastalık yapabilir. Bazıları daha yaygın, bazıları sporadik, bazıları da salgın şeklinde görülebilir. Günümüzde menenjit vakalarının büyük bir kısmından *H. influenzae, S. pneumoniae ve N. meningitidis* sorumlu tutulmaktadır (4).

Klinik seyir enfeksiyonun tipine göre akut, subakut veya 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 açabilir (1).

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 menenjitte ölüm veya sekel oranının yüksek olduğu bilinmektedir (5).

Bakteriyel menenjit ilk defa tanımlandığı 1805 ten itibaren yüksek mortalitesi nedeni ile korkulan enfeksiyonların başında yer alır (6,7). Tanı ve antimikrobiyal tedavideki gelişmelere rağmen menenjit ve ensefalitler insanlarda ölüm ve kalıcı sekellerin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (8).

Menenjitlerin etyolojik dağılımı; yaş, coğrafi farklılıklar, mevsim, popülasyonun belirli etkenlere karşı duyarlılığı, genetik yapı, sosyoekonomik koşullar ve lokal endemik faktörlere bağlı olarak önemli değişiklikler gösterir (3).

Bakteriyel menenjitin hızlı ve etyolojik tanısı, yeterli tedavinin belirlenmesi için zorunludur ve mortalite ve uzun süreli sekellerin azaltılmasına yardımcı olabilir. Bakteriyel menenjitin etyolojik tanısı için BOS kültürü altın standarttır. Ancak kültür zaman harcayan (En az 2 gün) ve duyarlılığı hastanın kullandığı antibiyotik tedavisinden direkt olarak etkilenen bir yöntemdir. Son yıllarda PCR SSS enfeksiyonlarının etyolojik tanısı için kullanılmaktadır. PCR testi; BOS sıvısı örneklerinde *S. pneumoniae, H. influenzae ve N. meningitidis*'in hızlı ve spesifik olarak belirlenmesine olanak sağlar (9).

Bu çalışmadaki amacımız; kliniğimizde Aralık 2009-Nisan 2012 yılları arasında izlenmiş olan akut bakteriyel menenjit tanısı konulan hastalarda; PCR ve BOS kültürü pozitiflik oranlarını karşılaştırmak; kültür negatif hastalarda PCR ile etken tespitinin tanı ve tedavi açısından önemini tespit etmek; bakteriyel menenjit tanısı alan hastalarda PCR ve BOS kültürü pozitifliğine etki eden BOS parametrelerini saptamak; PCR ve BOS kültürü negatif saptanan hastalarda önceden antibiyotik kullanımının etkisinin olup olmadığını saptamaktır. Ayrıca akut bakteriyel menenjit tanısı konulan hastaları; demografik özellikleri, klinik semptom ve bulguları, predispozan faktör varlığı, muayene ve laboratuvar bulguları, tedavi rejimleri ve komplikasyon gelişmesi açısından değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Menenjitler, ensefalit ve ensefalomiyelitler, nöritler, SSS'nin yavaş ilerleyen enfeksiyonları, beyin apseleri, subdural ampiyemler, epidural apseler ve süpüratif intrakranial flebitler SSS enfeksiyonları başlığı altında toplanabilir (1). Beyin ve spinal kordu çevreleyen pia ve araknoid zarın enflamasyonuna menenjit denir (11).

Bakteriyel, viral, protozoal, fungal ve parazitik enfeksiyonlar yanında enfeksiyon dışı intrakranial tümörler, vaskülitler gibi diğer sistemik hastalıklar da enfeksiyon benzeri tablolara yol açabilirler (12). En sık görülenleri viral ve bakteriyel menenjitlerdir (1).

SSS enfeksiyonları kraniyum ve spinal kord gibi yaşamsal açıdan önemli bölgelerde geliştiğinden önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir (13). 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. Hızlı 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).

Klinik seyir enfeksiyonun tipine göre akut, subakut veya kronik olabilir. Akut menenjit sendromu, baş ağrısı, ateş, ense sertliği ve meningeal irritasyon bulguları ile karakterize ve bulguların birkaç saat ile birkaç gün içerisinde ortaya çıktığı akut bir klinik tablodur (14). Bu belirti ve bulgular hastanın yaşı, altta yatan hastalık varlığı (ör. kafa travması, yakın zamanda kranial operasyon öyküsü, BOS şantı varlığı ve immün yetmezlik durumu) ve menenjite neden olan mikroorganizmaya göre değişiklik gösterebilir (2).

Akut menenjitin etyolojisinde en çok bakteri ve virüsler rol alır (1). En sık neden olan virüsler; enterovirüsler, human immunodeficiency virüs (HIV), kabakulak ve herpes virüsüdür. En sık neden olan bakteriler; *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Listeria monocytogenes (L. monocytogenes)*'dir. İmmün düşkün hastalarda sık rastlanan *Cryptococcus*'un yanı sıra daha seyrek olarak *Naegleria fowleri* ve diğer parazitler de etken olabilir (1,15). Spesifik patojenlerin sıklığı yaşa bağlı olarak değişiklik göstermektedir (16).

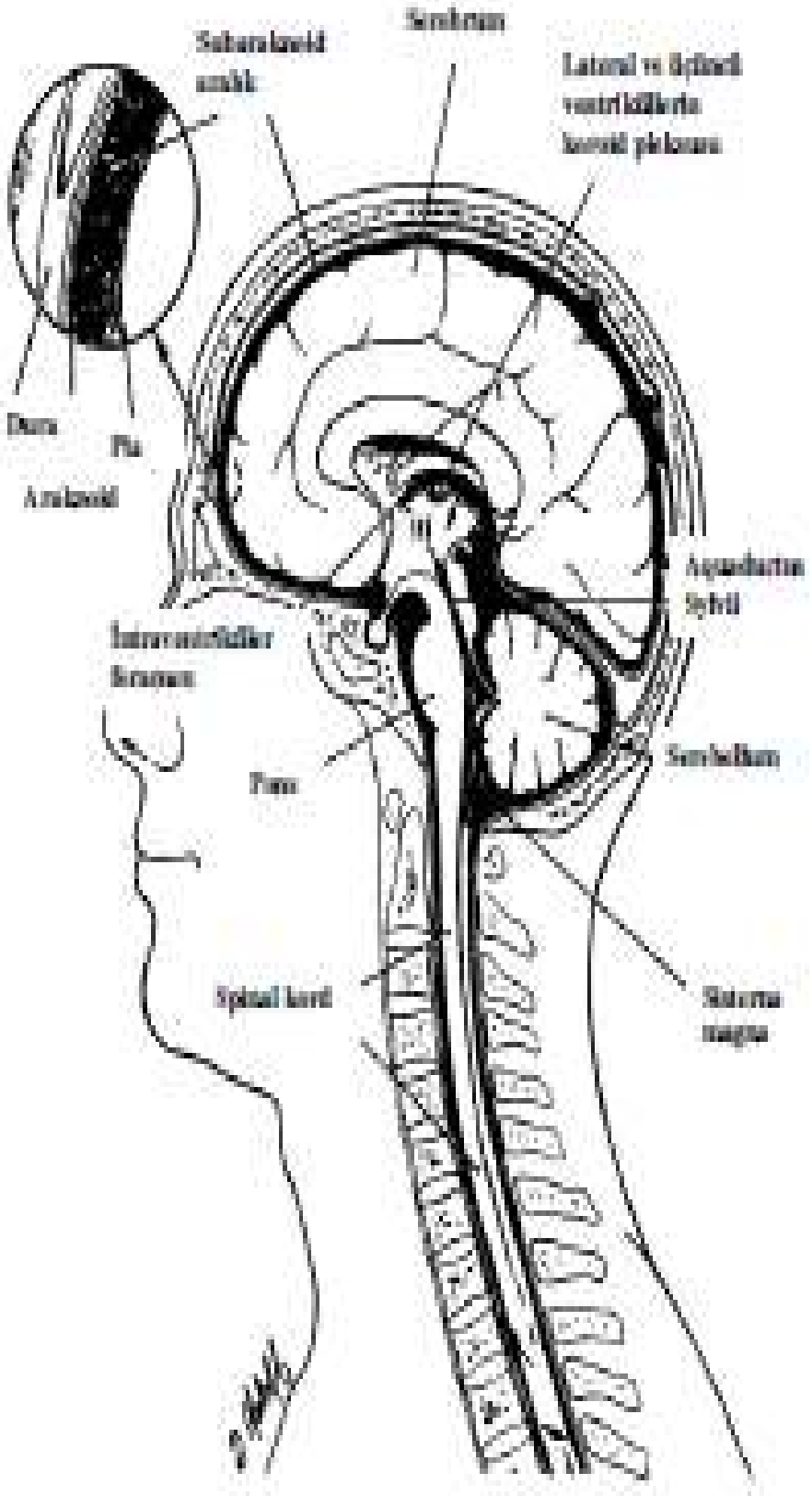
Akut menenjitin aksine subakut veya kronik menenjit haftalar, aylar veya yıllar içinde gelişir. Bazen bulguların ortaya çıkış süreci dışında klinik olarak akut menenjitle karışabilir. Klinik bulgular akut menenjitteki gibi olmakla birlikte daha yavaş ortaya çıkar. Ateş daha düşük seyreder, başağrısı, meninks irritasyon bulguları, letarji ve bilinç değişikliği görülebilir. Akut menenjite göre fokal nörolojik bulgular daha fazladır. Subakut veya kronik menenjit etyolojisinde sıklıkla *Mycobacterium tuberculosis*, çeşitli funguslar (*Cryptococus neoformans*, *Coccidioides* spp*, histoplazmoz*) veya spiroketler (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*) yer alır (1,15).

2.1. SSS'de Anatomik Özellikler ve Enfesiyonlarla İlişkisi

SSS'nin yapısı enfeksiyonlara karşı nispeten koruyucu özelliktedir. Kafatası, kafa derisi ve meninksler dışarıdan enfeksiyon etkeninin geçişine engel olurken, Kan-Beyin Bariyeri (KBB) dolaşımdaki patojenlere karşı SSS'yi korur. Beyin ve spinal kord BOS içinde asılı durumdadır ve üzerini üç tabakadan oluşan meninksler sarmıştır. BOS birbiri ile bağlantılı olan ventriküller ve subaraknoid aralıkta yer almaktadır (17).

2.1.1. Ventriküler sistem

Ventriküler sistem iki lateral ventrikül, üçüncü ventrikül ve dördüncü ventrikülden oluşmaktadır. Bu ventriküller birbiri ile bağlantılı olup, subaraknoid alanda küçük aralıklarla devam eder. Lateral ventriküller serebrumda yer alır. Her iki lateral ventrikül *foramen Monro* ile üçüncü ventriküle drene olur. Üçüncü ventrikül orta beyinde yer alır ve inferiorundan hipotalamus ile ilişkilidir. Üçüncü ve dördüncü ventrikül arasında *Slyvius kanalı* bulunur. Dördüncü ventrikül orta ponstan spinal korda dek uzanır. Dördüncü ventrikül, üç delik ile (*Foramine Luschka ve foramen Magendie*) sisterna magnaya açılır ve subaraknoid aralığa drene olur. Bu üç küçük delik SSS enfeksiyonlarında BOS akımının kolayca obstrüksiyona uğrayabileceği yerler olması açısından önemlidir (17).



Şekil 1: SSS'nin major anatomik yapıları (9).

2.1.2. Meninksler ve subaraknoid aralık

Meninksler üç tabakadan oluşur:

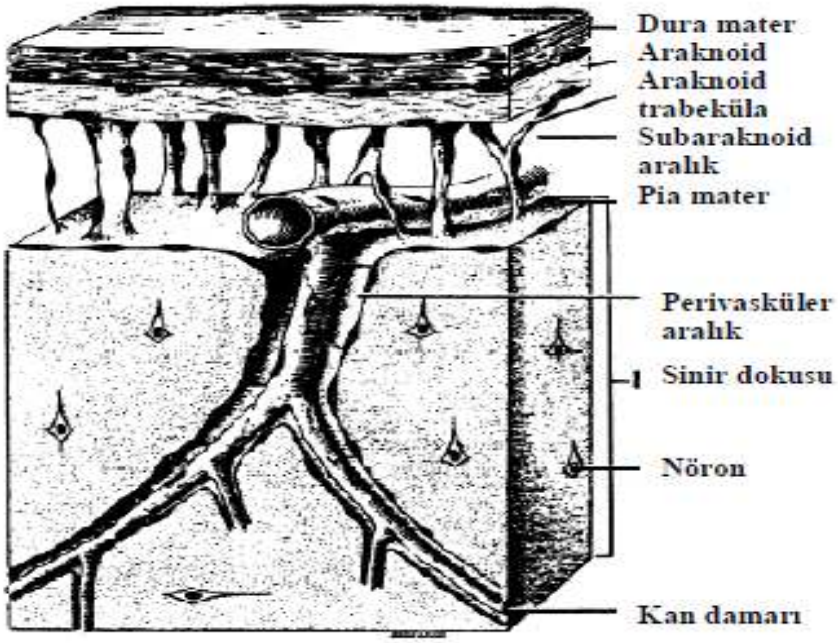
1) Dura mater: En dıştaki katmandır. Sıkı, gergin, elastik olmayan,yoğun bağ dokusundan oluşur (9). Kranial boşluk içine invajine olan kısımlar dışında kafatası ve periost tabakasına sıkıca yapışıktır. Bu nedenle kafatası içinde, dura mater üstündeki enfeksiyonlar lateral yayılım gösterir ve daha ince, sınırlandırılmış epidural apseler oluşur. Dura mater omurgada kemiğe yapışık değildir, bu nedenle vertebral epidural aralıkta enfeksiyöz etkenler kolayca yayılabilir (17).

2) Araknoid mater: Ortada bulunan katmandır. Kollajenöz ve elastik bağ dokusundan oluşur. Beyin ve omuriliği daha gevşek sarmıştır. Kranial ve spinal sinirler boyunca uzanır. Dura matere yapışıktır ve örümcek ağı benzeri trabeküla yapısıyla üçüncü katman olan pia matere bağlanır. Dura ve araknoid tabaka arasındaki boşlukta çok az sınırlayıcı yapı olması nedeniyle, subdural enfeksiyonlar çabuk yayılır ve hızla subdural ampiyem gelişir (17).

3) Pia mater: En içte bulunan katmandır. Kollajenöz ve elastik bağ dokusundan oluşur. Pia mater SSS ile direkt teması olan meningeal katmandır. Beyin ve spinal kord yüzeyini sıkıca sarar ve dördüncü ventrikül ile ilişki halindedir (17).

Menenjit subaraknoid boşlukta oluşan bir enfeksiyondur. Subaraknoid boşluk aynı zamanda BOS'un bulunduğu boşluktur. Bu aralıkta oluşan enfeksiyon leptomeninksin beyin ve beyin sapını saran bütün yüzeyine yayılabilir ve *Luschka-Magendie* deliklerinden geçerek ventrikülit oluşturabilir (17).

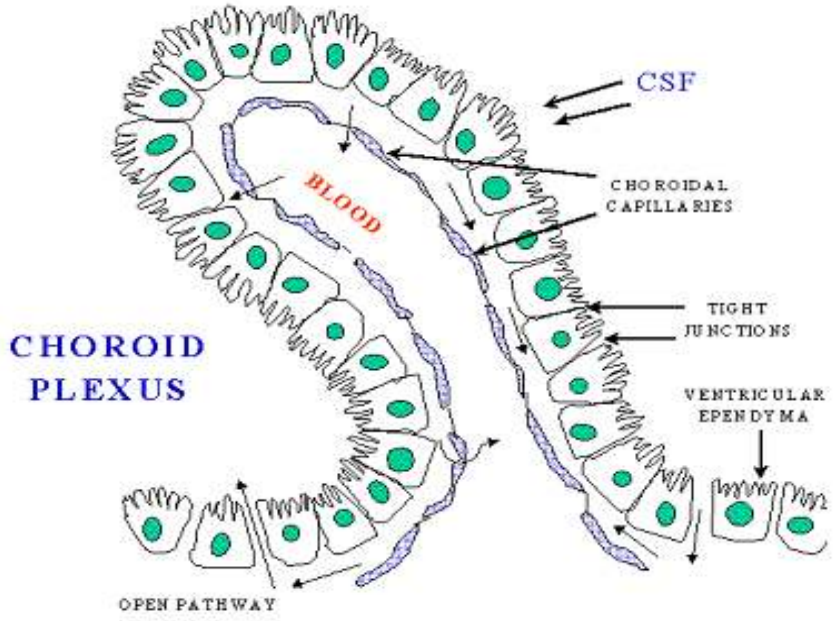
Enfeksiyon, araknoid ve dura mater veya dura mater ve kemik doku arasında da gelişebilir (3). BOS dolaşımı enfeksiyonun yayılımını sağlarsa da genellikle enflamasyon beynin bazalinde toplanır ve bu enflamasyon kranial sinir paralizilerine ve BOS dolaşımının obstrüksiyonu sonucu hidrosefaliye neden olabilir (3,101).



Şekil 2: Meninkslerin majör anatomik bölümleri (9).

2.2. BOS Fizyolojisi

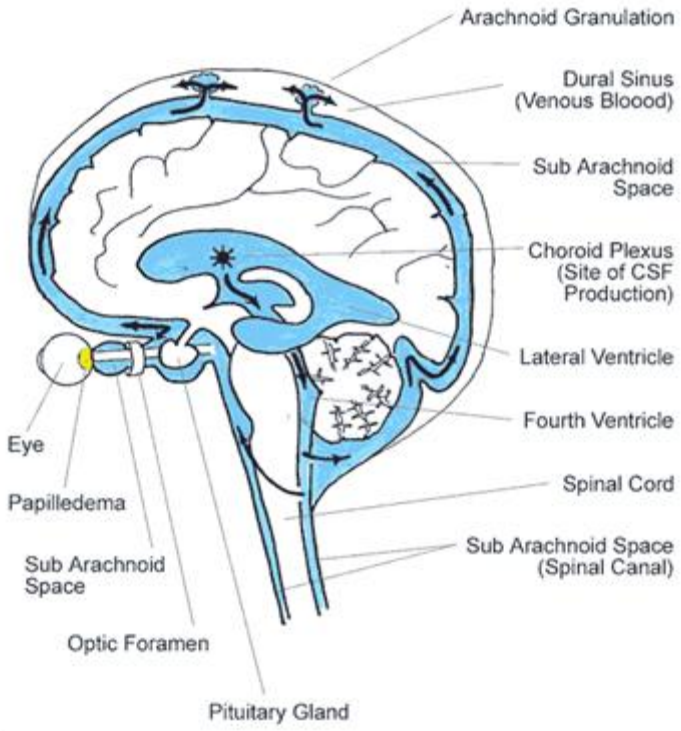
Beyin ve beyin sapının kapiller damarları vücudun diğerbölgelerindeki kapiller damarlardan farklıdır. Pia materin yüksek oranda vasküler yapı içeren villus yapısı, beyin yapısı içinde bulunan ve epandimal hücrelerle kaplı boşluklar olan ventriküllerle temastadır. Bu yapı koroid plexus olarak adlandırılır. SSS içerisinde vasküler yapıların en yoğun bulunduğu ve kanlanmanın en fazla olduğu bölge olan koroid pleksus bu özelliği ile BOS yapımının gerçekleştiği alandır. Koroid plexusun villoz yapısı sekresyon yüzeyinin geniş olmasını sağlar. Burada kan içindeki birtakım komponentler modifiye edilip absorbe edilirler ve ventriküller içine salınırlar. Oluşan sıvının adı BOS'dur. BOS, plazmanın bir ultrafiltratıdır. Glikoz, elektrolit, aminoasit ve plazmada bulunan bazı küçük molekülleri içerir, çok az protein ve hücre vardır (2,3,9,17,18).



Şekil 3: Koroid pleksus yapısı (175).

BOS'un %85'i üçüncü, dördüncü ve lateral ventriküllerde koroid pleksuslar tarafından oluşturulurken; %15'i meninksler arasından difüzyon ile oluşmaktadır. Lateral ventriküllerden salgılanan BOS *Monro* deliklerinden üçüncü ventriküle, oradan *Aquaductus Sylvii* ile dördüncü ventriküle geçer, sonra *Luschka* ve *Magendie* deliklerinden sisterna magnaya açılır. Sisterna magna subaraknoid aralıkla devam etmektedir. BOS, ventriküller ve spinal kord etrafındaki subaraknoid boşluk içerisinde dolaşır ve superior sagittal sinüse açılan subaraknoid villus yapıları ile tekrar kan dolaşımına katılır. BOS'un tamamen değişimi üç dört saatte tamamlanır.

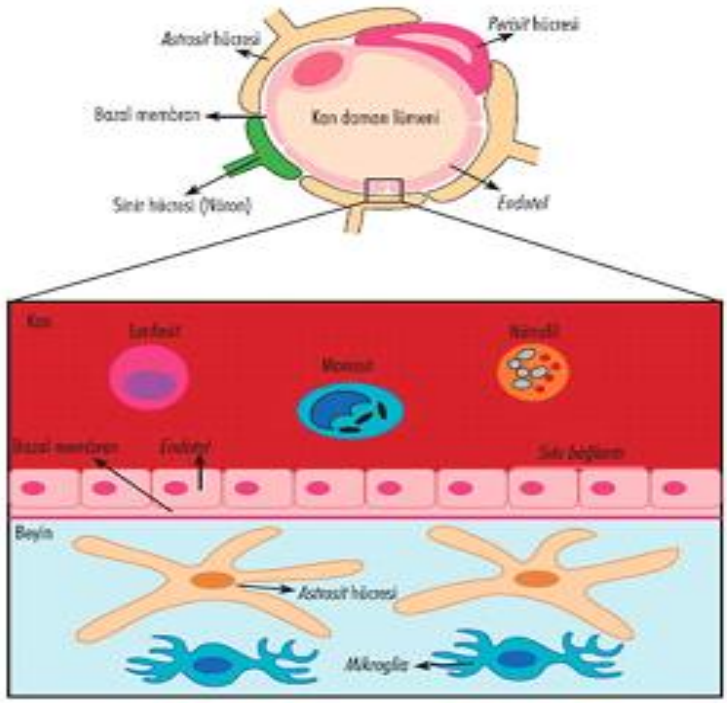
Yetişkin bir insanda günde 400-600 ml BOS yapılır ve dolaşır. Herhangi bir anda bulunan normal BOS volümü yetişkinde 100-160 ml, yenidoğanda ise 10-60 ml'dir. BOS oluşumu ve geri emilimi sürekli dinamik bir denge halindedir. BOS oluşum hızı normal koşullarda genellikle sabittir ve ventrikül içi basınçtan bağımsızdır. Buna karşılık geri emilimi ventrikül içi basınca bağımlıdır. Ventrikül içi basınç ortalama 112 mm H_2O basıncına eşit ise salgılanma ve geri emilim denge halindedir. 68 mmH_2O basıncında emilim durur. BOS basıncının artışı daha çok geri emilimdeki azalmaya bazen de obstrüksiyona bağlıdır (2,3,9,17,18).



Şekil 4: BOS dolaşımı (176).

Beyin kapiller damarlarının endoteli ve koroid pleksusun epitel hücreleri birbirleri ile sıkıca birleşerek bir bariyer oluşturmuşlardır. Bu, Kan Beyin Bariyeri (KBB) olarak adlandırılır. KBB; SSS kapillerlerinin endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmuştur ve etrafında bulunan astrosit tabaka tarafından kuvvetlendirilmiştir. Tersine, koroid plexus ve araknoidde bulunan endotelial hücrelerde aralıklı bağlanma bölgeleri vardır. Bunlar metabolik ürünlerin damar duvarından difüzyonuna ve toksik metabolitlerin atılımına olanak verir.

KBB seçici geçirgen bir yapıdır ve geçirgenliği molekül büyüklüğü, hidrofilik yapı ve proteine bağlanma ile ters, yağda çözünürlük ile doğru orantılıdır. Sıvı ve iyonların geçişi transport mekanizmaları ve kolaylaştırılmış difüzyon gerektirir. Glikoz, aminoasit, amin ve troid hormonları taşıyıcı aracılı, insülin ve transferrin reseptör aracılı girer. KBB, SSS'yi potasyum, kalsiyum, magnezyum, hidrojen gibi iyonların ve glisin, norepinefrin, asetilkolin gibi eksitatör maddelerin zararlı etkilerinden korumaktadır. KBB'nin immunoglobulinlere, komplemanlara ve antibiyotiklere karşı seçici geçirgenliği SSS enfeksiyonlarının patogenezinde önemli rol oynar (2,3,9,17).



Şekil 5: Kan-Beyin Bariyeri (177).

2.3. Epidemiyoloji ve Etyoloji

İlk defa tanımlandığı 1805'ten itibaren yüksek mortalitesi nedeni ile korkulan enfeksiyon hastalıklarının başında yer alan akut bakteriyel menejit insidansı giderek azalmaktadır (6,7). Gelişmiş ülkelerdeki akut bakteriyel menenjit insidansı 2,6-6/100.000 oranında bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu oranın en az on kat daha fazla olduğu düşünülmektedir. Antibiyotik tedavisine rağmen ölüm oranı %5-10 oranında olup bu oran az gelişmiş ülkelerde %10-20 civarındadır. En yüksek mortalite yeni doğanlarda ve yaşlılarda görülmektedir (15,102-104).

Son 20 yıldaki aşılama stratejileri, bakteriyel menenjit epidemiyolojisini oldukça değiştirmiştir. Bebeklik çağında *H. influenzae* tip b aşısının yapıldığı ülkelerde, bu etkenin neden olduğu menenjit insidansı azalmıştır. Hastalık daha çok erişkinlerde görülmeye başlamıştır ve yenidoğan döneminden sonra en sık görülen patojen *S. pneumoniae* olmuştur. *N. meningitidis* nazofarenks taşıyıcılığının olması ve epidemilerle seyretmesi açısından önemlidir. En sık salgınların yaşandığı sahra altı Afrika bölgesi menenjit kuşağı olarak adlandırılmaktadır. Hac sırasında ve kalabalık ve sıkışık ortamların olduğu askeri kışlalarda geçmiş yıllarda epidemiler görülmüştür. Günümüzde uygulanan meningokoksik menenjit aşısı ile meningokok menenjitlerinin görülme sıklığı azalmıştır (2,105).

Akut bateriyel menenjit insidansı, coğrafik bölgeye, topluma, yaşa ve konağın altta yatan özelliklerine göre değişmekte, etkenlerin sıklığı ve dağılımı değişkenlik göstermektedir. Pürülan menenjit vakalarının büyük kısmından üç bakteri sorumludur; *S. pneumoniae, N. meningitidis* ve *H. influenzae* (19).

Yaşamın ilk bir ayı içerisinde en sık karşılaşılan etkenler *Escherichia coli (E. coli)* ve grup B streptokoklar (*Streptococcus agalactiae)*'dır. Bu dönemin bir diğer önemli etkeni de menenjit vakalarının %5-10'undan sorumlu olan *L. monocytogenes*'dir (20).

Daha seyrek olmakla birlikte, yaşamın 30-60. günlerinde grup B streptokoklar (*Streptococcus agalactiae)* daha ön plana çıkarken, gram negatif enterik basillerin oranında hızla azalma görülür. Gerek yeni doğan, gerekse yaşamın ikinci ayında klasik menenjit etkeni olan *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* çok seyrek olarak saptanır (20).

H. influenzae tip b aşısının rutin uygulanmadığı yörelerde, iki ayın üzerinde olan çocuklarda üç yaşına kadar en sık tespit edilen mikroorganizmalar sırasıyla; *H. influenzae, S. pneumoniae* ve *N. meningitidis*'dir (20).

Erişkinlerde en sık görülen etkenler pnömokok ve meningokoklardır. Aerobik gram negatif bakterilerin görülme sıklığı artmaktadır ve özellikle yaşlılarda *L. monocytogenes* menenjitlerinde artış izlenmektedir (2,15,34,43,102-105).

Konağın savunma mekanizmalarını bozan anatomik defektlerde (Konjenital veya sonradan edinilmiş olan, ayrıca çeşitli nedenlerle mukoza veya deri yüzeyi ile BOS'un ilişkili olduğu durumlarda) veya immün yetmezlik durumlarında bakteriyel menenjit riski artmakta ve *Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa), Staphylococcus aureus (S. aureus)* koagülaz negatif stafilokoklar, Salmonella türleri, *L. monocytogenes* gibi göreceli olarak çok daha seyrek görülen patojenler de bakteriyel menenjite yol açabilmektedir.

Kranium veya yüzdeki orta hat defektlerinde, orta kulağın anatomik defektlerinde, iç kulak fistül gelişiminde, kafa kaidesi bazal kemiklerinde kırık sonucu meninks rüptürü ile BOS kaçağı geliştiğinde *S. pneumoniae* ile; lumbosakral dermal sinüs veya meningomiyelosel varlığında stafilokoklar ve enterik bakteriler ile; delici kranial travma ve şant enfeksiyonlarında özellikle koagülaz negatif stafilokoklar ve deride bulunan diğer bakteriler ile menenjit riski artmaktadır (21).

İmmünglobülin yapımının bozulmuş olduğu primer immün yetmezlik hastalıklarında kapsüllü bakteriler ile enfeksiyonlar sık görülür. Kompleman sisteminin geç komponentlerinden olan C5-C8 eksikliğinde meningokoklar ile rekürren menenjit gelişimi bilinirken, properdin eksikliğinde meningokokkal menenjitler daha yüksek mortalite ile seyretmektedir. Konjenital aspleni, splenektomi veya dalak disfonksiyonu (Orak hücreli anemisi) olan vakalarda *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* tip b, gram negatif enterik basiler (Salmonella ve kısmen meningokok enfeksiyonları) için risk artmışken, T lenfosit defektlerinde (Konjenital veya kemoterapi sonucu, gerekse HIV enfeksiyonuna sekonder) *L. monocytogenes* ile menenjit riski artar (21).

Tablo 1: Akut Bakteriyel Menenjitte Etkenlerin Yaşa Göre Dağılımı (1).

0-3 ay	**3 ay-15 yaş**	**15-50 yaş**	**>50 yaş**
Grup B streptokoklar *E. coli* *S. pneumonia* *L. monocytogenes*	*H. influenzae* *N.meningitidis* *S.pneumoniae*	*S. pneumiae* *N.meningitidis*	*S. pneumiae* *N. meningitides* *L. monocytogenes* Gram negatif çomaklar

2.3.1. *Streptococcus pneumoniae*

S. 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 (22).

Optimal 37°C'de (25-42°C) ve pH 7.4 civarında ürer (23). 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 (24). Optokin duyarlılığı ile alfa hemolitik diğer streptokoklardan ayrılır, safra veya safra tuzlarına da duyarlıdır (25). Oksijenli ortamda üreme esnasında metabolizma ürünü olarak H_2O_2 yapar. Pnömokoklar peroksidaz ve katalaz oluşturamadıklarından bu maddeyi parçalayamazlar ve toksik etkisi karşısında çabuk ölürler. Bu nedenle stok kültürleri için kanlı besiyerleri kullanılmalıdır (23).

Kültürlerde, geniş kapsüllü olan streptokok kolonileri, mukoid yapıdaki M kolonilerini yaparlar. Hyaluronik asit yapısındaki kapsülü; koloniye parlak, su

damlası gibi bir görünüm verir. Bu safhadaki koloniler buyyonu homojen olarak bulandırır ve buyyonda çok ince tanecikli üreme gösteren koloniler oluşturur (26).

Pnömokoklar antijenik olarak birbirlerinden farklı 85'ten fazla tipte polisakkarit kapsüle sahiptir. Tipe özgü antiserum kullanıldığında kapsül şişer (Quellung reaksiyonu). Bu olay, tipin saptanmasında kullanılabilir (27).

Kapsüller virülans faktörleridir. Bakteriyi fagositoza karşı korur ve patojenitesini 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) yada polisakkarit aşı uygulanması sonucunda gelişir (27).

Kapsül polisakkariti esas olarak bir B hücre yanıtı uyandırır. Pnömokoklar organizmanın üst solunum yolu mukozasına yerleşmelerini kolaylaştıran IgA proteaz üretir (27). Pnömokoklar nazofarenksin normal bakteri florasında yer alırlar ve üst ya da alt solunum yolları epitelinde bir hasar oluşturmadıkça varlıklarını kommensal olarak sürdürürler. Solunum yollarını döşeyen hücrelerde viral, mekanik veya kimyasal etkilerle meydana gelen anatomik değişiklikler o bölgede bakteriyel enfeksiyona zemin hazırlar. Üst solunum yollarının viral enfeksiyonları; östaki borusunda ödeme ve orta kulakta negatif basınca neden olarak bakteriyel otitis mediaya zemin hazırlar. Bu enfeksiyonun en sık nedenleri arasında pnömokoklar yer alırlar (106,107).

S. pneumoniae menenjiti; bakteriyel menenjitlerin %47'sinin etkenidir. Çocuklarda ve yetişkinlerde yüksek morbidite ve mortalite ile seyreder (28). Kafa travması geçiren, rinoresi ve otoresi olan hastalar pnömokoksik menenjite daha yatkındır. Bu hastalarda menenjit tekrarlayıcı olabilir (11,27).

Pnömoni veya menenjit oluşmasında sorumlu olan pnömokok suşu, hastanın nazofarenksine daha önce kolonize olmuş suştur. Yani bakteri endojen kaynaklıdır. Buna rağmen, taşıyıcıların tedavisi gerekmediği gibi, hastaların izolasyonu veya ilgili sağlık personeli ve refakatçilerine antibiyotik proflaksisi gerekmez (11).

S. pneumoniae'nın neden olduğu diğer enfeksiyonlar ise; sinüzit, endokardit, artrit, perikardit, pnömoniye bağlı plevral ampiyem, sepsis ve ender olarak da peritonit olgularıdır (28). Splenektomi, multipl myelom, hipogamaglobulinemi,

alkolizm, malnütrisyon, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, malignansi veya diabetes mellitus gibi durumlarda pnömokok enfeksiyonu riski artar (27).

2.3.2. *Neisseria meningitidis*

Neisseria türleri sporsuz, hareketsiz, oksidaz pozitif, katalaz negatif, gram negatif diplokoklardır (25). Neisseria türleri genel olarak kahve çekirdeği görünümünde, birbirlerine bakan yüzleri hafif iç bükey ya da düz diplokoklardır (29).

Genel olarak doğrudan doğruya kapsülü görmek zor olmakla beraber, yeni izole edilen bakterilerin bağışık serumlarla karıştırılmasında, şişen kapsüllerini ayırt etmek olanaklıdır (Kapsül şişme reaksiyonu) (29,30). Meningokokkal polisakkarid kapsülü antifagositik olduğundan, en önemli virülans faktörüdür (31).

Genel olarak bazı kökenleri dışında meningokoklar da basit besiyerlerinde üremezler. Üremeleri için zenginleştirilmiş besiyerlerine gereksinim gösterirler. Meningokoklar; kanlı agar, çikolata agar, Thayer-Martin besiyeri veya zenginleştirilmiş Müller Hinton agarda, 35-37°C, pH 7.3-7.6 ve %3-10 CO_2 içeren ortamlarda ürerler. Glikozu ve maltozu fermente eder, laktozu ve sükrozu fermente etmezler (25).

Meningokoklarda; A, B, C, D, H, I, K, L, W125, X, Y, Z ve 29 E olmak üzere 13 farklı kapsüler serogrup tanımlanmıştır. Kapsüler polisakkarit, fimbria ya da pili, lipopolisakkarit tabaka, IgA proteaz, Omp (Outher membran protein), dış membran vezikülleri ve demir gibi metabolik yolları virülansta rol oynayan önemli yapılardır (25).

İnsan hastalık oluşumu için tek doğal konaktır .*N. meningitidis* ve *Neisseria gonorrhoeae* insanlar için patojen olan iki önemli Neisseria türüdür. *N. meningitidis* ve *Neisseria gonorrhoeae* dışında normal şartlarda insanlarda hastalık nedeni olmayan saprofit birçok Neisseria nazofarenks florasında bulunur. Taşıyıcılar enfeksiyonlarda bu mikroorganizma için de başlıca kaynağı oluşturur (11).

N. meningitidis enfeksiyonlarının klinik belirtileri çok değişkendir. Düşük ateşle seyreden geçici bakteriyemiden ağır ve hızlı seyirli ölümcül hastalıklara varabilen klinik formlara yol açabilir. Tüm olgularda, üst solunum yolunda yerleşen meningokok kökenleri buradan kana karışarak sistemik hastalıkları başlatır (32).

Üç aylıktan daha büyüklerde bakteriyel menenjit olgularının %80'den fazlasından *S. pneumoniae* ve *N. meningitidis* olmak üzere iki mikroorganizma

sorumlumludur. Genel bir ifadeyle *N. meningitidis*, menenjit nedeni olarak *S. pneumoniae* ile birlikte menenjitin en sık rastlanan etkenlerindendir. Mortalite %3-13'tür (33).

Meningokoklarda; özellikle A grubunda yer alanlar, menenjit epidemilerinin en olası nedenidir (11,33). B, C, Y grubu ise sporadik olgulardan sorumludur. Epidemik menenjitin en sık etkeni olarak bilinen meningokoklar, askeri birlikler, okul yatakhaneleri ve hapishane gibi toplu yaşanılan yerlerde lokal epidemiler yapabilir (11).

2.3.3. *Haemophilus influenzae*

Haemophilus türleri gram negatif, küçük, hareketsiz kokobasillerdir (25,34). *H. influenzae* 0.5-2 μm uzunluğunda ve 0.3-0.5 μm genişliğinde uçları yuvarlak kokobasildir. *H. influenzae* bazik füksinle iyi boyanır. Löeffler'in metilen mavisi ile beş dakika ve 1/10 karbolfüksinle on dakikada boyanır. Birbirine paralel kümeler oluştururlar (35).

Fakültatif anaerop olan bu bakteriler, kanla zenginleştirilmiş besiyerlerinde ve % 5-10 CO_2 varlığında daha iyi ürerler. *H. influenzae* üreyebilmek için hem X faktör (Hematin) hem de V faktöre (Nikotinamid adenin dinükleotid) ihtiyaç duyar (25,34). Genelde kullanılan kanlı jeloz besiyerlerinin içerdiği serbest V faktörü miktarı yeterli değildir. Başta *S. aureus* olmak üzere bazı bakteriler fazla miktarda V faktörü sentezlerler ve hatta bu koenzimi besiyeri içine salgılarlar. Bu nedenle *H. influenzae*, *S. aureus* kolonilerinin hemen yakınında üreyebilir ve bu olgu satellit fenomeni veya süt anne fenomeni olarak adlandırılır (36). Çukulata agar bu bakterilerin ilk izolasyonu için uygun bir besiyeridir (25,34).

Kapsül tekrarlayan poliribozil ribitol fosfattan (PRP) oluşmuştur ve önemli bir virülans faktörüdür. Kapsül antijenlerine göre a, b, c, d, e, f olarak 6 serotipi vardır. İnsan tek doğal konaktır ve kapsülsüz suşlarla ve kapsül tip b suşlarıyla kolonizasyon, sıklıkla doğumdan hemen sonra başlar (37).

H. influenzae solunum yolu normal florasında bulunan ve çocukluk çağındaki menenjit, orta kulak iltihabı, üst solunum yolu enfeksiyonları, epiglotit, obstrüktif larenjit ve pnömoni gibi hastalıkların önemli etkenleri arasında yer alan bir bakteridir (11,35).

H. influenzae tip b invaziv hastalıklarının %54-67'sini menenjitler oluşturur. Tip b suşlarının %75'i beta laktamaz üretir ve bu durum ampirik tedavi yaklaşımında önemlidir (25,34,35). Akut pürülan menenjit etyolojisinde 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 (11). 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 (38). *H. influenzae* tip b'ye karşı aşı uygulamalarının yaygınlaşmasıyla, bu enfeksiyonlarda anlamlı oranlarda düşüş belirlenmiştir (37).

2.3.4. *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 (25).

L. monocytogenes'in hemolitik ve sitolitik toksinlerinin virülans faktörü olarak majör rol oynadığı düşünülmektedir. 13 serotipi tanımlanmıştır. İnvaziv hastalıkların % 90'ından sorumlu olan serotipler; Ib, IIb ve IVb'dir (34).

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 *Streptococcus agalactiae (S. agalactiae)* kolonize olmuş gebe kadınlarda, doğum esnasında yeni doğan bebekte bu bakterilere bağlı sepsis ve ölü doğum görülebilir (11).

Bu mikroorganizma yenidoğan menenjitlerine neden olan en sık üç sebepten biridir. Elli yaş üstü erişkinlerde pnömokoklardan sonra ikinci sırada menenjit etkenidir. Organ nakli, kortikosteroid kullanımı gibi immün sistemi baskılayan durumlarda en sık menenjit etkenlerinden biri olarak bildirilmiştir (39).

2.3.5. *Streptococcus agalactiae* (Grup B Streptokok)

S. agalactiae; B grubu streptokoklar içerisinde sınıflandırılmakta olup, streptokokların genel özelliklerini gösterirler. Kanlı jeloz agarda A grubu streptokoklardan daha büyük, morumsu renk veren koloniler yaparlar. Kolonilerin etraflarında dar bir beta hemoliz bölgesi bulunur. %5-15'i hemoliz yapmazlar (23).

Uygun koşullarda insanda deri ve bağ dokusu enfeksiyonları, pnömoni, peritonit, septisemi, menenjit ve idrar yolu enfeksiyonları etkeni olabilirler. Sıklıkla ciddi seyir gösteren yeni doğan enfeksiyonlarına sebep olurlar (36).

Yeni doğan menenjitlerinin yaklaşık yarısının etkeni olup, fatalite hızı %7-27 arasındadır. Gebelerde asemptomatik vajinal kolonizasyon %15-35 oranındadır ve yeni doğana geçiş bu kaynak yoluyla olur (25).

Doğum komplikasyonları, erken doğum ve B grubu streptokok kapsül antijenlerine karşı annede antikorların yokluğu yeni doğan enfeksiyonlarını kolaylaştırıcı faktörlerdir. Enfeksiyon yaşamın ilk günlerinde veya ilk haftalarında görülür. Menenjit ve/veya sepsis şeklinde seyreder (36).

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 menenjite neden olabilmektedir (25,40).

2.3.6. Gram negatif basiller

Bakteriyel menenjit etkenleri arasında *Klebsiella* spp, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *P. 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 ya da otore gelişen hastalarda ve beyin ameliyatı sonrası gelişebilir (25,40,41).

Gram negatif basillerden *P. aeruginosa*'nın menenjit veya beyin apsesine neden olması üç yolla gerçekleşir:

1. Kulak, mastoid veya paranasal sinus gibi bir kaynaktan komşuluk yolu ile,

2. Kafa travması, cerrahi, invazif tanısal girişimler ile subaraknoidal aralığa veya beyine direkt inokülasyon ile,

3. Üriner sistem, endokard, akciğer gibi uzak bir kaynaktan bakteriyemi ile olur.

P. aeruginosa, kanserli hastalarda görülen menenjitin *L. monocytogenes*'den sonra ve beyin apsesinin *E. coli*'den sonra en sık ikinci nedeni olarak bildirilmektedir. Diğer bakteriyel menenjitlerde olduğu gibi ateş, baş ağrısı ve konfüzyon vardır. *P. aeruginosa* menenjiti 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 (42).

2.3.7. *Staphylococcus aureus*

S. aureus'a bağlı gelişen menenjitler daha az sıklıktadır ama SSS şantı olanlarda ve hastane kökenli menenjitlerde sık karşılaşılan bir etkendir. 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 kullananlarda, santral venöz kateteri olanlarda, total parenteral beslenenlerde ve maligniteli kişilerde etken olarak karşımıza çıkmaktadır (25,34,43).

Toplumdan kazanılmış bakteriyel menenjitlerin %2.4'ü *S. aureus*'a bağlıdır. Ancak mortalitesi %43'tür. Klinik özellikleri diğer bakteriyel menenjitlerle aynıdır (44).

2.3.8. *Staphylococcus epidermidis*

Staphylococcus epidermidis (S. 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 (45).

S. epidermidis BOS şantları dışında çok nadiren menenjite neden olur (25,34,43). Şant enfeksiyonlarının 2/3'ünden koagülaz negatif stafilokoklar sorumludur ve bu grupta da genellikle etken *S. epidermidis*'tir. Enfeksiyon genellikle şantın takılmasından sonraki ilk iki hafta içinde meydana gelir. Enfeksiyon hastane kökenli olduğu için metisilin direnci yüksektir. Tedavide genellikle sistemik ve intraventriküler uygulanan ilaçlar kombine kullanılır. Şant çıkartılmadığı taktirde eradikasyon güçtür (44).

2.3.9. Enterokoklar

Sağlıklı erişkinlerde enterokoklar nadiren menenjit oluştururlar. Olguların çoğu SSS'de anatomik defekti, geçirilmiş beyin cerrahisi operasyonu (Özellikle ventrikülоperitoneal ve lumboüreteral şant) veya kafa travması olan hastalardır. Menenjit; enterokok endokarditli hastalarda gelişen bakteriyeminin nadir bir

komplikasyonu olarak da oluşabilir. Akut lösemi dahil ciddi immün yetmezlikli hastalarda bazen enterokok bakteriyemisi sırasında ve yenidoğan sepsisinde komplikasyon olarak menenjit gelişebilir (46).

2.3.10. 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 etkendir (25,47).

Nocardia menenjiti; immunosüpresif ilaç tedavisi, malignite, kafa travması, kronik granülomatöz hastalık ve sarkoidoz varlığında gelişebilmektedir. Nötropenik hastalarda *Bacillus* spp. ve gibi çok nadir etkenlere de rastlanabilmektedir (2,25).

2.4. Patogenez

Yüzlerce farklı bakteri menenjit etkeni olabilir. Ancak toplum kaynaklı pürülan menenjitlerin %95'i (Yaş grubu olarak üç ayın üzerindeki çocuk ve yetişkinlerde) *S. pneumonia, H. influenzae* tip b ve *N. meningitidis* tarafından oluşturulmaktadır (48,49).

Bakteriyel menenjitlerin en sık etkenleri olan *S. pneumonia, H. influenzae* ve *N. meningitidis*, sağlıklı çocukların ve yetişkinlerin nazofarenksinde herhangi bir şikayete veya bulguya neden olmadan uzun süre kolonize olabilirler. Bu kolonizasyon dönemi sırasında, viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında olduğu gibi herhangi bir nedenle mukozal zedelenmenin gelişmesi, ciddi patojen mikroorganizmalar olabilen bu ajanların kan dolaşımına geçişleri ile sonuçlanabilir (50).

Mikroorganizmaların SSS'ye ulaşma yolları:

1. Hematojen yol ile yayılım: Mikroorganizmaların SSS'ye en sık ulaşma yoludur. Bakteriyemi odağı sıklıkla nazofarenks, trakea, bronşlar, akciğerler ve diğer organlarda oluşan apse veya enflamatuar odaklardır. KBB her bakteriyeminin menenjitle sonuçlanmasını engeller.

2. Doğrudan komşuluk yolu ile yayılım: Akut veya kronik otitis media, paranasal sinüzit, mastoidit, kafa kemiklerinin veya vertebranın osteomiyeliti gibi durumlarda bakteriler direkt yayılım yoluyla SSS'ye ulaşabilirler. Rekürren

menenjitlerin en sık nedeni olan *S. pneumoniae'*da bu tür yayılım ile menenjit oluşturan bakterilerin başında gelir.

3. Periferik sinirler yoluyla yayılım: Sinirleri saran Schwann hücrelerinin oluşturduğu kılıf boyunca periferden SSS'ye yayılım olabilir. Kuduz virüsü ve Varisella Zoster virüsü bu yolla yayılırlar.

4. Lenfatik yol ile yayılım: SSS'de lenfatik yapı yoktur. Ancak epidural aralıkta, retrofarinksteki lenfatik kanallardan bakteriler ilerleyerek epidural apselere neden olabilir.

5. İnokülasyon yolu ile yayılım: Kafa kemiği kırıkları, delici travmalar, nöroşirurji operasyonları ve lomber ponksiyon sonucu bakteriler inokülasyon yolu ile SSS'ye ulaşabilirler (2,3,34).

Menenjit gelişimi için mikroorganizmaların dört önemli aşamayı gerçekleştirmesi gerekmektedir:

1. Bakteriyel kolonizasyon ve mukoza altına invazyon
2. Vücut savunma mekanizmalarından kurtularak etkenin SSS'ye geçişi (Hematojen yol, direkt yayılım, periferik sinirler yolu ile yayılım, lenfatik yol ile yayılım, inokülasyon yol ile yayılım) ardından SSS'de enfeksiyon
3. Subaraknoid alan ve ventriküler boşlukta bakterinin çoğalması ve enflamasyonun indüklemesi
4. Enflamasyonun ilerleyerek patolojik sonuçların olması ve SSS hasarı

Bu basamaklara karşı avantajlı morfolojik veya fonksiyonel özelliği olan mikroorganizmalar daha sık menenjit etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır (34).

2.4.1. Mukoza kolonizasyonu ve invazyon

Bakteriyel menenjitlerin en sık etkenleri olan *S.pneumoniae, H.influenza* ve *N.meningitidis*, sağlıklı çocukların ve yetişkinlerin nazofarenksinde herhangi bir yakınmaya veya bulguya neden olmadan uzun süre kolonize olabilirler. Mukozal epitele tutunma ve geçiş için bakterilerin, apikal yüzeye tutunması, sekretuar IgA'nın etkisinden ve silier temizlik mekanizmasından kurtulması gereklidir (51).

N. meningitidis; pillileriyle nazofarengial epitel hücrelerine özgül hücre yüzey reseptörleri aracılığı ile daha sıkı bağlanır. Bu bağlanma hem siliyer aktivitenin etkisinden kurtulmayı hem de kolonizasyonu kolaylaştırır (51). Kolonizasyon sonrasında *N. meningitidis*, endositoz aracılığı ile oluşan fagositik

vakuoller şeklinde mukozal epitel içerisine girerek bazal yüzeye ulaşır ve dolaşıma geçer (52).

H. influenzae; epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan hücreler arası bağları (Apical tight junction) açarak epitel hücrelerinin arasından doğrudan dolaşıma geçer (53).

S. pneumoniae'nin adezyonundan sorumlu yüzey yapılarının içinde anahtar role sahip olan yapı fosforilkolindir. Fosforilkolin bağlı proteinleri (Cbp) kullanan *S.pneumoniae* mikroorganizma konak reseptör karşılaşmasını sağlayarak kolonizasyonu sağlar (108).

Bakterinin yayılabilmesi için, kolonizasyon ve adezyonundan sonra mukozal invazyon gereklidir. Kapsüler polisakkarit, fimbria, Ig A1 proteaz yapımı, mukoza hücrelerine sitotoksik etki, siliasız epitel hücrelerine selektif tutunma, hücre invazyonu ve submukozaya yayılım kolonizasyondan mukozal invazyona geçişte belirleyici faktörlerdir. Konakçı mukoza bütünlüğünün grip, RSV gibi viral enfeksiyonlarla bozulması, konak savunmasının kaybına ve siliyer hücrelerdeki azalmaya yol açarak invazif hastalıkların gelişimini kolaylaştırır. *N.meningitidis* ve *H.influenzae* enfeksiyonları siliyalı epitel hücrelerinde hasar oluşturarak siliyer işlev kaybına neden olur. *S.pneumoniae'*nın salgıladığı hiyaluronidaz enzimi, hiyalunorik asidi yıkarak; nörominidaz Nan A ise mukusun vizkositesini azaltarak mukozal invazyonu kolaylaştırır (108).

S. pneumoniae tarafından üretilen pnömolizin ise; hücre membranında kolesterole bağlanan bir oligomerdir. Proenflamatuar etkisi yanında, klasik konmpleman sistemini aktive ederek etkisini gösterir. İnsan nötrofillerinden nitrik oksit salınımını ve beyin hücrelerinde apopitozisi tetiklemektedir (109-111).

Özgün olmayan mukozal savunma mekanizmalarından birisi olan sekretuar IgA bakterilerin dış yüzeylerine tutunarak doğrudan veya kompleman aracılığıyla yıkımlarına neden olur. *S. pneumoniae, H. İnfluenzae* tip b ve *N.meningitidis* gerek kapsül yapıları ile sekretuar IgA'nın etkisinden korunurken, gerekse yapılarında bulundurdukları IgA proteaz ile IgA'yı prolinden zengin "menteşe" (Hinge) kısmı olarak adlandırılan bölgesinden parçalayarak fonksiyon göremez hale getirirler ve opsonizasyonu engellerler (112).

Bu şekilde sekretuar IgA'nın etkisinden kurtulmuş olan *N. meningitidis* pilileriyle mukozal epitele daha sıkı bağlanır. Bu bağlanma hem siliyer aktivitenin etkisinden kurtulmayı hem de kolonizasyonu kolaylaştırır (51).

2.4.2. İntravasküler alana geçiş

Klasik menenjit etkenleri olan bu üç mikroorganizmayı dolaşımdaki antikorlara, kompleman ile gelişen öldürmeye ve nötrofil fagositozuna karşı koruyan temel mekanizma ve virulans faktörü kapsüldür. *S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae* ve *E. coli* K1 kapsüllü bakterilerdir. Kapsüllü bakteriler klasik kompleman aracılı bakteriyel aktiviteye dirençlidir. Bu nedenle bu ajanlara karşı sadece alternatif kompleman sistemi ile özgün olmayan cevap verilebilir. Ancak *N. meningitidis*'in kapsüler yapısında bulunan sialik asit, faktör H'nin C3b'ye bağlanmasına neden olarak, alternatif kompleman sisteminin aktivasyonu için gerekli olan faktör B ile C3b'nin bağlanmasını engeller. Böylece, alternatif kompleman sisteminin etkisinden *N. meningitidis* korunmuş olur (51).

S. pneumoniae'da kapsüler yapının özelliği nedeniyle kapsül üzerindeki faktör B ile C3b etkili şekilde bağlanamaz ve C5-C9 aktivasyonu gerçekleşmez (50).

H. influenzae tip b'nin ise PRP kapsülüne C3 bağlanamadığı için alternatif kompleman sistemi aktive olamaz. Bu yollarla her üç mikroorganizmada intravasküler alanda sağ kalımlarını sağlamaktadır. Ayrıca bakteriyemi dönemleri göreceli olarak kısa olduğu için özgün antikor gelişimi gerçekleşmeden ajanlar hedeflerine ulaşmış olurlar (55).

2.4.3. Meninkslere invazyon

Bugün için menenjit patogenezinde en az bilinen basamak, bakterilerin KBB'yi geçip BOS'a ulaşmalarıdır .Mikroorganizmalar ya koroid pleksus epitelinden doğrudan BOS'a; ya da SSS vasküler endotelinden beyin parankimine geçebilir. Koroid pleksus içerisinde yer alan epitel hücrelerinin fenestrasyon gösteren yapıda olması ve yoğun kan akım hızı (Dakikada 200 m/g) nedeniyle geçişin en uygun olduğu bölge haline gelir . Dolaşımda bulunan mikroorganizmalar kolaylıkla bu bölgede yoğunlaşabilir. Ayrıca son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalarda, koroid pleksus ve serebral vasküler dokuda yer alan hücrelerin bakteriler için reseptör görevi yapan yapılar içerdikleri de gösterilmiştir. Menenjit etkeni bakteriler bu reseptörlere yapışır ve subaraknoid boşluğa ulaşır (113).

Örneğin, *E. coli'*nin S fimbriasına sahip suşları vasküler endoteliumun luminal yüzeyine ve koroid pleksusda yer alan epitel hücrelerine rahatlıkla bağlanarak ventriküllere geçebilir. Pnömokokların geçişinin trombosit aktive edici faktör reseptörleri ile ilşkili olduğu gösterilmiştir. *N. meningitidis'*in ağır meningokoksemi yapan suşlarının Pil C proteni salgıladığı gösterilmiş ve KBB'yi geçişte bu proteinin rol oynadığı düşünülmektedir (114).

Kısaca koroid pleksus; çok yoğun kan akımı, 'Delikli' (Fenestre) yapıdaki epitel hücreleri ve mikroorganizmalar için reseptör görevi görebilen yapısı ile bakterilerin geçişi için bir kapı gibidir (114).

Genel olarak mikroorganizmaların BOS'a geçişi, giriş yerine ve 'Tight junction'a geçiş özelliklerine göre ayrı ayrı değerlendirilebilir.

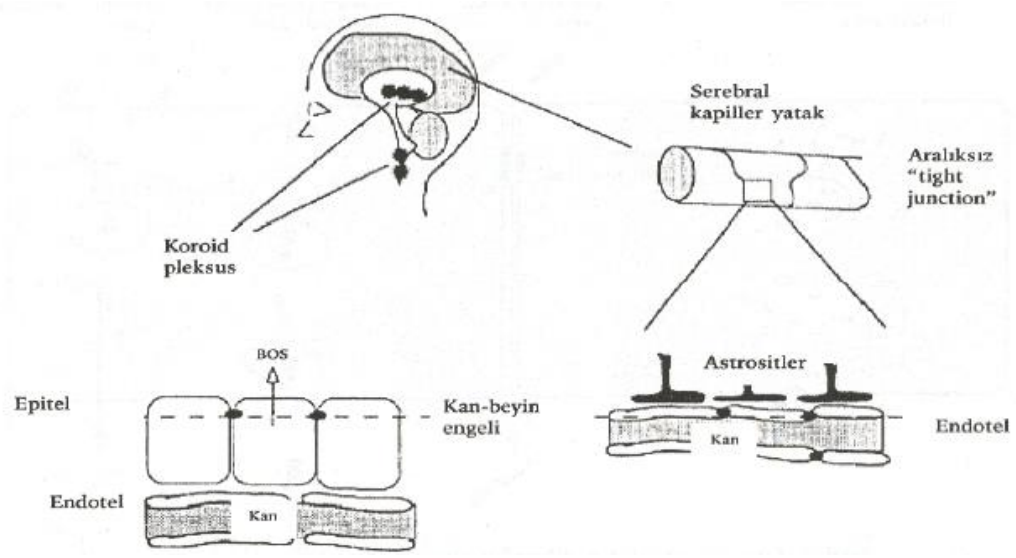
Geçiş yerine göre mikroorganizmalar;

1. Koroid pleksus epitelinden doğrudan BOS'a veya
2. SSS vasküler endotelinden beyin parankimine geçebilir.

Geçiş özelliklerine göre yukarıdaki her iki bölgeden mikroorganizmalar;

1. Doğrudan,
2. Endotel hücrelerinin, glial hücrelerin veya bazal membran hücrelerinin fonksiyonlarını bozarak veya
3. Lökositlerin içerisinde direkt invazyonla BOS içerisine geçebilirler.

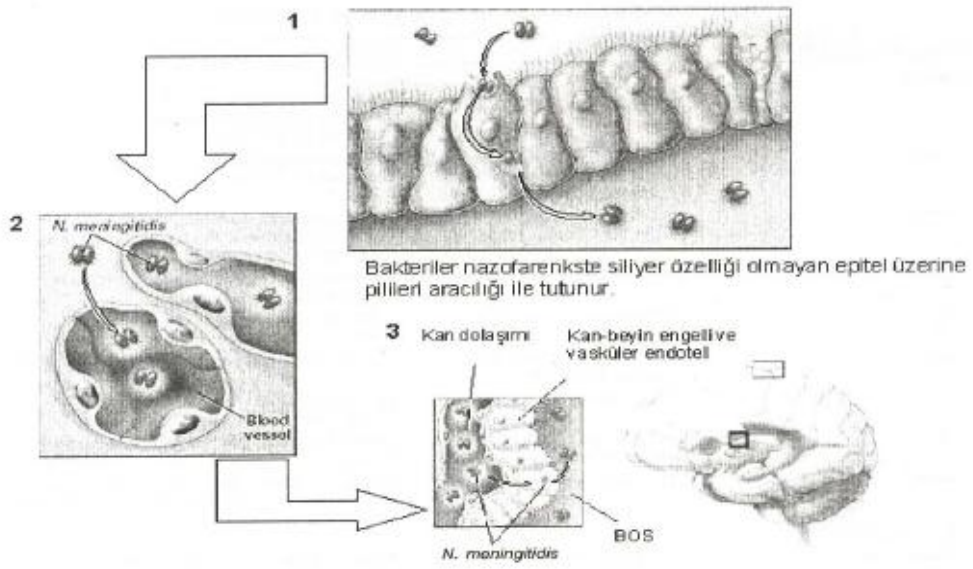
Endotel veya epitel hücrelerinden direkt geçiş; hücrenin içinden veya hücreler arasından geçiş şeklinde olabilir (114).



Şekil 6: Mikroorganizmanın meninkse invazyonu (178).

2.4.4. Subaraknoid alana geçiş ve konak savunma mekanizmaları

Patojen mikroorganizmalar BOS'a geçtikten sonra, savunma mekanizmalarının hemen hemen bulunmadığı, zengin kaynakların bol olduğu bir ortama girmiş olur (2).



Şekil 7: Mikroorganizmanın subaraknoid aralığa geçişi (178).

Subaraknoid aralıkta nötrofiller ve diğer kan hücreleri, kompleman komponentleri ve immünglobülinler düşük konsantrasyonda oldukları için bakteri BOS içine girdiğinde menenjit kaçınılmazdır (16-25,26). Normal BOS'da Ig M düzeyi tespit edilemez. IgG; 3,1 mg/dL, IgA; 0,6 mg/dL, Ig BOS/Kan oranı; 1/800'dür. Bakteriyel menenjit süresince olan artış, serum konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında düşük kalır (2).

Bu ortamda logaritmik olarak artan mikroorganizmalar, lökositlerin artışına ve enflamatuar cevaba neden olurlar. Bakteriyel menenjitte pnömokok gibi gram pozitif bakterilerin hücre duvarı komponentleri (Peptidoglikan, teikoik asit) veya *H. influenzae*, *N. meningitidis* gibi gram negatif bakterilerin kapsülünün bir komponenti olan lipopolisakkarid bakterinin BOS içinde çoğalması sırasında üretilir veya bakterisidal antibiyotik tedavisi sırasında bakteri yıkımı gerçekleştiğinde BOS içine artan miktarda salınır (56-59).

Gram negatif bakterilerin lipopolisakkaridlerinin ve gram pozitif bakterilerin peptidoglikan ve teikoik asidininin meningeal enflamasyonun en kuvvetli indükleyicileri olduğu gösterilmiştir (60-66).

Her ne kadar bunların SSS'ye toksik etkileri kısıtlı ise de; monositleri, makrofajları, astrositleri ve mikrogliaları yerel enflamatuar cevabın mediatörleri ve tetikleyicisi olarak rol oynayan farklı sitokin ve kemokinlerin sentez ve salınmalarını sağlamak üzere stimüle ederler. Lipopolisakkarid en önemli endotoksindir, monositler üzerinde bulunan ve CD14 olarak adlandırılan bir proteine bağlanır ve aralarında tümör nekrozis faktör-α (TNF-α), interkökin-1 (IL-1), IL-6, IL-10, ve IL-12'nin olduğu çok sayıda sitokinin ve kemokinin sentezini tetikler (67).

TNF-α ve IL-1 üretimini takiben, diğer enflamatuar mediatörler (Diğer interlökinler, kemokinler, IL-6, IL-8, platelet aktive edici faktör, prostaglandinler, matriks metalloproteinazları, nitrik oksit ve reaktif oksijen radikalleri) BOS'da tespit edilir (56-59).

Salınan sitokin ve kemokinler serebral damar endotel hücreleri ve nötrofiller üzerindeki birbirlerine karşı adezyon moleküllerini aktive eder (56,68). Sitokinler, kemokinler, diğer kemotaktik uyaranlar ve cevap olarak nötrofiller kandan BOS içine geçerek belirgin pleositoz gelişir (68).

BOS içine intrasisternal TNF-α verildikten bir saat, IL-1 verildikten iki saat, pnömokok verildikten dört saat sonra BOS'da nötrofilik pleositoz başlamaktadır. Son yıllarda patogenez çalışmaları; meningeal patojenlerin virulans faktörlerine, indükledikleri özgül enflamatuar mediyatörlere ve lökosit göçünün bakteriyel menenjitte yarattığı doku hasarı üzerine yoğunlaşmıştır (69).

2.4.5. Kan-beyin bariyerinin bozulması

KBB'deki değişim; bakteriyel menenjitlerin fizyopatolojisindeki en önemli olaydır. Bakteri kapsülü, bakteri virulans faktörleri, lipopolisakkaridler, peptidoglikanlar, bunların indüklediği metalloproteinazlar, nitrik oksit, enflamatuar sitokinlerin salınımının her biri bu mekanizmada rol alabilir. Bakteriyel menenjitte BOS içindeki lökositler reaktif oksijen metabolitleri, proteolitik enzimleri, sitokinleri ve kemokinleri üreterek beyin zedelenmesine katılmaktadırlar. Hücre ve doku zedelenmesi, büyük damarlarda vazospazm ve tromboza, sonuçta fokal perfüzyon bozukluğuna ve kan beyin engelinde bozulmaya neden olur. Sitokin veya bakteri

komponentleri ile indüksiyondan sonra makrofajlarda, nötrofillerde, damar düz kas hücrelerinde ve glial hücrelerde üretilen nitrik oksit, sitotoksisite ve serebral kan akımında değişikliğe neden olur. Matriks metalloproteinazları, çinko bağımlı bir endopeptidazdır. TNF-α, lökositler, beyindeki endotel hücreleri, damar düz kas hücreleri, nöronlar, astrositler ve mikroglial hücreler içindeki matriks metalloproteinazları indükler. Matriks metalloproteinazları, KBB'nin subendotelyal bazal laminasının majör komponentleri olan kollajen IV ve kollajen V'i yıkar. KBB'den lökosit migrasyonunu kolaylaştırır. Oluşan enflamatuar cevap sırasında kompleman sistemi aktive olur, araşidonik asit metabolizması artar, granülosit ve trombositlerin aktivasyonu artar. KBB'nin geçirgenliğinin artması serum proteinleri, makromoleküller, nöronal zedelenmeye neden olan eksitatör amino asitler (Glutamat) ve diğer zararlı moleküllerin santral sinir sistemine ulaşmasına neden olur. Bu olaylar intrakranial basınç artımı, serebral kan akımında azalma ve nöronal zedelenme ile sonuçlanır. Gelişen hipoksemi, anaerobik metabolizma ile glikoz kullanımının ve laktat konsantrasyonunun artmasına neden olur. Normalde glikoz kandan BOS'a koroid pleksus ve subaraknoid kapiller damarlardan transportla geçer. KBB bozulduğunda glikoz transportu bozulur. Sonuçta kafa içi basıncı artar (56).

Kafa içi basınç artışının en önemli nedeni beyin ödemidir. Beyin ödemi vazojenik, sitotoksik veya interstisyel olabilir yada üçünün farklı birliktelikleri ile gelişebilir. Vazojenik beyin ödemi, kan beyin bariyerinin geçirgenliğinde artış sonucu; sitotoksik ödem, büyük olasılıkla bakteri ve nötrofillerden toksik maddelere bağlı olarak beynin hücresel elemanlarının şişmesiyle oluşur. Bütün bunların sonunda serebral kan akımı azalır ve nöronal hasar oluşur (56).

2.5. Klinik Özellikler

Akut bakteriyel menenjitin klasik bulguları; baş ağrısı, meninks irritasyon bulguları ve serebral disfonksiyon belirtileridir. Prodrom dönemi çoğu olguda kısa süreli olup, hızla yerini lokal belirti ve bulgulara bırakır. Ateş en sık görülen (%90-95) belirti ve bulgudur. İştahsızlık, üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları, miyalji, artralji, ağır halsizlik, terleme, taşikardi, hipotansiyon ve cilt döküntüleri eşlik edebilir (2).

Akut menenjitlerde klasik triad olan ateş, ense sertliği ve şuur değişiklikleri hastaların üçte ikisinde mevcuttur. Semptomlar menenjit için özgül olmayan genel

şikayetler şeklinde olmakla birlikte meningeal irritasyon bulgularının varlığında birisi veya farklı kombinasyonlarda birden fazlasının varlığında menenjitten şüphelenmek gerekir (108).

Meningismus, meninks irritasyon bulgularının görüldüğü durumdur ve ense sertiği, Kernig ve Brudzinski belirtileriyle gösterilir. Kernig ve Brudzinski belirtileri akut bakteriyel menenjiti olan erişkin hastaların %50'sinde pozitiftir. Ense sertliği subaraknoid boşlukta kanama veya pürülan eksudanın yarattığı irritasyona bağlı olarak ortaya çıkan menenjitin patognomonik bulgusudur (70).

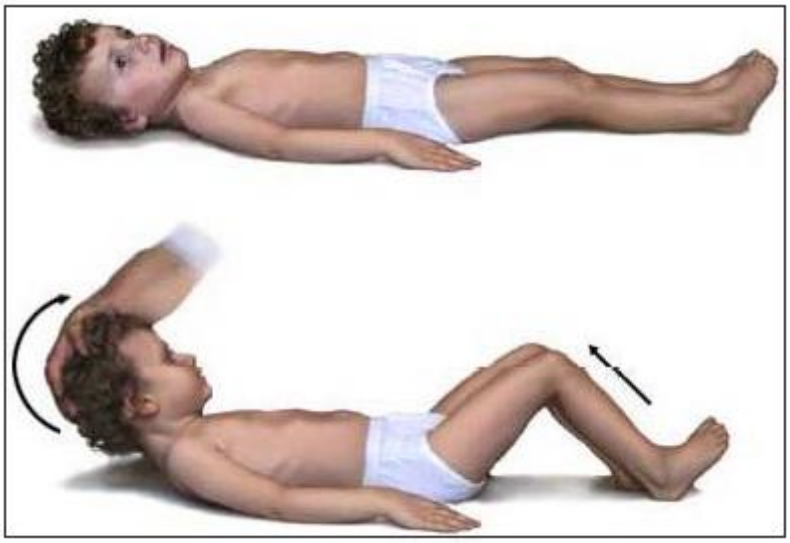
Ense sertliği boyun pasif fleksiyona getirilirken ortaya çıkan dirençtir. Menenjitin neden olduğu ense sertliğinde sıklıkla pasif fleksiyona karşı direnç varken, başın sağa sola pasif hareketleri serbesttir. Diğer nedenlerle gelişen ense-boyun ağrıları ve sertliklerinde ise bu hareketler sırasında da direnç ve sertlik vardır (20).

Kernig ve Brudzinski fenomenleri de meningeal irritasyonunun klasik bulgularıdır. Brundziski fenomeni; ensenin pasif fleksiyona gelişi ile kalça ve dizlerde fleksiyon gelişmesi olarak tanımlanır. Kernig fenomeni ise; hasta sırt üstü yatarken kalça abdomen üzerinde fleksiyona getirilip, diz de fleksiyon durumuna getirildiğinde, diğer dizde de fleksiyon olması, bacak pasif olarak ekstansiyona getirildiğinde hastanın direnmesidir (34).

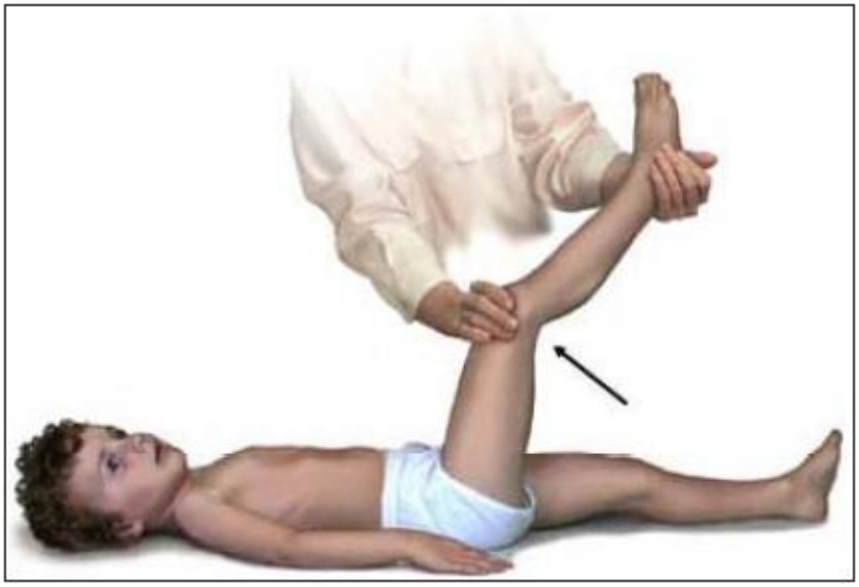
Son yıllarda prospektif çalışmalarda menenjit şüphesi olan yetişkinlerdeki bu bulguların duyarlılığı Kernig belirtisi için %5, Brudzinski belirtisi için %5 ve ense sertliği için %30 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle bu bulguların yokluğu bakteriyel menenjit tanısını dışlamaz (71).

Serebral disfonksiyon belirtileri; konfüzyon, deliryum, letarji ve komayı içerir. Menenjit olgularında başvuru sırasında bilinç değişikliği sıklıkla görülür. Huzursuzluk ve letarji hastaların %50'sinden fazlasında; stupor yaklaşık %20 ve koma ve /veya konfüzyon %10 oranında saptanmaktadır (34).

Deri bulguları klasik olarak meningokokkal menenjit vakaları ile ilişkilendirilmesine rağmen meningokok, *H.influenzae* veya *S.pneumoniae'*ye bağlı peteşi ve purpura genel olarak vakaların %25'inde görülür. Döküntü hastalığın erken evresinde eritematöz ve makülerken, hızla peteşiyal forma dönüşür ve purpura halini alır. Bu dökütüler, bakterilerin kapillerlerde tutulumu sonucu gelişir (21,72).



Şekil 8: Brudzinski fenomeni (73).



Şekil 9: Kernig fenomeni (73).

Kranial sinir tutulumları (Özellikle III, IV, VI ve VII) ve fokal serebral tutulumlar hastaların %10-20'sinde görülür. Kranial sinir felçleri olasılıkla, subaraknoid kılıftaki eksüda tarafından sinirin sarılması sonucunda oluşmaktadır (2).

Fokal nörolojik kayıp ve nöbetler, subaraknoid boşluktaki kan damarlarının enflamasyonu veya trombozu sonucu gelişen kortikal veya subkortikal iskemiye bağlıdır. Ayrıca elektrolit bozuklukları ve yüksek ateş durumunda da hastalarda konvülziyon görülebilir. Hastaların yaklaşık %30'unda konvülziyon görülebilir.

Konvülziyon *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* menenjitlerinde meningokoksik menenjitlerden daha sık görülür. Hemiparezi genellikle serebral vasküler oklüzyonun geliştiği durumlarda görülür. İç kulağın enflamasyona katılması ile işitme kaybı ve ataksi görülebilir. Hastalık ilerledikçe intrakranial basınçta artış olabilir. Bu durumda koma, hipertansiyon, bradikardi, III. kranial sinir tutulumu görülebilir. Papilödem komplikasyonsuz menenjitte nadirdir. Başlangıçta hastaların %5'ten azında görülür. Bu durumda hastalarda intrakranial apse, subdural ampiyem ve dural venöz sinüs oklüzyonu araştırılmalıdır. Bakteriyel menenjiti olan hastalarda; etkenle ilişkili bazı belirti ve bulgular görülebilir. Klinik seyirde farklılıklar olabilir. Pnömokoksik menenjitte genellikle mental durum değişikliği vardır. Stupor ve koma oluşumu hızlıdır. Ayrıca ense sertliği, ateş, tekrarlayan nöbetler ve fokal nörolojik bulgulara diğer menenjitlerden daha sık rastlanır. Kafa tabanı kırıklarında oluşabilen dural fistüller sonucu subaraknoid boşluktan nazal boşluğa, paranazal sinüslere veya orta kulağa BOS sızıntısı olur ve bunun sonucunda rinore veya otore olur. Bu durumlarda reküren menenjit gelişme riski artar ve bu menenjitlerde en sık etken *S. pneumoniae*'dir (34,115,116).

Meningokok menenjitinde bacak ağrısı, el ve ayaklarda soğukluk ve ekstremitelerde peteşiyel ve purpurik döküntü %50 oranında görülebilir (117). Ayrıca meningokok menenjitinde diğer menenjitlere göre koma, konvülziyon, subdural ampiyem gibi nörolojik bulgular daha seyrek; şok, DIC, peteşiyal kanamalar, herpes labialis gibi nörolojik olmayan belirtiler daha sıktır (2,117).

Yaşlı hastalarda özellikle altta yatan hastalığı (ör. diyabet, kardiyopulmoner hastalık) olanlarda, nötropenik hastalarda ve splenektomili hastlarda bakteriyel menenjit tanısı için menenjitten şüphelenilmesi gereklidir. Çünkü ateş, meningeal enflamasyon bulguları gibi klasik semptomlar hastalığın erken döneminde görülmeyebilir (2,40,118).

2.6. Tanı

Ateş, baş ağrısı, bulantı-kusma ve bilinç değişikliği şikayetleriyle başvuran bir hastada ön tanı olarak menenjit düşünerek hareket etmek gerekir. Tanı lomber ponksiyon (LP) yapılarak alınan BOS'un incelenmesi ile konulur. BOS örneği ilk kez Heinrich Quincke tarafından meningokokkal menenjitli bir hastada yapılan lomber ponksiyon ile gerçekleştirilmiş ve LP'nin tanımı yapılmıştır. Bugün,

mortalitesi hala 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. LP etiyolojik ajanın gösterilmesi ve tedavinin planlanması için gereklidir (73).

2.6.1. Lomber ponksiyon tekniği

Lomber ponksiyon, medulla spinalisin L2'ye dek uzanmasından dolayı, bu seviyenin altından yapılır. En uygun yer, L3-L4 arasıdır. 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 bitiştirilmesi ve sırtın masanın ya da yatağın ucuna gelmesi en uygun pozisyondur. Bölge steril bir örtüyle kaplanır ve antiseptik solüsyonlarla cilt temizliği sağlanır. Ağrıyı azaltmak için lokal anestezik kullanılabilir. Hasta ve yakınlarına bilgi verilmeli ve yazılı onay alınmalıdır. Uygun pozisyon alınca spinal iğne (Tercihen 20 gauge ya da daha ince) 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 pozisyonda kalması önerilir, vital ve nörolojik bulgular izlenir (1).

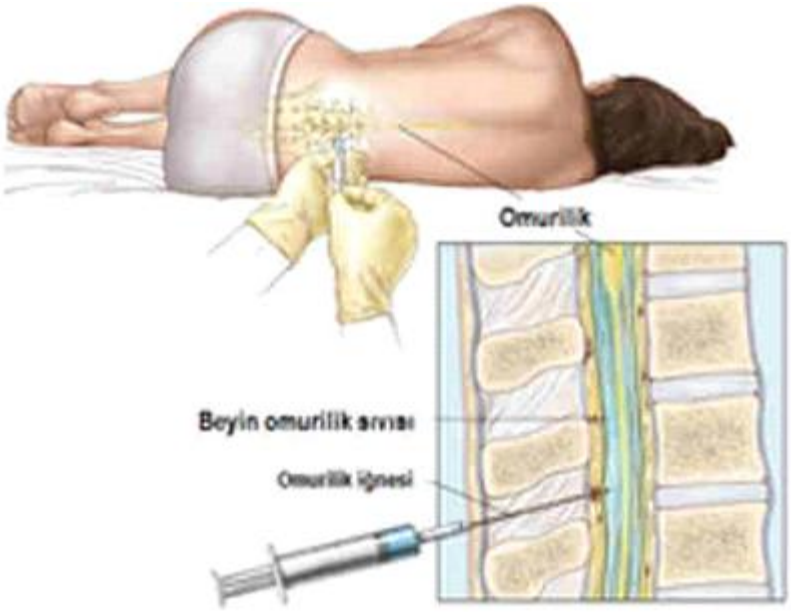
Dikkatlice yapılacak bir lomber ponksiyonun kontrendikasyonları az olup yalnızca şu durumlarda LP yapılması geciktirilebilir veya vazgeçilebilir:

1.Yenidoğan döneminde ağır kardiyopulmoner bozukluk; böyle hastalarda LP yapılması için boynun ve vücudun fleksiyona getirilmesi hipoksiye neden olabilir ve vital bulguları bozabilir. Bu durumda LP ertelenmeli veya çok dikkatli yapılmalıdır.

2. 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 enfeksiyonu ve epidural apse olduğu durumlarda LP yapılmamalıdır.

4.Trombositopeni (Trombosit sayısı 40.000 altı), antikoagülasyon, ileri derecede skolyoz olması rölatif kontrendikasyonlar olup böyle vakalarda LP yapılması geciktirilebilir (74).



Şekil 10: Lomber ponksiyon uygulaması (179).

Bu nedenle tanı amaçlı LP yapmadan önce kafa içi yer kaplayan lezyon sonucu intrakranial basınç artışını değerlendirmek amacıyla; göz dibi incelemesiyle papilödem varlığı veya direkt kranial bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinin yapılması önerilir. Menenjit düşünülen ve herhangi bir nedenle LP ertelenen hastalarda kan ve diğer kültürlerin alınmasını takiben menenjit tedavisi başlanmalı, hasta tolere edebilecek duruma gelince LP yapılmalıdır (74).

2.6.2. BOS İncelemesi

Menenjit tanısı için BOS incelemesi gereklidir (73). LP yapılması gereken testler planlanmalı, kontrendikasyon yoksa LP yapılmalı, testlere yetecek kadar tüp hazırlanmalı ve 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 (1,75).

Eş zamanlı olarak LP'den hemen önce kan şekeri alınması gerektiği unutulmamalıdır. BOS alınır alınmaz hemen elden labaratuvara gönderilmelidir. BOS virolojik ve moleküler incelemeler dışında kesinlikle buz dolabına konmaz. Sadece virolojik incelemeler ve moleküler incelemeler için buz dolabında tutulur veya -70 °C'de dondurularak saklanır. Rutin BOS incelemesinde BOS basıncı, renk değişikliği, bulanıklık, protein ve glikoz konsantrasyonu ölçümü, eritrosit ve lökosit hücre sayımı, hücrelerin ayırımı, gram boyama ve bakteriyel kültür yapılır. Diğer testler başlangıç test sonuçlarına veya ön tanılara göre yapılır. BOS bulguları her zaman klinik, nörolojik ve nöroradyolojik bulgulara göre yorumlanmalıdır (1,75).

Tablo 2: Akut bakteriyel menenjitte BOS bulguları (25).

BOS Parametreleri	Tipik Bulgular
Açılış Basıncı	200-500 mm H_2O
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

2.6.2.1. BOS basıncı

BOS incelemesindeki ilk basamağı, açılış basıncının hava-su manometresi ile ölçümü oluşturur. BOS açılış basıncı sağlıklı bireylerde, 50-195 (180) mm H_2O arasındadır (3,8-15,0 mmHg). Obezlerde 250 mm H_2O'ye dek yükselebilir, prematüre ve yeni doğanlarda düşüktür (Sırasıyla 95 mm H_2O ve 100 mm H_2O). BOS basıncı anksiyete veya stres esnasında artar ve hiperventilasyon durumunda düşer. 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 alınmalıdır. Bakteriyel menenjitlerde basınç genellikle artmış olup, 100-300 H_2O BOS arasında değişir. Gözle BOS basıncının artışını değerlendirmek, BOS akışı, pozisyon ve iğnenin kalınlığı gibi faktörlerden etkilendiği için yanlıştır (1,17,73).

2.6.2.2. BOS görünümü

BOS normalde berrak görünümdedir. Mililitrede 200'den fazla lökosit, mililitrede 400' den fazla eritrosit, 10^5 cfu/ml'den fazla bakteri bulunması ve/veya

protein miktarının150 mg/dL'den fazla olması BOS'un bulanık görünmesine neden olur (73).

Eritrosit sayısı 6000/mm³'den fazla ise kanlı, 400-6000/mm³ 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 subarakanoid aralığa girişinden 2-4 saat sonra (12 saate kadar uzayabilir) görülür ve 2-4 haftaya dek bu görünüm kalabilir. BOS protein konsantrasyonunun >150 mg/dL olduğunda veya sistemik hiperbilirubinemide (>10-15 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 LP sonrası BOS ilk başta kanlı iken, zamanla BOS akımına bağlı olarak rengi açılır .Tüpte pıhtılaşmanın olması da travmatik LP lehinedir.Travmatik LP tanıyı zorlaştırır. Bu durumda bir üst vertebral aralıktan LP tekrarlanır ve daha berrak BOS alınırsa bu durum ilk LP'nin travmatik olduğunu düşündürür. Travmatik LP'den lökosit ve protein konsantrasyonu etkilenir ama gram boyama, kültür ve glikoz seviyesi etkilenmez (1,15,17).

2.6.2.3. BOS hücre sayımı ve dağılımı

BOS alındıktan hemen sonra hücre açısından değerlendirilmelidir. Ortalama 90 dakikada BOS'daki 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 bu olayın 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. Bir subaraknoid kanamada ksantokromik renk olması için kanamadan sonra 4-12 saat geçmesi gereklidir (74).

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 (74).

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 (74).

Genel olarak periferik kanda eritrosit/lökosit oranı normal ise BOS'da her 700 eritrosite karşılık birden fazla lökosit bulunması (1/700 oranı) önemli kabul edilmelidir (74).

SSS enfeksiyonlarının tanısında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde BOS'daki hücre sayısı ve hücrelerin tipi çok önemlidir. Normalde çocuk ve erişkinde santrifüj edilmemiş BOS'da hücre sayısı 0-5/mm³'dür. 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 (1,15).

LP 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'da hücre sayımı hemen yapılmalıdır. Hücre sayısı <1000 hücre/mm³ olduğunda elektronik hücre sayımı hatalı sonuç verir ve BOS'da bu nedenle hücre sayımında tercih edilmez (1,15).

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'daki eritrosit ve lökosit sayısı, perifer kandakilere oranlanır ya da formül ile hesaplanır (1,15).

BOS'ta doğru lökosit sayısı:

BOS'da bulunan lökosit sayısı-kan lökosit sayısı x BOS eritrosit sayısı \Kan eritrosit sayısı

Normalde BOS'da polimorfonükleer lökosit (PMNL) yoktur. Hücre sayısı ≥10/mm³ ise patolojik olarak kabul edilir. Tedavi edilmemiş bakteriyel menenjitte BOS'da beyaz küre miktarı sıklıkla 1000-5000/mm³ arasındadır. Bu sayı 100-10000 arasında değişmektedir. 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. Hastaların yaklaşık %10'nunda BOS'da lenfosit hakimiyeti saptanır. Sıklıkla bu hastalar gram negatif basil menenjiti olan yenidoğanlar ve *L.*monocytogenes'in neden olduğu menenjit olgularıdır (73).

BOS'da 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, greft rejeksiyonunu önlemek amacıyla anti-CD3 antikor verilme sonrasında da BOS'da hücre artışı olabilir (1,15).

2.6.2.4. BOS'un boyalı mikroskobik incelenmesi

Gram boyama hem hızlı bir tanı yöntemi olması, hem de bakteriyel menenjiti olan hastaların %60 ila %90'ında neden olan mikroorganizmanın tanımlanması açısından önemli bir yöntemdir ve özgüllüğü %100'e yakındır (2,119). BOS'da gram boyama ile mikroorganizma tespiti; etkene ve BOS'daki konsantrasyonuna göre değişir. Eğer BOS bulanık ise santrifüj yapılmaksızın doğrudan preparat hazırlanarak boyanabilir. BOS berrak ise örnek, 15 dakika 3.000 x g. santriftüj edildikten sonra preparat hazırlanarak inceleme yapılmalıdır. Sonrasında yapılan gram boyama ile bakteriyel menenjitli vakaların % 60-90'ında bakteri saptanır. BOS'da bakteri sayısı 10^3/mL iken bakteri tespit oranı %25 civarındayken; $\geq 10^5$/ml'ye çıktığında bu oran %97'ye ulaşır (1). Gram boyamanın klinik yararı patojenle de ilişkilidir. Pnömokoksik menenjit olgularının yaklaşık %90'nında, *H. influenzae* menenjitlerinin %86'sında, meningokoksik menenjitlerin %75'inde, gram negatif basil olgularının %50'sinde ve *Listeria* menenjitlerinin %30'unda gram boyamada mikroorganizma saptanabilir (2,9,17,119).

2.6.2.5. BOS'un biyokimyasal incelemesi

Akut bakteriyel menenjit tanısında BOS'da rutin olarak protein ve glikoz düzeyi ölçülmesi gerekir. Normalde BOS proteini 15-45 mg/dL'dir. Bakteriyel menenjitlerde BOS proteini artar. Bu artış kan-beyin engelinin bozulmasına ve enflamasyona bağlıdır. Proteinin çok arttığı durumlarda, BOS bir müddet bekletilirse kendiliğinden pıhtılaşır. Kanlı BOS'un glikoz 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 glikoz düzeyidir. BOS'da normal glikoz miktarı 50-80 mg/dL'dir ve kan glikoz değerinin %60-70'idir. BOS glikoz düzeyi, kan glikozuna bağlı olduğundan BOS glikoz düzeyi mutlaka eş zamanlı kan glikoz düzeyi ile birlikte değerlendirilmelidir (74).

Eş zamanlı kan glikozuna bakılmak için alınacak kan mutlaka LP yapılmadan hemen önce alınmalıdır. Aksi halde LP yapılması sırasında ortaya çıkan stres durumu kan glikozunun yükselmesine ve yanlış değerlendirmeye neden olabilir. Erişkinlerde BOS glikozu/kan glikozu oranı 2/3'ün üzerindedir. Bakteriyel menenjitte BOS glikozu ve BOS glikozu/kan glikozu oranı azalır. Menenjitte BOS glikozunun düşük olmasının başlıca bilinen nedenleri; enfeksiyon hastalığı nedeniyle beynin glikoz kullanımının artması ve kan-beyin glikoz taşınmasındaki bozukluklardır. BOS glikoz düzeyi tedavi ile ilk düzelen laboratuvar bulgularındandır (74).

2.6.2.6. BOS kültürü

Akut bakteriyel menenjit tanısında altın standart BOS kültürüdür. Bu yüzden 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 alınımı 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 agar, Eosin Metilen Blue (EMB) agar ve çukulata agar besiyerlerine aerop ve % 5 CO_2'li ortama ekilmelidir. Beyin apsesi,

orta kulak, mastoid ve sinus enfeksiyonları, baş ve boyun malignensileri, baş travmaları ve BOS şantı olan hastalarda anaerob etkenler ile menenjit meydana gelebileceğinden böyle predispoze nedenlerin birinin mevcudiyetinde mutlaka anaerob BOS kültürlerinin de yapılması gereklidir. Bakteriyel menenjtli vakaların %80'inde kültürde üreme olur ve kültür sonucu için 48 saat beklenmesi gerekir. BOS'dan izole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları araştırılmalıdır (74).

2.6.2.7. BOS moleküler incelemesi

SSS enfeksiyonlarında mikroorganizmanın her zaman tespit edilememesi, kültür sonuçlarının geç alınması nedeniyle hızlı tanı yöntemlerinin kullanımına yönelinmiştir.

2.6.2.7.1. Polimereaz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Deoksiribonükleik asit (DNA) molekülleri topluluğunda, özgül hedef DNA dizilerinin doğrudan çoğaltılmasına dayanır. Bu yöntemin uygulanabilmesi için, çok az miktardaki DNA bile (Teorik olarak bir DNA) yeterlidir (75).

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 (49-46).

PCR tıbbi araştırma alanlarının birçoğunda önemli kullanım alanları bulmuştur. Özellikle mikrobiyolojide kültürü yapılamayan birçok mikroorganizmanın direkt tanısında oldukça başarı sağlamaktadır (76).

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 üretilememekte veya zor üremektedir. Özellikle anaeroplar, 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 konvansiyonel testlere destek, bazı durumlarda ise tanıdaki tek seçenek olarak kullanılmaktadır (77).

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, spesiviteleri 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 için üzerinde çalışılması gerekir (25).

2.6.2.7.2. 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 (25).

2.6.2.7.3. Enzim immunoassay (EIA)

BOS'da *H. influenzae* tip b, *S. pneumoniae* ve *N. meningitidis* antijenlerinin tespitinde kullanılır. Sensitivitesi %84-100, spesivitesi %89-100 arasında değişmektedir (78).

BOS ve çeşitli vücut sıvılarında *H. influenzae* tip b kapsül antijeninin hızlı tanımı için kapsül şişme reaksiyonu ve ayrıca lateks aglütinasyonu (LA), EIA, PCR, nükleik asit propları ve monoklonal antikorlar kullanılabilir. *H. influenzae* ile ilgili epidemiyolojik çalışmalarda bakterilerin genotiplendirilmesi amacıyla sodyum dodesil sülfat-poliakrilamit jel elektroforezi (SDS-PAGE) kullanılarak lipopolisakkarit analizi yapılabilir. Ayrıca proteine dayalı immunoblot fingerprinting, poliakrilamid jel elektroforezi, multilokus enzim elektroforezi kullanılabilir (38).

Multilokus enzim elektroforezi, ribozomal ribonükleik asit (rRNA) prop teknolojisi, PCR ve "Pulse field gel electrophoresis" *N. meningitidis*'in epidemiyolojik tanısında kullanılan moleküler tekniklerdir (79). Vücut sıvılarında pnömokok DNA'sını araştıran PCR yöntemleri BOS için duyarlı ve özgül sonuçlar verirken kan için duyarlılık düşüktür (80).

2.6.2.8. BOS antijen testler

2.6.2.8.1. Counter-immunelektroforez (CIE)

Spesifitesi bakterinin türüne göre %80'den daha yüksektir. *S. pneumoniae, H. influenzae* tip b, grup B streptokoklar ve *N. meningitidis*'in erken tanısında yardımcı olabilir. Nonimmunolojik hızlı bir tanı yöntemidir (81).Erken tanıda gram boyamadan biraz daha üstündür. Fakat özellikle gram boyaması negatif olan tedavi edilmiş bakteriyel menenjitlerin tanısında faydalı olabilir (82). Fakat yalancı negatiflik oranı fazladır (83).

2.6.2.8.2. Lateks aglütinasyon ve koaglütinasyon testleri

Lateks aglütinasyon (LA) ve koaglütinasyon testleri bakteriyel menenjitlerin tanısında kullanılan spesifik testlerdendir (84). LA testi ile BOS'daki kapsül polisakkaritleri ve hücre duvar komponentleri (*H. influenzae* tip b, *N. meningitidis* serogrup A,B,C,Y,W135, *S .pneumoniae*, grup B streptokok, *E. coli*) saptanır.

Kapsüllü mikroorganizmalrın hızlı tanısı için yardımcı olabilir. Duyarlılığı *H. influenzae* için%78-100, *S .pneumoniae* için %67-100, *N. meningitidis* için %50-93'tür. Bu üç bakteri için lateks aglütinasyon testinin özgüllüğü %96-100'dür. (72).

Koaglütinasyon testi ise; kültür ile pozitif *H. influenzae, S .pneumoniae* ve *N. meningitidis* (A ve C grubu) olgularında sırasıyla %83,%7 ve %93 oranlarında pozitif bulunmuştur (85). Bu testin bu üç bakteriye karşı duyarlılığı %50-100, özgüllüğü %17-100 arasında değişir (72).

2.6.2.9. Diğer testler

2.6.2.9.1. Pandy testi

BOS'da protein tayini KBB'nin geçirgenliğini saptamak için yapılır. Pandy testi; BOS'da globulin artışını saptamak için yapılan bir testtir. Pandy (-)'den Pandy (+), (++), (+++) ve (++++)' e kadar rapor edilir. Pandy bakteriyel menenjitlerde pozitif ve tüberküloz menenjitte kuvvetli pozitiftir (86).

2.6.3. Diğer kan testleri

2.6.3.1.Prokalsitonin ve c-reaktif protein

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'da 0.5 ng/ml üzerinde prokalsitonin değerlerinin bakteriyel menenjit tanısında duyarlılık ve özgüllüğünün çok yüksek olduğu gösterilmiştir. BOS'da 100 ng/mL'den yüksek CRP değerleri bakteriyel ve viral menenjiti ayırmakta yardımcı olabilir. Bununla birlikte her iki test başka koşullarda da yükselebilmektedir ve bakteriyel menenjitte yalancı negatiflik görülebilir. BOS değerleri viral menenjiti düşündüren ve karar verilemeyen, gram boyama negatif olgularda normal serum high-sensitivity (hs) CRP ve prokalsitonin değerlerinin negatif prediktif değeri oldukça yüksek bulunmuştur (25,87).

Bakteriyel menenjitlerde periferik kanda lökosit değerleri oldukça yüksek olup PMNL artışı vardır (12.000-20.000/mm^3). Kusma çoksa hemokonsantrasyon ve ona bağlı değişiklikler olabilir. Eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) artar, idrar incelemesi genellikle normaldir, febril albüminüri olabilir (25).

2.6.4. Radyolojik tetkikler

Kranial BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri özellikle inatçı veya uzamış ateş varsa, kafa içi basıncı artış bulguları saptanmışsa, fokal

nörolojik bulgular ve nöbet varlığında, BOS bulgularının düzelmediği durumlarda yapılması gereken tetkiklerdir. Ayrıca, BOS kaçağı olan kafa kaidesi kırıklarında kaçağın yerinin saptanmasında sisternografi gibi yöntemler kullanılabilir (2).

2.7. Tedavi

Bakteriyel menenjit acil bir hastalıktır ve menenjit düşünülen 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 gören hekimin intravenöz 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. Başlanan antibiyotiği seçerken;

a. KBB'deki bozukluğun derecesi,

b. Antibiyotiğin moleküler büyüklüğü,

c. Antibiyotiğin proteinlere bağlanma afinitesi,

d. Antibiyotiğin yağda çözünebilirlik derecesi,

e. Antibiyotiğin asit ortamda etkili olabilmesi önemlidir (11).

Yukarıda belirtilen faktörler; antimikrobiyal ajanın BOS'a geçişinde önemli olmakla beraber en önemli faktör, KBB yerinin durumu ve o bölgede enflamasyonun varlığıdır. Şiddetli olmayan enflamasyon varlığında dahi KBB geçirgenliği belirgin şekilde artar. Pürülan menenjit varlığında antimikrobiyal ajanların geçişleri 100'lü, 1000'li katlarda artmıştır. Antimikrobiyal ajanlar BOS'a geçişlerine göre Tablo 3'de gruplandırılmıştır. Bu gruplama menenjit tedavisinde fikir verici olabilir (88).

Tablo 3: Antimikrobial ajanların BOS'a geçişleri (180).

1. Normal şartlarda BOS penetrasyonu iyi olan ajanlar
a-Kloromfenikol
b-Sulfonamidler
c-Trimetoprim-kotrimaksazol
2.Meninks enflamasyonu varlığında BOS'a geçişi iyi olan ajanlar
a-Penisilinler
(Penisilin G/ Ampisilin/ Tikarsilin/ Azlosilin/ Mezlosilin/ Piperasilin)
b-Sefalosporinler
(Sefuroksim/ Sefotaksim/ Seftriakson/ Sefdizoksim/ Seftazidim)
c-Karbapenemler
(İmipenem/ Meropenem)
d-Glikopeptidler
(Vankomisin/ Teikoplanin)
e-Kinolonlar
f-Rifampisin
3.Meninks enflamasyonu varlığında bile BOS'a geçişi iyi olmayan ajanlar
a-Aminoglikozitler(Yenidoğan döneminde BOS'a geçişleri vardır)
(Gentamisin/ Tobramisin/ Netilmisin/ Amikasin)
b-Klindamisin
c-Eritromisin
d-Fusidik asit
e-Tetrasiklin

Yeni doğanlarda, olası patojenler; B grubu streptokoklar, *E. coli*, *L. monocytogenes*, *Klebsiella* spp. ve enterokoklara karşı; ampisilin bir aminoglikozit ile kombine edilerek veya ampisilin bir üçüncü kuşak sefalosporin (Sefotaksim gibi) ile kombine edilerek verilmelidir (25).

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. Üçüncü kuşak sefalosporin yerine kloramfenikol kullanımı diğer bir seçenektir (2,25,34).

İki yaş ile elli yaş arası, olası patojenler; *S. pneumoniae* veya *N. meningitidis*'dir. Normalde IgG2 tipi immunglobulinler yeterli düzeye ulaştığı ve *H. influenzae* tip b'ye karşı bağışıklık sağlanabildiği için, *H influenzae* tip b menejitlerine 3-5 yaşlarından sonra rastlanmaz. Önerilen tedavi üçüncü kuşak sefalosporin (Seftriakson veya sefotaksim olup, bölgede penisilin dirençli pnömokoklar baskınsa vankomisin eklenir (2,25,34). 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) kombinasyonudur. Lokal veriler, penisilin dirençli pnömokokların olduğunu gösteriyorsa vankomisin eklenir (2,25,34). Ampirik tedavi başlarken, hastadan alınan BOS örneğinin gram boyaması sonucu elde edilecek ön bilgi, tedavinin doğru yönlendirilmesine ışık tutacaktır. BOS sedimentinin gram boyamasında görülen bakteri morfolojsine göre başlanan ampirik antibiyoterapiler tablo 4'te özetlenmiştir (2).

Tablo 4: BOS'un gram boyamasında görülen bakteriye göre antibiyoterapi (2).

Bakteri	**Antibiyotik**
Gram pozitif diplokok (*S. Pneumoniae*)	Vankomisin+Seftriakson veya Sefotaksim
Gram negatif diplokok (*N. meningitidis)*	Penisilin G veya Ampisilin
Gram negatif basil (*L. monocytogenes)*	Ampisilin+Gentamisin
Gram negatif kokobasil (*H. influenzae*)	Sefotaksim veya Seftriakson
Gram negatif basil	Seftazidim+Amikasin veya Gentamisin

Bakteriyel menenjitte etkene göre tedavi süresi değişkenlik göstermektedir. Önerilen tedavi süreleri Tablo 5'de gösterilmektedir (2).

Tablo 5: Akut bakteriyel menenjitte tedavi süreleri (2).

Mikroorganizma	**Tedavi süresi (Gün)**
N. meningitidis	5-7
S. pneumoniae	10-14
H. influenzae	7-10
L. monocytogenes	14-21
S. agalactiae	14-21
Enterobactericeae	En az 3 hafta
Brusella menenjiti	Ortalama 3 ay

Akut bakteriyel menenjit tedavisinde BOS kültüründe üreyen bakteri ve direnç paternine göre antibiyotik seçilmelidir Bununla ilgili ayrıntılı bilgi, tablo 6'da gösterilmiştir (2).

Akut bakteriyel menenjitlerin patogenezinde bakteri hücre duvarı komponentlerinin KBB bütünlüğünü bozarak BOS'a lökositlerin geçmesine neden olduğunu, bunların salgıladığı proenflamatuar sitokinler sonucunda serebral ödem, artmış kafa içi basıncı, serebral kan akım bozulması, serebral vaskülit ve nöronal hasar gelişerek morbidite ve mortaliteye neden olduğundan daha önce bahsetmiştik. Bakterisidal antibiyotiklerin kullanımıyla bu etkiler artacağından antimikrobiyal tedavi yanında adjuvan antienflamatuar ajanların (ör. steroidler) kullanımı gündeme gelmiştir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar sonucunda çocuklarda *H. influenzae* tip b menenjitinde ,çocuk ve erişkinlerde pnömokoksik menenjitte ilk antibiyotik dozundan önce veya aynı anda deksametazon verilmesinin; sekel oranını azalttığı ve kliniği olumlu yönde etkilediği ortaya konmuştur (90-93).

Akut bakteriyel menenjit şüphesi olan hastalarda ilk antibiyotik dozundan 10-20 dk önce veya aynı anda 0.15 mg/kg günde dört kez 2-4 gün süreyle deksametazon kullanılması önerilmektedir. Bazıları deksametazonu sadece orta yada ağır hastalığı olanlarda önermektedir. Destek tedavisi akut bakteriyel menenjitte tedavinin bir diğer tamamlayıcısıdır. Bu kapsamda uygun oksijenizasyon, hipoglisemi ve hiponatreminin önlenmesi, gerekiyorsa antikonvülzif tedavi, artmış intrakranial basınç varsa düşürülmesi gerekir (10,17,71,112,117).

Tablo 6: BOS kültüründe üreyen bakteriye göre spesifik antibiyotik seçimi (2).

Mikroorganizma	**Standart Tedavi**	**Alternatif Tedavi**
H. influenzae		
β-laktamaz negatif	Ampisilin	3.kuşak sefalosporin, sefepim, kloromfenikol, aztreonam
β-laktamaz pozitif	3.kuşak sefalosporin	Sefepim, kloromfenikol, aztreonam, florokinolon
N.meningitidis		
Penisilin MİK<0,1 µg/ml	Penisilin G veya ampisilin	3.kuşak sefalosporin, kloromfenikol
Penisilin MİK 0,1-1,0µg/ml	3.kuşak sefalosporin	Kloromfenikol, florokinolon
S. pneumoniae		
Penisilin MİK<0,1 µg/ml	Penisilin G veya ampisilin	3.kuşak sefalosporin,vankomisin
Penisilin MİK 0,1-1,0µg/ml	3.kuşak sefalosporin	Meronem,vankomisin
Penisilin MİK >1,0µg/ml	Vankomisin+3.kuşak sefalosporin	3.kuşak sefalosporin+florokinolon
Enterobactericeae	3.kuşak sefalosporin	Aztreonam,florokinolon,meropenem,SXT
P. aeruginosa	Seftazidim veya sefepim	Aztreonam,florokinolon,meropenem
L. monocytogenes	Ampisilin veya penisilin G	SXT
S. agalactiae	Ampisilin veya penisilin G	3.kuşak sefalosporin,meropenem
S. aureus		
Metisilin duyarlı	Nafsilin veya oflaksasin	Vankomisin
Metisilin dirençli	Vankomisin	-----
S. epidermidis	Vankomisin	-----
Triponema pallidum	Penisilin G	Seftriakson
Borrelia burgdorferi	3.kuşak sefalosporin	Penisilin G, doksisiklin
Naegleria fowleri	Amfoterisin B+Rifampisin+Doksisiklin	-----

MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon

2.8. Komplikasyonlar

Akut menenjitlerde komplikasyon olarak subdural ampiyem, hidrosefali, beyin apsesi, vasküler komplikasyonlar (Septik veya aseptik arteriyel ve venöz tromboz, intrakranial sinüs trombozları, dissemine intravasküler koagülasyon, kranial sinir paralizileri, işitme kaybı, görme kaybı, zeka geriliği, epilepsi, antidiüretik hormon salınımında artış, diabetes insipitus ,sürrenal yetmezlik, endokardit ve septik artrit görülebilir (2,3).

2.9. 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 (11).

Yapılmış olan çalışmalar sonucunda prognozu kötü yönde etkileyen faktörler şu şekilde sıralanmıştır:

1. Hastanın bir günden fazla tedavisiz kalması,
2. Periferik kan lökosit sayısının düşük oluşu,
3. BOS'ta lökosit sayısı düşük olmasına rağmen; kültüründe bakteri üremesi,
4. Hemoglobin konsantrasyonunun düşük oluşu,
5. BOS glikoz konsantrasyonunun düşük oluşu,
6. Kan kültüründe bakterinin üremesi,
7. BOS'un geç sterilizasyonu,
8. Hastanın ilk başvuruda şok veya koma halinde olması,
9. Vasküler komplikasyonların oluşu,
10. Yaş,
11. İmmün kompromize durumlar,
12. Etken mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık paterni,
13. Menenjitin SSS operasyonundan sonra gelişmiş olması,
14. LP sonrasında serebral herni gelişmesi (2,3,94,95).

2.10. Korunma ve önleme

N. meningitidis veya *H. influenzae* menenjitli hastalarda ilk 24 saat solunum izolasyonu önerilir (25).

2.10.1. Antimikrobiyal kemoprofilaksi:

H. influenzae ve *N. meningitidis* menenjitlerinde indeks vakayla yakın teması olanlara antibiyotik profilaksisi uygulamak gerekir. *H. influenzae* için altı yaşın altındaki evdeki diğer kardeşlere ve kreşteki yakın arkadaşlarına; *N. meningitidis* için tüm ev halkına, hastanın kreşteki veya okuldaki sıra arkadaşına, sağlık personelinden sadece muayene sırasında çok yakın temasta olanlara kemoprofilaksi uygulamak gerekir. Ancak bu durumda tüm sınıfa veya askeri birliğe profilaksi uygulamaya gerek yoktur (2,3,96).

Her iki mikroorganizmanın profilaksisi için rifampisin kullanılır. Dozu *H. influenzae* için rifampisin 20 mg/kg oral olarak tek doz (Maksimum 600 mg) 4 gün kullanılır. *N. meningitidis* kemoprofilaksisi için iki gün süreyle 600 mg rifampisin oral günde iki kez şeklindedir. Erişkinlerde siprofloksasin 500-750 mg tablet tek doz veya seftriakson 250 mg intramüsküler tek doz şeklinde de uygulanabilir (2,3,96).

S. pneumoniae için kapalı topluluklarda, hapishane, askeri kışla gibi yerlerde sekonder olgular yayınlanmıştır ama yeterli veri olmadığı için profilaksi önerilmemektedir. Sadece yakın temaslı ve orak hücreli anemisi olan 4 aylıktan küçük çocuklara oral penisilinle profilaksi önerilmektedir (121).

2.10.2. İmmunoprofilaksi

2.10.2.1. *Neisseria meningitidis*

Meningokok menenjiti kapsüler polisakarit antijenlerine göre ayrılmış 12 tipten meydana gelir. Bu nedenle meningokokların A,C,Y ve W-135 serogruplarına karşı dörtlü polisakkarit aşı hazırlanmıştır. İki yaş altı çocuklara yeterli koruma sağlamadığı için önerilmez. Aşının endikasyonları şu şekildedir:

1. Epidemi söz konusu değilse;
   a) Askeri birliklere,
   b) İndeks vakayla yakn teması olanlara,
   c) Aspleni veya kompleman yetersizliği durumlarında,
   d) Epidemi bölgesine gideceklere,
2. Epidemi varsa;
   a) Üç ayda 100000 kişide 10 vaka görülen yerde yaşayanlara,
   b) Bir iki hafta içinde vaka sayısının artması durumunda toplu yerdeki herkese,

c) Kemoprofilaksi yapılmış olsa da indeks vaka ile teması olanlara aşı önerilir.

Erişkinlere risk devam ediyorsa beş yıl sonra bir rapel uygundur. Tek doz aşının koruyuculuğu bir yılda %50-80'den %10'a düşer (122,123).

2.10.2.2. *Streptococcus pneumoniae*

Polisakarid antijenlerine göre 84 tip pnömokok mevcuttur. Bunların 23'ü insanlarda enfeksiyona neden olur. Bu nedenle hazırlanan aşılarda bu 23 tipe ait antijenler bulunur. Aşının iki yaşından küçüklerde oluşturduğu immün yanıt yetersizdir. Aşı pnömokoksik menenjitleri %50 oranında önler. Pnömokoksik pnömoniyi önleme oranı daha yüksektir. Beş yılda bir rapeli önerilir. Aşının koruyuculuğu immün yetersizlik olan durumlarda %20'ye düşmektedir.

Aşının endikasyonları şu şekildedir;

1. Kronik solunum yolu hastalığı olanlar,
2. Kronik kardiyovasküler hastalığı olanlar
3. Diabetes mellitus, alkolizm, kronik karaciğer hastalığı olanlar
4.BOS kaçağı olanlar
5. >65 yaşındakiler,
6. İmmün yetersizliği olanlar,
7. Anatomik veya fonksiyonel asplenisi olanlar (25).

2.10.2.3. *Haemophilus influenzae*

Kapsüler polisakaridinden aşı hazırlanmıştır. Aşılamanın diğer aşılarla birlikte ikinci ayda başlanması uygundur. Konjuge aşısı doğumdan sonra bebeğe 2, 4, 6 ve 12 veya 18.aylar arasında olmak üzere dört doz halinde uygulanır. Ülkemizde rutin aşı takviminde yer almaktadır. Aşı sadece *Haemophilus influenzae* tip b enfeksiyonlarına karşı koruyucudur. Beş yaşından sonra rutin aşı önerilmez. Ancak orak hücreli anemi, malignansi için kemoterapi alımı, kemik iliği transplantasyonu yapılması, HIV enfeksiyonu, splenektomi yapılmış olması gibi risk faktörü varsa beş yaş üzerinde tek doz önerilir (124,125) .

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalığın Tanımlanması ve Örneklerin Toplanması

Bu araştırmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde Aralık 2009-Nisan 2012 yılları arasında izlenen akut bakteriyel menenjit olguları retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, epidemiyolojik verilerin varlığı gibi demografik özellikleri, ilk geliş semptom ve bulguları, predispozan faktör varlığı (Travma, kranial operasyon, otitis media gibi), muayene ve laboratuvar bulguları, tanı yöntemleri, uygulanan tedavi rejimleri, izlem verileri, rekürren menenjit olup olmadığı, sekel oranları ve komplikasyon gelişmesi yönünden değerlendirildi. Olguların çoğu kranial BT ve MRG ile değerlendirildi. LP yapılmadan önce kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) açısından göz dibi incelenerek papil ödem varlığı araştırıldı veya kranial BT ile bu açıdan değerlendirildi. KİBAS açısından kranial BT ve göz dibi ile değerlendirilen hastalara KİBAS açısından bir sıkıntı yoksa LP yapıldı.

Rekürren menenjit demek için önceki ataktan farklı mikroorganizmanın neden olması veya aynı ajanın üremesi durumunda ise ilk atak tedavisi tamamlandıktan en az üç hafta geçmiş olması kriter olarak alındı.

Örneklerin çalışmaya dahil edilmesi için 'Menenjit ön tanısı' almış olması kriteri aranmıştır. Menenjit ön tanısı; öykü ve fizik muayene bulguları (Ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, ense sertliği, Kernig ve Brudzinski bulguları, konvülziyon, döküntü, bölgesel nörolojik bulguların bulunması) ve BOS bulguları (Basınç, görünüm, hücre sayısı ve tipi, Pandy reaksiyonu, BOS protein ve glikoz seviyeleri), BOS'un gram ve giemsa boyamaları, BOS kültürü ve PCR ile konuldu.

Akut bakteriyel menenjit olgularında; pürülan menenjit düşündüren BOS bulguları (Bulanık görünüm, PMNL hakimiyeti, protein yüksekliği, glikoz düşüklüğü) ve BOS kültüründe etkenin izole edilmesi ile tanı konuldu. Etken izole edilemeyen durumlarda hastalar, BOS bulguları ve klinik gidişe göre değerlendirildi.

Hastalardan 3 tüp BOS örneği alındı. LP yapılırken alınan BOS'un akış hızına bakılarak BOS basıncı subjektif olarak belirlendi. Alınan BOS örnekleri ayrıca görünüm açısından da değerlendirildi.

1. tüp: BOS'un biyokimyasal incelemesi için kullanıldı. BOS'da protein, klor ve glikoz seviyeleri ölçüldü. BOS glikoz / kan glikoz oranının değerlendirilmesi için hastalardan eş zamanlı kan glikoz ölçümü yapıldı.

2. tüp: Hücre sayımı, gram boyama, giemsa boyama ve bakteriyolojik besiyerlerine ekim amacıyla kullanıldı.

3. tüp: *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 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 (Tiefe Depth Profondeur, Almanya) ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji labaratuvarındaki ışık mikroskobu (Olympus CX31, Japonya) kullanıldı. Sayım şu şekilde yapıldı:

1. Üzeri lamel ile kapatılan Thoma lamına BOS örneğinden bir damla damlatıldıktan sonra, Thoma lamı mikroskoba yerleştirildi.

2. Thoma lamında tek büyük kare içindeki lökositler mikroskobun 10'luk büyütmesi kullanılarak sayıldı. Sayımın sağlıklı olması ve kontrol amacıyla daha sonra sayıma 40'lık büyütme ile devam edildi. Thoma lamının yukarı sıralardaki küçük karelerde soldan sağa, alt sıraya geçince sağdan sola olmak üzere sayıma 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 önlendi. Hücre sayımı yapıldıktan sonra sayılan hücre sayısını 10 ile çarparak 1 mm^3'deki hücre sayısı bulundu (97).

3.2.2. BOS kültürünün yapılması

BOS örneği 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Üstteki sıvı atıldıktan sonra tüpün dibindeki çökeltiden, özemiz alevde steril edildikten sonra % 5 koyun kanlı agar, EMB agar ve çukulata agara ekim yapıldı. Ekim esnasında alev başında ve alevden yaklaşık olarak 15-20 cm'lik bir alanda çalışıldı. Ekimler, her hasta

örneği için tek plak sistemi ile gerçekleştirildi. Çukulata agara ekim yapıldıktan sonra plak çevresi hava geçmemesi için parafilm ile kapatıldı.

Hastalardan BOS kültürü ile beraber eş zamanlı olarak kan kültürleri de alındı. Kan kültürleri hastanın her iki kolundan antisepsi tekniklerine uygun olarak 10'ar ml alındı ve kan kültürü şişelerine (BD BACTEC, İrlanda) ekildi. Kan kültürü şişeleri BACTEC 9240 (Becton Dickinson, ABD) cihazına alınarak bekletildi. BACTEC cihazı tarafından üreme tespit edilen kan kültürleri kanlı agar ve EMB agara ekildi. Besiyerlerine ekilen örnekler 37°C'lik etüvde (WTB Binder, Almanya) 24 ve 48 saatlik inkübasyon esasına göre bekletildi. İnkübasyon süreleri sonunda konvansiyonel sistemle plaklar değerlendirildi. Üreme olan plakların isimlendirme ve antibiyotik duyarlılıkları çalışılması PHOENIX 100 (Becton Dickinson, ABD) cihazı ile yapıldı. Üreyen örneklerin antibiyotik duyarlılıkları aynı zamanda Disk Difüzyon Testleri (Oxoid, İngiltere)ile doğrulandı.

Ekim için kullanılan besiyerleri ve özellikleri:

Kanlı Agar: Toz halinde ticari olarak satılmakta olan Kanlı Agar (Oxoid, İngiltere), bir balon jaje içerisinde 1 litre distile suya 40 gram eklenip 121°C'de 15 dakika otoklavlanarak hazırlandı. El yakmayacak sıcaklığa (40-50°C'ye) düştüğünde % 5 oranında insan kanı (Tam kan) eklendi. Kanı ekler eklemez steril plastik petrilere döküldü ve besiyeri donduktan sonra plakları ters çevirerek buzdolabında +4°C'de muhafaza edildi. Ekim yapmadan önce oda ısısında bir süre beklettikten sonra ekimler yapıldı.

Eosin Metilen Blue Agar: Toz halinde ticari olarak satılmakta olan EMB Agar (Oxoid, İngiltere), bir balon jaje içerisinde 1 litre distile suya 37,5 gram eklenip 121°C'de 15 dakika otoklavlanarak hazırlandı. El yakmayacak sıcaklığa (40-50°C'ye) düştüğünde steril plastik petrilere döküldü ve besiyeri donduktan sonra plakları ters çevirerek buzdolabında +4°C'de muhafaza edildi. Ekim yapmadan önce oda ısısında bir süre beklettikten sonra ekimler yapıldı.

Çukulata Agar: Toz halinde ticari olarak satılmakta olan Kanlı Agar (Oxoid, İngiltere) bir balon jaje içerisine 1 litre suya 40 gram olacak şekilde konuldu ve 121°C'de 15 dakika otoklavlandı. Otoklavdan çıkdıktan sonra besiyerinin sıcaklığı düşmeden % 5 oranında insan kanı (Tam kan) eklendi. Kanı ekler eklemez alev üzerinde çalkalayarak ısının etkisiyle eritrositlerin parçalanması ve sonuçta

besiyerinin renginin kahverengi olması sağlandı. Steril plastik petrilere dökülen besiyeri, katılaştıktan sonra buzdolabının +4°C bölmesinde muhafaza edildi. Ekim yapılmadan önce oda ısısında bir süre beklettikten sonra ekimleri yapıldı.

3.2.3. BOS örneklerinin boyalı incelemesi

3.2.3.1. Gram boyama yöntemi

Ekim ve boyamalar için ayrılan tüpteki BOS örnekleri 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek çöktürme işlemi uygulandı. Üst kısım atıldıktan sonra BOS kültürü yapıldı. Daha sonra gram boyama ve giemsa boyama için 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 beklendi. Sonra boya dökülüp lam distile su ile yıkandı.

4. Preparat üzerine lugol boyası döküp 1 dakika beklendi. Sonra boya dökülüp lam distile su ile yıkandı.

5. Preparat üzerine % 96'lık etil alkol konuldu. 30 saniye beklendi ve su ile yıkandı.

6. Daha sonra preparat üzerine sulu fuksin dökülerek 30 saniye beklendi ve su ile yıkandı.

7. Havada kurutularak 100'lük immersion objektifi ile incelendi. Gram pozitifler mor, gram negatifler pembe-kırmızı renkte görüldü (97-99).

3.2.3.2. Giemsa boyama yöntemi

1. Preparat havada kurutuldu.

2. Saf metil alkol ile 2-3 dakika tespit edildi.

3. Preparat saf su ile yıkandı.

4. Bir tüp içerisine preparat başına 3 ml hesabı ile saf su ve üzerine bu suyun her santimetreküpü için 1 damla hesabı ile giemsa boyası damlatıp iyice karışması sağlandı.

5. Distile su ile yıkanmış olan preparat üzerine bu karışım döküldü ve 30 dakika beklendi.

6. Daha sonra preparat tekrar distile su ile yıkandı ve havada kurutuldu. 100'lük immersion objektifini kullanarak preparat incelendi (98,99).

3.2.4. Pandy testi

BOS'da protein tayini kan-beyin engelinin geçirgenliğini saptamak için yapılır. Alınan BOS örneklerinde globülin artışını saptamak için yapılan bir testtir. Bir saat camı için yaklaşık 1 mL kadar Pandy ayıracı konuldu ve saat camı siyah bir zemin üzerine yerleştirildi. Saat camındaki pandy ayıracı üzerine 1 damla BOS damlatıldı. BOS damlatılmasıyla oluşan bulutlanma veya duman görünümü derecesine göre Pandy (-) den Pandy (+), (++), (+++) ve (++++) e kadar rapor edildi (86).

Pandy ayıracının hazırlanması:

8-10 g fenol kristali (Carla Erba Reaganti, Fransa) 100 ml distile suda eritildi. Meydana gelen eriyik süzüldü. Süzülen solüsyon etüvde kapalı (siyah poşetle) 24 saat bekletildi. Sonra buzdolabına alınan örnek buzdolabında 48 saat bekletildi. Daha sonra oda sıcaklığında bırakıldıktan sonra üst kısım kullanıldı. Pandy ayıracı berraktır ve koyu renkli şişede saklanır (86).

3.2.5. BOS PCR Yöntemi

Teknik üç ana adıma bölünmüştür: DNA ekstraksiyonu, spesifik oligo çiftiyle amplifikasyonu ve çoğaltılmış ürünlerin belirlenmesi.

3.2.5.1. DNA ekstraksiyonu

Laboratuvarımıza gelen BOS örneklerinden ikinci tüpte DNA izolasyonu yapıldı. İzolasyon işlemi için QIAamp DNA mini kiti (Qiagen,ABD) kullanıldı. Öncelikle işlem için gerekli olan kit içerisindeki reaktifler hazırlandı.

3.2.5.1.1. Reaktif hazırlama

Proteinase K hazırlama: Proteinase K şişesine 4,5 ml distile su eklendi ve vortekslenerek kullanıma hazır hale getirildi ve -20°C'de muhafaza edildi.

Wash Buffer hazırlama: Wash buffer 1 (AW1) için kit içinde hazır olarak bulunan Wash buffer 1 şişesine 25 ml etanol eklendi ve vortekslenerek kullanıma hazır hale getirildi. Wash buffer 2 (AW2) için kit içinde hazır olarak bulunan Wash

buffer 2 şişesine 30 ml etanol eklendi ve vortekslenerek kullanıma hazır hale getirildi.

3.2.5.1.2. 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 20 µl proteinaz K, 200 µl BOS örneği ve kit içerisinde hazır olarak bulunan 200 µl Lysis buffer (AL buffer) eklendi ve 15 saniye vortekslendi. Sonrasında 30 saniye santrifüj edildi.

3. Ependorflar 56°C'lik kuru ısı bloğuna konuldu ve 10 dakika beklendi. Sonrasında 30 saniye daha santrifüj edildi.

4. Daha sonra ependorfların kapakları teker teker açılarak karışımın üzerine 200 µl etanol eklendi ve 15 saniye vortekslendi. Sonrasında 15 saniye santrifüj edildi.

5. Hazırlanan karışım daha önceden hazırlamış olduğumuz içlerine filtreli kolon yerleştirilmiş olan 2 ml'lik kolleksiyon tüplerine aktarıldı.

6. Kolleksiyon tüplerine alınan örnekler 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.

7. Santrifüj edilen filtreler yeni kolleksiyon tüplerine aktarıldı ve üstlerine 500 µl AW1 solüsyonu eklendi.

8. Kolleksiyon tüpleri 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.

9. Santrifüj edilen filtreler yeni kolleksiyon tüplerine aktarıldı ve üstlerine 500 µl AW2 eklendi.

10. Kolleksiyon tüpleri 14000 rpm'de 3 dakika santrifüj edildi.

11. Santrifüj edilen filtreler yeni kolleksiyon tüplerine aktarıldı.

12.Kolleksiyon tüpleri 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.

14. Santrifüj sonrasında filtreler 1.5 ml'lik steril ependorf tüplere aktarılarak üstlerine 100 µl Elution buffer (AE) konuldu ve oda sıcaklığında 2 dakika beklendi.

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.

3.2.5.1.3. DNA amplifikasyonu ve strip test yöntemi

QIAamp DNA mini kiti (Qiagen, ABD) kullanılarak elde ettiğimiz ekstraksiyon örneklerinin amplifikasyonu için Vircell Microbiologists Speed-Oligo Bacterial Meningitis kiti (Vircell, İspanya) kullanıldı (100).

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 santrifüjlendikten sonra içerisine 100 µl Vircell Positive Control Reconstitution Solution eklenerek 10 saniye vortekslendi. 5000 rpm'de 5 saniye santrifüjledikten 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 mix A, B tüpüne mix B'den 15 µl dağıtıldı.

2. Hasta, negatif kontrol ve pozitif kontrollerden de bu misklerin üzerine 10 µl eklendi.

3. Daha önceden amplifikasyon protokolünü kaydetmiş olduğumuz thermocycler (Sensoquest, Almanya) içerisine tüpleri yerleştirerek çalışmaya başlandı. Thermocycler'a PCR tüpleri yerleştirildikn sonar aşağıdaki program ugulandı.

Tablo 7: Thermocycler protokolü (100).

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 bloğu 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 kapakları kapatılarak kuru ısı bloğunda 2 dakika bekletildi.

6. Thermal cyclerda amplifikasyon işlemi sonrasında PCR ürünleri hemen buz üzerine alındı.

7. Kuru ısı bloğunda 2 dakika süreyle bekletilen ependorf tüplerinin kapakları teker teker açılarak her hastanın mix A ve mix B amplifikasyon ürünlerinden 5'er µl pipetaj yapılarak tüplere eklendi.

8. Bu karışımın üstüne stripleri ok yönünde olacak şekilde tüplerin içerisine bırakıldı ve 5 dakika süreyle kuru ısı bloğunun üstünde bekletildi.

Şekil 11: Vircell BME Strip test (100).

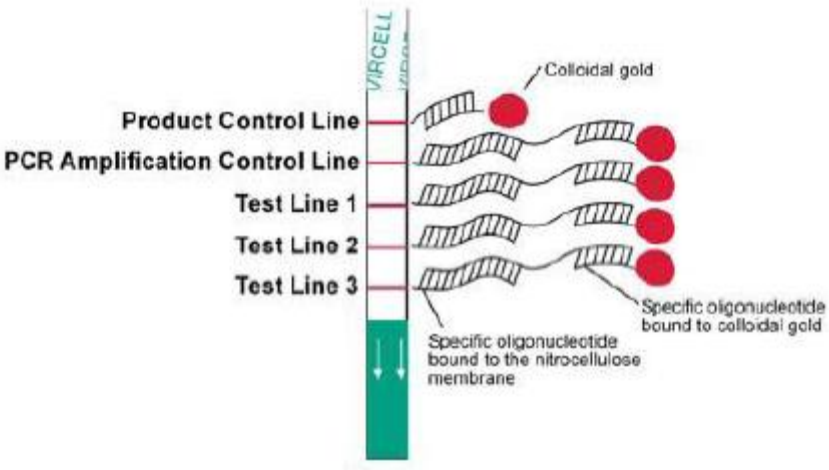
9. Sürenin sonunda stripleri çıkartarak hemen değerlendirmeye alındı.

Çalışmamızda kullandığımız Vircell Microbiologists Speed-Oligo Bacterial Meningitis kitinde *S. pneumoniae* belirlenmesi için *lyt*A genine, *H. influenzae* belirlenmesi için *bex*A genine ve *N. meningitidis* belirlenmesi için *ctr*A genine özgül bölgeler seçilmiştir. Hedef genleri için tamamlayıcı probları içeren ayrı şeritleri tek test stribine yerleştirerek bu üç bakterinin tespiti saplanmıştır.

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 (100).

İki defa amplifikasyon yapıldığında, amplifikasyon kontrol ve spesifik test amplicon denatüre olur ve stripte ilerlemesine olanak sağlar. PCR fragmanları, altın partiküllerinin kolloidal süspansiyonu ile birleştirilmiş spesifik oligonükleotidler ile reaksiyon verir. Sonra PCR ürünleri ve kolloidal altın kompleksi spesifik problara (Test çizgisi ve PCR amplifikasyon kontrol çizgisi) ulaşana kadar membrandan yukarı doğru ilerler (İkinci hibridizasyonun meydana geldiği yer). Altın probun tamamlayıcı oligonükleotidler ile hibridizasyonundan artan kısmın membran tarafından absorbe edilmesinden dolayı ürün kontrol çizgisi ortaya çıkar. Altın reaksiyonunun olduğu konumda kırmızı çizgiler görünür hale gelir.



Şekil 12: Vircell Strip Test bant görünümleri (100).

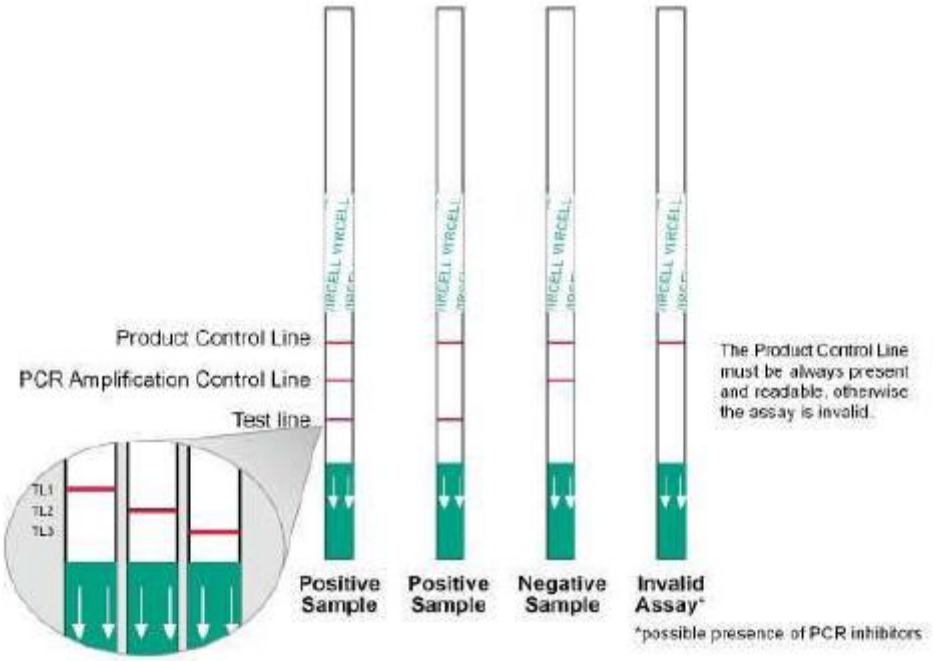
Test, 3 okuma alanı içerir:

1- Ürün kontrol çizgisi: Test doğru olarak çalışıldığında pozitif ve okunaklı olmalıdır. Bu çizgi kolloidal altının doğru olarak çalıştığını, prob uygulanabilirliği yeterli ve çalışma tamponu uygun bir şekilde aktığını gösterir (100).

2- 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 bu sonucu geçersiz kılmaz (100).

3-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 13) (100).



Şekil 13: Vircell Strip Test değerlendirme yöntemi (100).

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 dilüsyonları negatif örneklerde yapılmış ve kitin her reaksiyonunda DNA'nın 50 parçasına kadar belirleyebilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler Mikrosoft Exel programına girilerek kaydedildi. İstatistiksel analiz olarak ortalama değerler, Ki-Kare testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çıkan sonuçlarda $p<0,005$ ise anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde Aralık 2009-Nisan 2012 yılları arasında akut bakteriyel menenjit tanısı alıp takip ve tedavisi yapılan 57 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların 29'u (%50,9) kadın ve 28'i (%49,1) erkekti. 57 hastanın yaşları 16-79 arasında olup yaş ortalaması 32,92 (±16,1) olarak bulundu.

Çalışmaya alınan 57 hastanın meslekleri 17'si (%29,8) çiftçi, 20'si (%35,0) ev hanımı, 3'ü (%5,3) asker, 11'i (%19,3) öğrenci, 1'i (%1,8) gıda mühendisi, 1'i (%1,8) hastane çalışanı, 1'i (%1,8) emekli, 1'i (%1,8) müteahhit ve 2'si (%3,4) memur olarak saptandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 8'de özetlendi.

Tablo 8: Hastaların demografik özellikleri.

Demografik özellikleri	Vaka grubu N (Sayı)	Vaka grubu N (%)
Cinsiyet		
Kadın hastalar	29	50,9
Erkek hastalar	28	49,1
Meslek		
Çiftçi	17	29,8
Ev hanımı	20	35,0
Asker	3	5,3
Öğrenci	11	19,3
Gıda mühendisi	1	1,8
Hastane çalışanı	1	1,8
Emekli	1	1,8
Müteahhit	1	1,8
Memur	2	3,4

Hastaların ilk başvuru anındaki yakınmaları ateş, başağrısı, bulantı/kusma şeklindeydi. Çalışmaya alınan 57 hastanın hepsinde bu triad mevcuttu.

Çalışmaya alınan hastaların fizik muayenesinde vücut ısıları 37-39,8°C arasında olup ortalama 38,42°C (±0,70) olarak saptandı. Bu hastalarda ateş ≥38°C olarak kabul edildi. 57 hastanın 11'inde (%19,3) vücut ısısı <38°C saptanırken; 46'sında (%80,7) vücut ısısı≥38°C saptandı.

Çalışmaya alınan hastaların fizik muayenesinde nabız sayısı 80-144/dk arasında olup ortalama 106,94 (±13,6) olarak saptandı. Bu hastalarda kalp hızı büyük 90/dk ise taşikardi olarak kabul edildi. Buna göre yapılan fizik muayenede 51 hastada (%89,4) taşikardi saptandı.

Hastaların sistolik kan basınçları 90-140 mmHg arasında olup ortalama 108,94 (±13,04) mmHg olarak saptandı. Diastolik kan basınçları 50-90 mmHg arasında olup ortalama 69,82 (±10,2) mmHg olarak saptandı.

Hastalar bilinç değişiklikleri açısından bilinç açık, bilinç konfüze ve bilinç kapalı şeklinde ayrıldı. Hastaların 12'si (%21,1) bilinç açık, 25'i (%43,8) bilinç konfüze ve 20'si (%35,1) bilinç kapalı olarak saptandı.

Ense sertliği hastaların hepsinde (%100) pozitifti. Kernig belirtisi hastaların 15'inde (%26,3) ve Brudzinski belirtisi hastaların 21'inde (%36,8) pozitif olarak saptandı. Yapılan fizik muayenede döküntü 1 hastada (%1,8) saptandı. Hastaların başvuru fizik muayene bulguları Tablo 9'da özetlendi.

Tablo 9: Hastaların fizik muayene bulguları.

Fizik muayene bulguları	Vaka grubu N (Sayı)	Vaka grubu N (%)
Ateş		
<38 °C	11	19,3
≥38 °C	46	80,7
Nabız		
<90	6	10,6
≥90	51	89,4
Bilinç durumu		
Açık	12	21,1
Konfüze	25	43,8
Kapalı	20	35,1
Ense sertliği	57	100
Kernig belirtisi	15	26,3
Brudzinski belirtisi	21	36,8
Döküntü	1	1,8

Hastaların periferik kan lökosit değerleri 5.300-38.000/ mm³ arasında olup ortalama 17.200/ mm³ olarak saptandı. 10.000/ mm³ üzeri olanlar lökositoz olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan 57 hastanın 42'sinde (%73,6) lökositoz saptandı.

Hastaların hs-CRP değerleri 0,1-35,3 mg/dL arasında olup artalama 11,52 mg/dL olarak saptandı. Değeri 0,8 mg/dL'in üzerinde olanlarda hs-CRP değeri yüksek olarak kabul edildi. Buna göre 57 hastanın 50'sinde (%87,7) hs-CRP değeri yüksek olarak saptandı.

Hastaların ESR değerleri 4-99 mm/saat arasında değişmekte olup ESR değeri 15 mm/saat'in üzerinde olan hastalarda sedimantasyon değeri yüksek olarak kabul

edildi. Buna göre 57 hastanın 46'sında (%80,7) sedimantasyon yüksekliği saptandı. Hastaların laboratuvar parametreleri Tablo 10'da özetlendi.

Tablo 10: Hastaların laboratuvar parametreleri.

Labaratuvar parametreleri	**Vaka grubu N (Sayı)**	**Vaka grubu N (%)**
Lökositoz (>10.000/mm³)	42	73,6
hs-CRP (>0,8 mg/dL)	50	87,7
ESR (>15 mm/saat)	46	80,7

BOS basınçları LP yapılırken alınan BOS'un akış hızına göre subjektif olarak belirlendi. Buna göre BOS basıncı 57 hastanın 9'unda (%15,7) normal, 12'sinde (%21,1) hafif artmış ve kalan 36'sında (%63,2) artmış olarak saptandı.

Alınan 57 BOS örneğinin 17'si'nin (%29,9) görünümü berrak; 10 tanesinin (%17,5) görünümü hafif bulanık; 30 tanesinin (%52,6) ise görünümü bulanık idi.

Thoma lamında örneklerin 2'sinde (%3,5) hücre sayısı mililitrede 0-100/mm³ bulundu. 8'inde (%14,1) 101-500/mm³; 6'sında (%10,5) 501-1000/mm³ ve kalan 41'inde (% 71,9) >1001/mm³olarak bulundu.

Örneklerin hepsinde BOS glikoz/kan glikoz oranı < 2/3(< 0,67) olarak bulundu.

Alınan 57 örneğin 28'inde (%49,1) BOS protein değerleri çok yüksek olduğu için ölçülemedi. Kalan 29 (%50,9) örneğin hepsinde BOS mikrototal protein oranı > 45 mg/dL olarak saptandı. Ayrıca BOS'da bakılan pandy pozitiflikleri karşılaştırıldı. Buna göre 10 örnekte (%17,5) pandy (+), 9 örnekte (%15,9) pandy (++),10 örnekte (%17,5) pandy (+++) ve kalan 28 örnekte (%49,1) pandy (++++) olarak saptandı.

Giemsa boyama yapılan bu örneklerin hepsinde hakim hücre tipi PMNL olarak saptandı.

57 örneğin 6'sında (%10,5) yapılan gram boyamada gram pozitif diplokok saptanırken kalan 51 (%89,5) örnekte gram boyamada herhangi bir mikroorganizma görülmedi. Hastaların BOS bulguları Tablo 11'de özetlendi.

Tablo 11: Hastaların BOS bulguları.

BOS bulguları	Vaka grubu N (Sayı)	Vaka grubu N (%)
Basınç		
Normal	9	15,7
Hafif artmış	12	21,1
Artmış	36	63,2
Görünüm		
Berrak	17	29,9
Hafif bulanık	10	17,5
Bulanık	30	52,6
Hücre sayısı/ mm3		
0-100	2	3,5
101-500	8	14,1
501-1000	6	10,5
>1001	41	71,9
Hakim hücre tipi		
PMNL	57	100
MNL	0	100
Gram boyamada mikroorganizma görülmesi	6	10,5
BOS/kan glikozu<0,67	57	100
Pandy reaksiyonu		
(-)	0	0
(+)	10	17,5
(++)	9	15,9
(+++)	10	17,5
(++++)	28	49,1

Hastaların hepsine kranial MRG çekildi. 57 hastanın 20'sinde (%35) dural kontrastlanma, 3'ünde (%5,3) hidrosefali, 17'sinde (%29,8) kemik fraktürü+dural kontrastlanma, 5'inde (%8,8,) apse ve 7 'sinde(% 12,3) sinüzit saptandı. 5 (%8,8) hastanın çekilen kranial MRG'si normal idi.

Hastalara tedavi olarak 38'ine (%66,7) seftriakson, 1'ine (%1,8) meropenem, 8'ine (%14) seftriakson+vankomisin, 1'ine (%1,8)seftriakson+linezolid, 4'üne (%7) meropenem+vankomisin, 3'üne (%5,3) meropenem+linezolid, 2'sine (%3,4) seftriakson+ampisilin başlandı. Tedavi süresi 3-42 gün arasında değişmekle beraber ortalama 14,1(±4,8) gün olarak saptandı. (1 hasta ex olduğu için 3 gün, 1 hasta da intrakranial apse olduğu için 42 gün tedavi aldı.)

37 hastaya (64,9) antibiyotik tedavisine başlamadan önce steroid verilirken kalan 20 hastaya (%35,1) böyle bir uygulama yapılmadı.

Hastaların 24 tanesi (%42,1) gelmeden önce bir antibiyotik almışken, kalan 33 tanesi (%57,9) gelmeden önce herhangi bir antibiyotik kullanmamıştı.

Altta yatan hastalık açısından incelendiğinde 57 hastanın 43'ünde (%75,4) menenjit gelişimi açısından predispozan bir faktör saptandı. Bu hastaların 8'inde (%18,6) kafa travması, 5'inde (%11,7) immün yetmezlik durumu, 2'sinde (%4,7) öncesinde spinal anestezi öyküsü, 9'unda (%20,9) kronik otitis media (KOM), 1'inde (%2,4) kafa travması+KOM, 6'sında (%13,9) öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) geçirme öyküsü, 9 'unda kafa travması+rinore (%20,9) ve 3 hastada (%6,9) kafa travması+ÜSYE durumu mevcuttu. KOM öyküsü olan hastaların hepsine kontrastlı temporal BT çekildi ve hepsinde temporomastoidit saptandı. Öncesinde ÜSYE geçirme öyküsü olan 6 hastanın da çekilen kranial MRG'lerinde sinüzit saptandı.

Verilen tedavilere rağmen 57 hastanın 2'si (%3,5) ex oldu. Ex olmayan 55 hastanın 36'sında (%65,5) tedavi süresince komplikasyon gelişmedi. Kalan 19 hastanın 15'inde (%78,9) kranial, 4'ünde (%21,1) ektrakranial komplikasyon gelişti. Bu 15 hastanın 1'inde diyabetes insipitus, 1'inde serebral enfarkt+fasiyal paralizi, 3'ünde intrakranial apse, 7'sinde epilepsi, 2'sinde serebral enfarkt, 1'inde sinüs ven trombozu gelişti. Ekstrakranial komplikasyon gelişen 4 hastanın 1'inde derin ven trombozu, 3'ünde pnömoni gelişti. Hastaların sekel ve mortalite oranları Tablo 12'de özetlenmiştir.

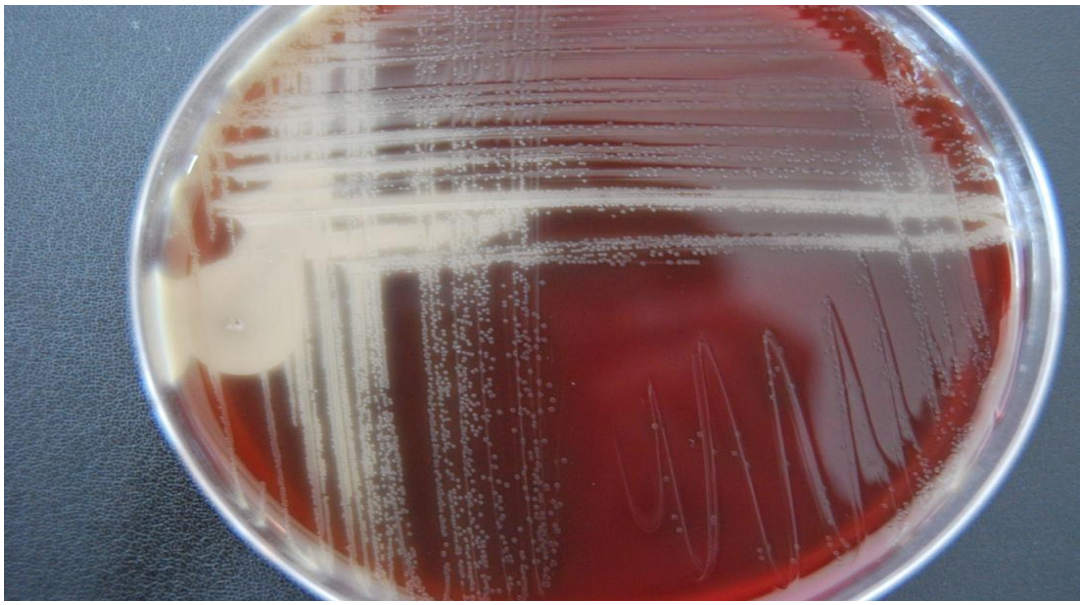
Tablo 12: Hastaların sekel ve mortalite oranları.

	Vaka grubu N (Sayı)	**Vaka grubu N (%)**
Mortalite	2	3,5
Sekel		
Negatif	36	65,5
Kranial	15	27,3
Ekstrakranial	4	7,2

Akut bakteriyel menenjit tanısı almış olan hastalarımızın 17'sinde (%29,8) rekürren menenjit gelişti. Hastaların atak sayısı 1-30 arasında değişmekle birlikte

ortalama 1,8 (±6,4) olarak saptandı. Hastalarda predispozan faktör olarak 6 hastada kafa travması (%35,3), 7 hastada (%41,2) kafa travması+rinore, 4 hastada (%23,5) kafa travması+ÜSYE saptandı. Hastaların hepsinde çekilen kontrastlı kranial MRG'de kemik defekti+dural kontrastlanma saptandı. Bu 17 hastaya çekilen sisternografilerin hepsinde de dura defekti ve buradan BOS kaçağı saptandı. Hastalara predispozan faktörleri göz önüne alınarak Beyin Cerrahisi ve Kulak Burun Boğaz kliniklerine tedavileri sonrasında sevk edilerek cerrahi müdahalede bulunuldu.

Bu çalışmada 57 hastanın BOS kültürlerinden 10 (%17,5) örnekte üreme saptanmış, kalan 47 (%82,5) örnekte üreme saptanmamıştır. Üreme olanların hepsinde *S. pneumoniae* üremiştir. Bu 10 örneğin hepsinde PCR pozitif olarak saptanmış olup, PCR'da da kültür ile aynı etken saptanmıştır. Alınan 57 BOS örneğinden 34 (% 59,6) örnekte PCR pozitifliği saptanmış olup kalan 23(%40,4) örnekte PCR negatif olarak saptanmıştır. PCR pozitif 34 örneklerin 33'ünde (%97,05) *S.pneumoniae* saptanmışken sadece 1 (%2,95) örnekte *N. meningitidis* saptandı. Daha önce de bahsedildiği gibi örneklerin 10 tanesinde hem PCR hem kültür pozitifken , BOS PCR sonucu pozitif olan 34 örneğin 24 (%70,5) tanesinde kültür negatif olarak saptadı. Bu 24 PCR pozitif örneğin 23 (95,8) tanesi *S. pneumoniae*, kalan 1 (%4,2) tanesi *N. meningitidis* pozitif olarak bulunmuştur. Örneklerin 23'ü kültür ve PCR negatif olarak bulundu. Kültürün pozitif, PCR'ın negatif olduğu örnek saptanmadı.



Resim 1: *S. pneumoniae*'nın kanlı agarda görünümü.

Resim 2: *S. pneumonia*'nın PCR'da pozitif görünümü.

Hastaların kültür ve PCR sonuçları Tablo 13'de özetlendi.

Tablo 13: Kültür ve PCR sonuçları.

	BOS kültürü	**BOS kültürü**	**BOS kültürü**	**BOS kültürü**
	Üreme yok N (%)	***S.pneumoniae*** **N (%)**	***N.meningitidis*** **N (%)**	***H.influenzae*** **N (%)**
BOS PCR negatif	23 (40,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PCR *S .pneumonae*	23 (40,4)	10 (17,4)	0 (0)	0 (0)
PCR *N. meningitidis*	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PCR *H. influenzae*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Yaptığımız çalışmada BOS PCR ve kültür pozitifliğine etki eden faktörleri de belirlemeye çalıştık. Bu nedenle; eş zamanlı kan kültürü pozitifliği, bilinç durumunun kötüleşmesi, kanda lökosit, hs-CRP ve ESR yüksekliği, BOS'da hücre sayısının artması, BOS Gram boyamada etken görülmesi, BOS pandy pozitifliğinin artması, hastaların gelmeden önce antibiyotik almış olması ve hastaların öncesinde menenjit atağı geçirmesinin BOS kültürü ve BOS PCR ile etken tespiti üzerine etkisini araştırdık.

BOS kültürü pozitif olan 10 hastanın 4'ünde (%40) ve BOS PCR pozitif olan 34 hastanın 4'ünde (%11,7) eş zamanlı alınan kan kültüründe üreme saptandı. Kan kültüründe BOS PCR ve BOS kültür ile aynı etken olan *S. pneumoniae* üredi.

İstatistiksel olarak eş zamanlı kan kültürü pozitifliğinin BOS kültür pozitifliğine etkisi anlamlı olarak bulunurken (p=0,001); BOS PCR pozitifliğine etkisi anlamsız olarak bulundu (p=0,140). Tüm bunlar Tablo 14 ve 15'de özetlendi.

Tablo 14: Kan kültürü pozitifliğinin BOS kültür pozitifliğine etkisi.

	BOS kültürü negatif N (%)	**BOS kültürü pozitif N (%)**	**Toplam N (%)**
Kan kültürü			
Üreme yok	47 (87,7)	6 (11,3)	53 (100)
Üreme var	0 (0)	4 (100)	4 (100)
Toplam	47 (82,5)	10 (17,5)	57 (100)

p=0,001

Tablo 15: Kan kültürü pozitifliğinin BOS PCR pozitifliğine etkisi.

	BOS PCR negatif N (%)	**BOS PCR pozitif N (%)**	**Toplam N (%)**
Kan kültürü			
Üreme yok	23 (43,4)	30 (56,6)	53 (100)
Üreme var	0 (0)	4 (100)	4 (100)
Toplam	23 (40,4)	34 (59,6)	57 (100)

p=0,140

BOS kültüründe üreme olan 10 hastanın 5'inde (%50) bilinç konfüze iken, kalan 5'inde (%50) bilinç kapalı idi. İstatistiksel olarak şuur durumunun kötüleşmesi ile kültür pozitifliği arasında anlamlı bir bağlantı kurulamadı (p=0,066).

BOS PCR pozitif olan 34 hastanın 4'ünde (%11,7) bilinç açık iken, 14'ünde (%41,1) bilinç konfüze, 16'sında (%47,2) bilinç kapalı olarak saptandı. İstatistiksel olarak bilinç durumunun kötüleşmesi ile BOS PCR pozitifliği arasında anlamlı bir bağlantı kuruldu (p=0,030). Bilinç durumu ile BOS kültür ve PCR pozitifliği arasındaki ilişki Tablo 16 ve 17'de gösterilmiştir.

Tablo 16: Bilinç durumunun BOS kültür pozitifliğine etkisi.

	BOS kültür negatif N (%)	**BOS kültür pozitif N (%)**	**Toplam N (%)**
Bilinç			
Açık	12 (100)	0 (0)	12 (100)
Konfüze	20 (80)	5 (20)	25 (100)
Kapalı	15 (75)	5 (25)	20 (100)
Toplam	47 (82,5)	10 (17,5)	57 (100)

p=0,066

Tablo 17: Bilinç durumunun BOS PCR pozitifliğine etkisi.

	BOS PCR negatif N (%)	**BOS PCR pozitif N (%)**	**Toplam N (%)**
Bilinç			
Açık	8 (66,6)	4 (33,3)	12 (100)
Konfüze	11 (44)	14 (56)	25 (100)
Kapalı	4 (20)	16 (80)	20 (100)
Toplam	23 (40,4)	34 (59,6)	57 (100)

p=0,030

BOS kültürü negatif olan 47 hastada ortalama kan lökosit değeri 16,98 (±8,07)/mm³ iken; BOS kültürü pozitif olan 10 hastada bu değer ortalama 18,60 (±4,29)/mm³ olarak saptandı. BOS kültürü negatif ve pozitif gruplar arasında yapılan tek değişkenli analize göre BOS kültür pozitif hasta gurubunda lökosit değerlerinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,401).

BOS kültür negatif olan 47 hastada ortalama hs-CRP değeri 9,62 (±7,41) mg/dL iken; BOS kültür pozitif olan 10 hastada bu değer ortalama 20,42 (±7,23) mg/dL olarak saptandı. BOS kültür negatif ve pozitif gruplar arasında yapılan tek değişkenli analize göre BOS kültür pozitif hasta gurubunda hs-CRP değerlerinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001).

BOS kültür negatif olan 47 hastada ortalama ESR değeri 41,06 (±28,63) mm/saat iken; BOS kültür pozitif olan 10 hastada bu değer ortalama 32,90 (±17,18) mm/saat olarak saptandı. BOS kültür negatif ve pozitif gruplar arasında yapılan tek değişkenli analize göre BOS kültür pozitif hasta gurubunda ESR değerlerinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,713). Tüm bunlar Tablo 18'de özetlendi.

Tablo 18: Lökosit, hs-CRP ve ESR yüksekliğinin BOS kültür pozitifliğine etkisi.

BOS kültür	Vaka grubu N (Sayı)		Ortalama değer	p
Negatif Pozitif	47 10	Lökosit	16,98 (±8,07) 18,60 (±4,29)	0,401
Negatif Pozitif	47 10	hs-CRP	9,62 (±7,41) 20,42 (±7,23)	**0,001**
Negatif Pozitif	47 10	ESR	41,06 (±28,63) 32,90 (±17,18)	0,713

BOS PCR negatif olan 23 hastada ortalama lökosit değeri 12,40 (±5,33)/mm³ iken; BOS PCR pozitif olan 34 hastada bu değer ortalama 20,55 (±7,05)/mm³ olarak saptandı. BOS PCR negatif ve pozitif gruplar arasında yapılan tek değişkenli analize göre BOS PCR pozitif hasta gurubunda lökosit değerlerinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

BOS PCR negatif olan 23 hastada ortalama hs-CRP değeri 6,64 (±7,56) mg/dL iken; BOS PCR pozitif olan 34 hastada bu değer ortalama 14,82 (±7,35) mg/dL olarak saptandı. BOS PCR negatif ve pozitif gruplar arasında yapılan tek değişkenli analize göre BOS PCR pozitif hasta gurubunda hs-CRP değerlerinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

BOS PCR negatif olan 23 hastada ortalama ESR değeri 32,73 (±28,86) mm/saat iken; BOS PCR pozitif olan 34 hastada bu değer ortalama 44,29 (±25,08) mm/saat olarak saptandı. BOS PCR negatif ve pozitif gruplar arasında yapılan tek değişkenli analize göre BOS PCR pozitif hasta gurubunda ESR değerlerinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,114$). Tüm bunlar Tablo 19'da özetlendi.

Tablo 19: Lökosit, hs-CRP ve ESR yüksekliğinin BOS PCR pozitifliğine etkisi.

BOS PCR	Vaka grubu N (Sayı)		Ortalama değer	p
Negatif Pozitif	23 34	Lökosit	12,40 (±5,33) 20,55 (±7,05)	**<0,001**
Negatif Pozitif	23 34	hs-CRP	6,64 (±7,56) 14,82 (±7,35)	**<0,001**
Negatif Pozitif	23 34	ESR	32,73 (±28,86) 44,29 (±25,08)	0,114

BOS kültürü pozitif olan 10 hastanın BOS örneğinin hepsinde hücre sayısı > 1001/mm³ olarak saptandı. BOS PCR pozitif olan 34 hastanın BOS örneğinin 2 (%5,9) tanesinde hücre sayısı 101-500/mm³ olarak; 1 (%2,9) tanesinde 501-1000/mm³; 31 (%91,2) tanesinde > 1001/mm³ olarak saptandı. İstatistiksel olarak BOS hücre sayısının yüksek olmasının kültür pozitifliğine etkisi anlamlı olarak bulunurken (p<0,001); BOS hücre sayısının yüksek olmasının BOS PCR pozitifliğine etkisi anlamsız olarak bulundu (p=0,060). Tüm bunlar tablo 20 ve 21'de özetlendi.

Tablo 20: BOS hücre sayısının BOS kültür pozitifliğine etkisi.

	BOS kültürü negatif N (%)	**BOS kültürü pozitif N (%)**	**Toplam N (%)**
Hücre sayısı/ mm³			
0-100	2 (100)	0 (0)	2 (100)
101-500	8 (100)	0 (0)	8 (100)
501-1000	6 (100)	0 (0)	6 (100)
>1001	31 (75,6)	10 (24,4)	41 (100)
Toplam	47 (82,5)	10 (17,5)	57 (100)

p<0,001

Tablo 21: BOS hücre sayısının BOS PCR pozitifliğine etkisi.

	BOS PCR negatif N (%)	**BOS PCR pozitif N (%)**	**Toplam N (%)**
Hücre sayısı/ mm3			
0-100	2 (100)	0 (0)	2 (100)
101-500	6 (75)	2 (25)	8 (100)
501-1000	5 (83,3)	1 (16,7)	6 (100)
>1001	10 (24,4)	31 (75,6)	41 (100)
Toplam	23 (40,4)	34 (59,6)	57 (100)

p=0,060

Gram boyama yapılan 57 örneğin 6 (%10,5) tanesinde gram pozitif diplokok görüldü. Bu 6 örneğin 4'ünde (%66,6) hem hem PCR de kültür pozitif iken; kalan 2' sinde (%33,4) sadece PCR pozitif olarak saptandı. Buna göre istatistiksel olarak gram boyamada mikroorganizmanın görülmesi ile kültür pozitifliği arasında anlamlı bir bağlantı kurulmuşken (p=0,007); gram boyamada mikroorganizmanın görülmesi ile PCR pozitifliğinin arasında anlamlı bir bağlantı kurulamadı (p=0,071).Gram boyamada mikroorganizma görülmesinin BOS kültür ve PCR pozitifliğine etkisi tablo 21 ve 22'de özetlenmiştir.

Tablo 22: Gram boyamada mikroorganizma görülmesinin BOS kültür pozitifliğine etkisi.

	BOS kültürü negatif N (%)	**BOS kültürü pozitif N (%)**	**Toplam N (%)**
Gram boyamada			
m.o. görülmedi	45 (88,2)	6 (11,8)	51 (100)
m.o. görüldü.	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (100)
Toplam	47 (82,5)	10 (17,5)	57 (100)

p=0,007

Tablo 23: Gram boyamada mikroorganizma görülmesinin BOS PCR pozitifliğine etkisi.

	BOS PCR negatif N (%)	**BOS PCR pozitif N (%)**	**Toplam N (%)**
Gam boyamada			
m.o. görülmedi	23 (45,1)	28 (54,9)	51 (100)
m.o. görüldü.	0 (0)	6 (100)	6 (100)
Toplam	23 (40,4)	34 (59,6)	57 (100)

p=0,071

Kültürde üreme olan 10 hastanın 2'sinde pandy (+++) ve 8'inde pandy (++++) olarak saptandı. İstatistiksel olarak alınan BOS'da pandy pozitifliğinin artması ile kültürde üreme arasında anlamlı bir bağlantı bulundu (p=0,024). PCR pozitif olan 34 hastanın 1'inde pandy(+), 3'ünde pandy(++), 4'ünde pandy (+++) ve kalan 26'sında pandy (++++) bulundu. İstatistiksel olarak BOS'da pandy pozitifliğinin artması ile PCR pozitifliği arasında anlamlı bir bağlantı bulundu (p=<0,001). Pandy pozitifliğinin BOS kültür ve PCR pozitifliğine etkisi tablo 23 ve 24'de özetlendi.

Tablo 24: Pandy pozitifliğinin BOS kültür pozitifliğine etkisi.

	BOS kültürü negatif N (%)	**BOS kültürü pozitif N (%)**	**Toplam N (%)**
Pandy (+)	10 (100)	0 (0)	10 (100)
Pandy (++)	9 (100)	0 (0)	9 (100)
Pandy (+++)	8 (80)	2 (20)	10 (100)
Pandy (++++)	20 (71,4)	8 (28,6)	28 (100)
Toplam	47 (82,5)	10 (17,5)	57 (100)

p=0,024

Tablo 25: Pandy pozitifliğinin BOS PCR pozitifliğine etkisi.

	BOS PCR negatif N (%)	**BOS PCR pozitif N (%)**	**Toplam N (%)**
Pandy (+)	9 (90)	1 (10)	10 (100)
Pandy (++)	6 (66,7)	3 (33,3)	9 (100)
Pandy (+++)	6 (60)	4 (40)	10 (100)
Pandy (++++)	2 (7,1)	26 (92,9)	28 (100)
Toplam	23 (40,4)	34 (59,6)	57 (100)

p<0,001

BOS kültüründe üreme olmayan 47 hastanın 22'sinde (%46,8) hastalığın hemen öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. İstatistiksel olarak hastalık öncesi antibiyotik kullanımı ile kültürde üreme arasında anlamlı bir bağlantı bulunamadı (p=0,166). BOS PCR negatif olan 23 hastanın 9'unda (%39,1) hastalığın hemen öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. İstatistiksel olarak hastalık öncesi antibiyotik kullanımı ile BOS PCR pozitifliği arasında anlamlı bir bağlantı bulunamadı (p=0,0788). Hastaların hastaneye başvurmadan önce antibiyotik kullanımının BOS kültür ve PCR pozitifliğine etkisi Tablo 25 ve 26'da özetlendi.

Tablo 26: Öncesinde antibiyotik kullnımının BOS kültür pozitifliğine etkisi.

Parametreler	**BOS kültür negatif N (%)**	**BOS kültür pozitif N (%)**	**Toplam N (%)**
Öncesinde antibiyotik			
Almadı	25 (75,8)	8 (24,2)	33 (100)
Aldı	22 (91,7)	2 (8,3)	24 (100)
Toplam	47 (82,5)	10 (17,5)	57 (100)

p=0,166

Tablo 27: Öncesinde antibiyotik kullnımının BOS PCR pozitifliğine etkisi.

Parametreler	**BOS PCR negatif N (%)**	**BOS PCR pozitif N (%)**	**Toplam N (%)**
Öncesinde antibiyotik			
Almadı	14 (42,4)	19 (57,6)	33 (100)
Aldı	9 (37,5)	15 (62,5)	24 (100)
Toplam	23 (40,4)	34 (59,6)	57 ((100)

p=0,0788

Kültür pozitif olan 10 hastanın 6'sında (%60) öncesinde menenjit atağı geçirme öyküsü mevcuttu. PCR pozitif olan 34 hastanın 14 ünde (%41,1) öncesinde menenjit atağı geçirme öyküsü mevcuttu. Öncesinde menenjit atağı geçirme öyküsünün kültür pozitifliğine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken (p=0,051); öncesinde menenjit atağı geçirme öyküsünün PCR pozitifliğine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,023). Bütün bunlar Tablo 27 ve 28'de özetlendi.

Tablo 28: Öncesinde menenjit atağı geçirme öyküsünün BOS kültür pozitifliğine etkisi.

	BOS kültür negatif N (%)	**BOS kültür pozitif N (%)**	**Toplam N (%)**
Öncesinde menenjit geçirme öyküsü			
Var	36 (90)	4 (10)	40 (100)
Yok	11 (64,7)	6 (35,3)	17 (100)
Toplam	47 (82,5)	10 (17,5)	57 (100)

p=0,051

Tablo 29: Öncesinde menenjit atağı geçirme öyküsünün BOS PCR pozifliğine etkisi.

	BOS PCR negatif N (%)	**BOS PCR pozitif N (%)**	**Toplam N (%)**
Öncesinde menenjit geçirme öyküsü			
Var	20 (50)	20 (50)	40 (100)
Yok	3 (17,6)	14 (82,4)	17 (100)
Toplam	23 (40,4)	34 (59,6)	57 (100)

p=0,023

5. TARTIŞMA

Bakteriyel menenjitler; santral sinir sisteminin çeşitli bakteriyel ajanlarla meydana gelen ve meninkslerin enflamasyonu ile karakterize, hayati risk taşıyan bir enfeksiyonudur (74).

Tanı ve tedavideki kısa süreli gecikmeler bile, tedavi başarısızlığı, sekel ve mortalite oranının artmasına yol açar (90). Bu nedenle bu hastalığın hızlı bir şekilde tanınması, en azından klinik şüphe duyulan hastalara laboratuvar olarak da menenjit tanısının konması ve erken tedaviye başlanması morbiditeyi azaltmak açısından çok önemlidir (54).

Çok çeşitli bakteriyel etkenler menenjite neden olabilmektedir. Çeşitli yaş gruplarında etkenlerin de değiştiği gözlenir. Erişkinlerde görülen akut bakteriyel menenjit olgularının, %80–85 kadarından *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* sorumlu olmasına karşın; belli yaşlarda ve bazı durumlarda etkenlerin görülme sıklığı değişir. Etken profilindeki değişiklikler aynı zamanda hastalığın şiddeti ile de ilgilidir. (2).

Çalışmamıza alınan hastaların 29'u (%50,9) kadın ve 28'i (%49,1) erkek olarak bulundu. Benzer çalışmalarda kadın erkek oranları sırasıyla; Sünbül ve ark. (126) %64,4 erkek, %35,6 kadın; Çelik ve ark. (127) %57,3 erkek, %42,7 kadın; Yamazhan ve ark. (128) %71,3 erkek, %28,7 kadın; Pişkin ve ark. (129) %55,6 erkek, %44,4 kadın; Alp ve ark. (130) %68,7 erkek, %31,3 kadın; Taşkesen ve ark. (131), % 69,8 erkek, %30,2 kadın; Altunay ve ark. (132) %96 erkek, % 4 kadın; Erdağ ve ark. (133) %61 erkek, % 39 kadın; yurt dışı kaynaklarından Cho ve ark. (134) %58 erkek, % 42 kadın; Silva ve ark. (135) %63,7 erkek, % 35.7 kadın; Abdulrab A. ve ark. (136) %59,5 erkek, % 40.5 kadın; Thigpen ve ark. (137) %50,9 erkek, %49,1 kadın olarak bulmuşlardır. Yukarıdaki çalışmaların çoğunda erkek hasta sayıları oransal olarak kadınlardan daha fazla olmasına rağmen bizim çalışmamızda erkek kadın oranı birbirine yakın bulundu.

Türkiye'de yapılmış olan yayınlarda akut bakteriyel menenjitlerde yaş ortalaması 36,9 ile 41,4 arasında bildirilmiştir (126-130,138). Yabancı kaynaklarda yaş ortalaması 50 olarak bulunmuştur (89,116,139-142). Çalışmamızda akut 79 arasında değişmekteydi.

Menenjitlerde kliniğe başvuru yakınmaları genel olarak ateş, baş ağrısı, bulantı-kusma, bilinç değişikliği ve meningeal irritasyon bulguları şeklindedir (2). Çalışmamızda da hastalarda %80,7 ateş, %100 ense sertliği ve %78,9 bilinç değişikliği saptandı. Durand ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada %95 hastada ateş, %88 hastada ense sertliği, %78 hastada bilinç değişikliği saptandı (140).Yurtdışından yapılan benzer çalışmalarda %77-85 ateş, %83-94 ense sertliği, %79-94 baş ağrısı, %83 bilinç değişikliği, %14-16 koma saptandı (4,94,143).

Akut menenjitlerde klasik triad olan ateş, ense sertliği ve bilinç değişikliği 37 (%64,9) hastada mevcuttu. Klasik triadı Attia ve ark. %99, Van de Beek ve ark. %44, Weisfelt ve ark. %59, Hussein ve ark. %66, Choi ve ark. %44 oranında saptamışlardır (10,91,116,141,144).

Çalışmamızda 1 (%1,8) hastada peteşial dökünütü saptanmış olup bu hastadan alınan BOS örneğinde PCR ile *N. meningitidis* saptanmıştır. Meningokok menenjitli hastalarda Van de Beek ve ark. %75-92 oranında, Durand ve ark. %11-26 oranında, makülopapüler rash saptamışlardır (94,140). Heckenber ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise meningokok menenjitli hastaların %64 ünde rash, %91 inde peteşi saptanmıştır (145). Yani meningokoksik menenjitte hastalarda tipik olarak peteşial döküntüler görülmekle birlikte, papülomaküler rash da görülebilmektedir (140).

Hastaları laboratuvar bulguları açısından incelediğimizde, akut bakteriyel menenjitlerde %73,6 lökositoz; %80,7 ESR artışı ve %87,7 CRP yüksekliği saptandı. Benzer şekilde Sümbül ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada da akut bakteriyel menenjitli hastaların %76,7'sinde lökositoz, %82,1'sinde ESR saptanmıştır (126).

Akut bakteriyel menenjitlerde BOS'da basınç artışı, genellikle yüksek düzeyde hücre artışı, PMNL hakimiyeti, protein seviyesinin yükselmesi ve BOS glikoz seviyesinin eş zamanlı kan glikozuna oranının <2/3 olması beklenir (2). Bu amaçla; BOS örneklerinin mikroskopik incelemesi ve hücre sayımı, 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 etyolojiye bağlı olabileceği yönünde bilimsel bir ön görüde bulunulmasını sağlayarak; olası etken saptanana dek, klinisyene erken tedaviyi yönlendirmesi açısından yardımcı olmaktadır.

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 (2,13).

BOS normalde berrak görünümdedir. Mililitrede 200'den fazla lökosit, mililitrede 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 (73).

Hastalarımızın BOS bulgularını incelediğimizde; %15,7'inde BOS basıncı normal, %21,1'inde BOS basıncı hafif artmış ve kalan %63,2'sinde BOS basıncı artmış olarak saptandı. Weisfelt ve ark. akut bakteriyel menenjitli hastaların %75'inde; Çelik ve ark. %81,4'ünde BOS basıncını yüksek saptamıştır (116,127).

Çalışmamızda akut bakteriyel menenjit tanısı alan hastalarımızın BOS'u %29,8 berrak; %17,5 hafif bulanık; %52,6 bulanık görünümde idi. BOS görünümü açısından incelediğimizde; Sümbül ve ark.'nın araştırmasında akut bakteriyel menenjitlerde %19 berrak, %14 hafif bulanık ve %67 bulanık görünüm; Çelik ve ark.'nın araştırmasında %21.3 berrak, %8 hafif bulanık ve %70,7 bulanık görünüm, Hussein ve ark.'nın araştırmasında vakaların %87'sinde bulanık görünüm saptanmıştır (126,127,141).

Çalışmamızda BOS'daki hücre sayısı 0-100/mm³, 101-500/mm³, 501-1000/mm³ ve >1001/mm³ şeklinde sınıflandı. Örneklerin %3,5 'unda hücre sayısı 0-100/mm³ arasında %14,1'inde 101-500/mm³ arasında; %10,5'unda 501-1000/mm³ arasında ve kalan % 71,9'unda >1001/mm³ olarak bulundu. Durand ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hastaların %87 sinde hücre sayısı >100/mm³ olarak bulunmuştur (140).

Çalışmamızdaki örneklerin hepsinde BOS glikoz/kan glikoz oranı < 2/3(< 0,67) ve protein seviyeleri >45 mg/dL olarak bulndu. BOS'daki hücre tipi değerlendirildiğinde örneklerin hepsinde PMNL hakimiyeti vardı. BOS'daki hücre sayısı, hücre tipi, glikoz ve protein seviyeleri ile ilgili bulgularımız ülkemizde ve

yurtdışında yapılmış olan çalışmalarla benzer bulunmuştur (91,116,126-130,138-141,146-148).

Çalışmamızda Gram boyama ile % 10,5 örnekte mikroorganizma tespit edilmiştir. Benzer çalışmalarda oldukça farklı oranların saptandığı gözlenmiştir. De Gans ve ark. %74, Aronin ve ark.%64, Failace ve ark. % 63,3 ,Chakrabarti ve ark. %6,7 olarak bulmuşlardır (4,143,149,150). Bu farklı oranlar, 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.

Çalışmamızda hastalara çekilen kranial MRG'lerde hastaların %35'inde dural kontrastlanma, %5,3'ünde hidrosefali, %29,8'inde kemik fraktürü+dural kontrastlanma, %8,8'inde apse, ve % 12,3'ünde sinüzit saptandı. %8,8 hastanın çekilen kranial MRG'sinde patolojik bir bulguya saptanmadı. Lebel ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hastalara çekilen kranial MRG'lerde %12 anormal bir bulgu saptamışken kalan %88 kranial MRG normal olarak saptanmıştır (176). Punar ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 33 hastanın %55'inde çekilen kranial BT'de anormal bulgu saptanmıştır (151).

Akut bakteriyel menenjitlerde mortalite oranının düşürülebilmesi için en kısa sürede ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır. Ampirik antibiyoterapi seçimi yapılırken hastanın yaşı, altta yatan hastalık varlığı, antibiyotiğin BOS'a geçiş oranı, beklenen patojenler ve lokal antibiyotik direnç paterni göz önüne alınmalıdır. Erişkinlerde akut bakteriyel menenjitlere en sık neden olan mikroorganizmalar *S. pneumoniae* ve *N. meningitidis* ve *H. influenzae*'dır. Bu nedenle ampirik antibiyoterapide penisilinler ve üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilmektedir (2). Kliniğimizde akut bakteriyel menenjitlerde ampirik tedavi olarak sıklıkla seftriakson kullanılmıştır ve komplikasyon gelişmemesi ve tedaviye yanıt alınması durumunda da tedaviye devam edilmiştir.

Menenjitlerde bakterisidal antibiyoterapi öncesinde adjuvan olarak kullanılan deksametazonun antienflamatuar etkisiyle; lökositlerden proenflamatuar sitokin salınımını ve sonucunda serebral ödemi, artmış kafa içi basıncını, serebral kan akım bozulmasını, serebral vaskülit ve nöronal hasar gelişmesini ve morbidite ve mortalitenin artmasını engellemek amaçlanmaktadır. Bu nedenle de antibiyotik

verilmesinden hemen önce uygulanmalıdır (4,91,92,151). Çalışmamızda hastaların %64,9'una antibiyoterapi yanında adjuvan olarak 3 gün süreyle deksametazon tedavisi uygulandı. Van de Beek ve ark.'nın 2004 yılında 623 akut bakteriyel menenjit hastasını kapsayan çalışmasında steroid kullanımının özellikle pnömokok menenjitinde mortalite ve sekel oranını azalttığını bulunmuştur ve herhangi bir kontrendikasyon yoksa toplumdan gelen ve akut bakteriyel menenjitten şüphelenilen vakalarda antibiyotik dozundan hemen önce steroid kullanılmasını önermektedirler (91). Sexton ve ark. 2012 yılında çoğunun meningokok menenjit hastası olduğu 301 hasta ile yaptıkları bir çalışmada; antibiyotik tedavisi öncesi hastalara deksametazon verilmesinin mortaliteyi %14-34, komplikasyonları %26-52 oranında azalttığını bulmuşlardır (152). Tunkel ve ark.'nın pnömokok menenjitinde vankomisin ve seftriakson tedavisini karşılaştırdıkları bir çalışmada; vankomisin tedavisi öncesinde hastalara 4 gün 0,15 mg/kg 6 saatte bir deksametazon verilmesinin vankomisin MIC değerinin azalttığı ve vankomisinin plazma konsantrasyonunu arttırdığını saptamışlardır (120). Yine benzer çalışmalarda pnömokok menenjitinde deksametazon kullanımının nörolojik komplikasyonları azalttığı saptanmıştır (4,10,94,153).

Akut menenjitlerin gelişiminde hazırlayıcı birtakım faktörlerin olmasının, hastalık gelişimini kolaylaştırdığı bilinmektedir. Yapılan çaışmalarda, akut bakteriyel menenjit gelişmesinde sinüzit, otit, kafa travması, kranial operasyon öyküsü, alkolizm, orak hücreli anemi, aspleni gibi faktörlerin varlığının sorumlu olabileceği gösterilmiştir. Özellikle pnömokoksik menenjitlerde %45-70 oranında altta yatan faktör varlığı bildirilmiştir (2). Akut bakteriyel menenjitte Sünbül ve ark. %27, Yamazhan ve ark. %44,7, Alp ve ark. %31,3 oranında predispozan faktör varlığı bulmuşlardır (126,129,130). Yurtdışından Weisfelt ve ark. %70 oranında risk faktörü saptamışlardır (116). Van de Beek ve ark.'nın yaptıkları çalışmada hastalarda predispozan faktörlerden %25 otit veya sinüzit, %12 pnömoni ve %16 immunsuprese durum saptanmıştır (94). Yapılan çalışmalarla uyumlu olarak; bizim çalışmamızda pnömokoksik menenjit vakalarımızın %75,4'ünde hazırlayıcı bir faktör mevcuttu.

Menenjitlerde antibiyotikler mikroorganizmaların eradikasyonunda başarılı olmalarına rağmen halen önemli komplikasyonlar da oluşmaktadır. En uygun antibiyoterapi uygulandığında bile komplikasyon ve mortalite oranı yüksek

bulunmaktadır. Çalışmamızda akut bakteriyel menenjitli hastalarımızın on dokuzunda (%34,5) komplikasyon gelişti. Yapılan çalışmalarda akut bakteriyel menenjitlerde De Gans ve ark. %12, Van de Beek ve ark. %34, Sünbül ve ark. %8,2, Pişkin ve ark. %41, Çelik ve ark. %15, Yamazhan ve ark. %12, Alp ve ark. %5.9, Aronin ve ark. %9, Blazer ve ark. %54 oranında komplikasyon geliştiğini bildirmişlerdir (4,94,126-130,143,154). Van de Beek ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada pnömokok menenjitinde komplikasyon gelişme oranının diğer etkenlerin sorumlu olduğu bakteriyel menenjitlerden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (91).

Menenjitlerde ölüm oranında, antibiyotik alanındaki gelişmelere paralel olarak son yıllarda azalma görülmüştür; ancak yine de önemini korumaktadır. Mortalite oranının düşürülmesinde erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Çalışmamızda toplam 57 hastanın 2'si (%3,5) kaybedildi. Ex olan 2 hastanın birinde BOS PCR ile *S. pneumoniae* saptanmışır. Türkiye'de yapılmış olan çalışmalarda akut bakteriyel menenjitlerde mortalite oranları %10-30 oranında bulunmuştur (126-128,130,138). Yurtdışından Thigpen ve ark. %14,8, Van de Beek ve ark. %21, Weisfelt ve ark. %30, Hussein ve ark. %18 mortalite bildirmişlerdir (8,91,119,141). Bu çalışmalarla karşılaştırıldığında kliniğimizde izlenen akut bakteriyel menenjitlerde de mortalite oranları düşük bulunmuştur.

Rekürren menenjit oluşumu için birçok neden sıralanmasına rağmen en sık görüleni posttravmatik BOS fistülleridir. Kafa travması sonucunda bazen otore veya rinoreye neden olan fistül gelişimi de görülebilir. Rekürren menenjitlerden sorumlu olan etkenler genellikle üst solunum yolunda bulunan bakterilerdir. Bunlar görülme sıklığına göre *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae*.dir (2,155). Çalışmamızda hastalarımızın 17'sinde (%29,8) rekürren menenjit gelişti. Hastaların atak sayısı 1-30 arasında değişmekle birlikte ortalama 1,8 (±6,4) olarak saptandı. Hastalarda predispozan faktör olarak 6 hastada kafa travması (%35,3), 7 hastada (%41,2) kafa travması+rinore, 4 hastada (%23,5) kafa travması+ÜSYE saptandı. Yapılan kranial görüntülemeler sonucunda bu 17 hastanın hepsinde kemik defekti ve buna bağlı BOS kaçağı saptandı. Kliniğimizde takip ettiğimiz 17 rekürren menenjit hastamızın 6'sında BOS kültür ve PCR'da *S. pneumoniae* saptanmışken; 8 hastada sadece PCR'da *S. pneumoniae* saptandı. Durand ve ark. yaptığı bir çalışmada %6,2 oranında rekürren menenjit saptamışlardır (140). Moore ve ark.'nın yaptığı bir

çalışmada ise rekürren menenjitlerde predispozan faktörlerden; öncesinde ÜSYE geçirme, kulak enfeksiyonu geçirme, intravenöz ilaç kullanımı, kafa travması öyküsü ve rinore öyküsü saptanmıştır (159). Örmen ve ark. yaptıkları bir çalışmada 17 rekürren menenjitli hastanın %65'inde predispozan bir faktör saptamışlardır. Bu hastaların 4'ünde *S. pneumoniae*, 1'inde koagülaz negatif stafilokok ürediğini bildirmişlerdir (160). Ayaz ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise 12 rekürren menenjitli hastanın %66,8'inde predispozan bir faktör saptanmıştır. Hastalarda predispozan faktör olarak kafa travması, KOM ve mastoidit ve etken olarak da *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *Proteus mirabilis* ürediği saptanmıştır (158).

Kültür; bakteriyel menenjitin özgün tanısında altın standarttır. Bununla birlikte kullanımını kısıtlayan çeşitli faktörler vardır. Bu faktörlerin başında etkenin BOS'da az sayıda olması, BOS örneğinin fazla alınamaması ve az sayıdaki etkenin de ekim yapılana dek zarar görmesi gelmektedir. Ayrıca tüm etkenleri izole etmek için gerekli standart koşulların her laboratuvarda sağlanamaması da diğer bir handikaptır. Bu nedenle birçok laboratuvar tanı amacıyla moleküler yöntemlere yönelmektedir. Aynı zamanda 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.

Çalışmamızda kültür ile %17,5 oranında etken saptanmıştır. Üreme olanların hepsinde *S. pneumoniae* üremiştir. De Gans ve ark. %78, Meyer ve ark. %82, Van de Beek ve ark. %66, Sünbül ve ark. %48, Çelik ve ark. % 82,7, Pişkin ve ark. % 17.3, Yamazhan ve ark. %43,6, Alp ve ark. %25,4 ,Taşkesen ve ark. %5,5, Silva ve ark. %28, Abdulrab ve ark. % 52,7, Durand ve ark. %71, Hussein ve ark. %64, Aronin ve ark. %77, Chakrabarti ve ark. %19,8, Güçlü ve ark. %8,3, Sümer ve ark. %31,5, Zimba ve ark. %13,8, Welinder ve ark. %52,7, Chiba ve ark. %48,2, Papavasileiou ve ark. %21,4, Saha ve ark. %71,3, Srinivason ve ark. %16,1, Sarookhani ve ark. %36 oranında bakteriyel menenjit etkenlerini kültür ile saptadıklarını bildirmişlerdir (4,89,91,126-131,135,136,140,141,143,150,161-169).

Üreyen etkenlere bakacak olursak; Van de Beek ve ark. %51 *S. pneumoniae*, %37 *N. meningitidis*, %4 *L. monositogenes*; Çelik ve ark. %54,7 *S. pneumoniae*, %22,7 *N. Meningitidis*, %2,7 brusella, %2,7 *S. aureus*; Hussein ve ark. %70 *S.*

pneumoniae, %20 *L. Monositogenes, %3 H. influenzae;* Chiba ve ark. %28,6 *H. influenzae*, %16,1 *S. pneumoniae*, %1,2 *S. agalactiae*, %1,8 *E. coli*, %0,6, *L. monositogenes*; Kaya ve ark. %52,4 *N. meningitidis*, %28,5 *S. pneumoniae* saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu denli farklı oranların, çalışmalarda standart yöntemler kullanılmamasına ve hasta gruplarının homojen olmamasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (94,127,141,165,170).

Çalışmamızda PCR yöntemiyle; 33 hastada (%57,8) *S. pneumoniae*, 1 hastada (%1,7) *N. meningitidis* olmak üzere %59,6 oranında etken saptanmıştır. Bakteriyel menenjitlerin PCR ile araştırıldığı çalışmalarda; Failace ve ark. %88,1; Chakrabarti ve ark. %19,5; Welinder-olsson ve ark. %68,9; Chiba ve ark. %72; Saha ve ark. %28,7; Sarookhani ve ark. %74; Yıldırım ve ark. %68; Seçmeer ve ark. %67,8; Matos ve ark. %96 oranında etken tespit ettiklerini bildirmişlerdir (149,150,164,165,167,169,171-173).

PCR ile saptanan etkenlere bakacak olursak; Saruta ve ark.'nın yaptığı çalışmada %12,8 *S. pneumoniae*, %12,9 *H. influenzae*; Chiba ve ark.'nın yaptığı çalışmada %45,2 *H. influenzae*, %21,4 *S. pneumoniae*, Papavasileiou ve ark.'nın yaptığı çalışmada %71,4 *N. meningitidis*, %16,1 *S. pneumoniae*, %3,6 *H. influenzae*; Seçmeer ve ark.'nın yaptığı çalışmada %39,2 *N. meningitidis*, %1,7 *S. pneumoniae*, %1,07 *H. influenzae* saptadıklarını bildirmişlerdir (157,165,166,172). Aslında PCR aranan etkenin primeri varsa o etkeni araştırabilen, yoksa zaten bulamayan bir tanı yöntemidir. Yani, hiçbir zaman kültür yöntemleriyle karşılaştırılamaz. 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 34 örnekten 24'ünde (% 70,5) kültür negatif bulunmuştur. Bu 24 örnekten 23 tanesinde (%95,8) *S. pneumoniae*, 1 tanesinde (%4,2) *N. meningitidis* saptanmıştır. Bizim çalışmamızda PCR pozitif kültür negatiflik oranı %42,1 olarak saptandı. Bakteriyel menenjitlerle ilgili yapılan çalışmalarda PCR pozitif kültür negatiflik oranını; Chakrabarti ve ark. %3,7, Weinder-olsson ve ark. %35,1, Chiba ve ark. %23,8, Papavasileiou ve ark. %78,6, Srinivason ve ark. %30, Sarookhani ve ark. %38, Seçmeer ve ark. %100, Kennedy ve ark. %43 olarak bulmuşlardır (150,164-166,168,169,172,174).

Çalışmamızda BOS kültürü ve BOS PCR sonucu pozitif olan 10 hastada (%17,5) etken olarak *S. pneumoniae* saptanmıştır. Bu oranı Chakrabarti ve ark. %15,7, Weinder-olsson ve ark. %33,7, Chiba ve ark. %48, Papavasileiou ve ark. %21,4 ve Sarookhani ve ark. %36 olarak bulmuşlardır (150,164,165166,169).

Çalışmamızda kültür pozitif PCR negatif olan örnek saptanmadı. Benzer çalışmalarda da kültürün pozitif, PCR'ın negatif olduğu örnek saptanmadı (165,169,172). Buna karşın Chakrabarti ve ark.'nın yaptığı çalışmada %4,1 oranında Welinder-olsson ve ark.'nın yaptığı çalışmada %18,9 oranında kültürün pozitif, PCR'ın negatif olduğu örnek saptanmıştır (150,164).

Bakteriyel menenjitlerde hızlı tanı çok önemli olup, her laboratuvar etkene yönelik hızlı tanıya götürecek olan bir tanı algoritmi geliştirmelidir. Çoğu moleküler yöntemde 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 (Bu çalışmada bu tür bir test seçilmiştir.) önemli olduğu düşünülmektedir.

BOS kültürü pozitif olan 10 hastanın 4'ünde (%40) ve BOS PCR pozitif olan 34 hastanın 4'ünde (%11,7) eş zamanlı alınan kan kültüründe *S. pneumoniae* üredi. Kan kültüründe BOS PCR ve BOS kültür ile aynı etken olan *S. pneumoniae* üredi. Yurtdışından yapılan benzer çalışmalarda da bakteriyel menenjitli hastalarda %50-90 oranında eş zamanlı kan kültürü pozitifliği saptanmıştır (4,94,143).

Biz bu çalışmada BOS kültüründe üreme ve BOS PCR pozitifliğine etki eden faktörleri de araştırdık. Hastaların 24 tanesi (%42,1) gelmeden önce bir antibiyotik almışken, kalan 33 tanesi (%57,9) gelmeden önce herhangi bir antibiyotik kullanmamışlardı. BOS kültüründe üreme olmayan 47 hastanın 22'sinde (%46,8) hastalığın hemen öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. İstatistiksel olarak hastalık öncesi antibiyotik kullanımı ile kültürde üreme arasında anlamlı bir bağlantı bulunamadı (p=0,166). BOS PCR negatif olan 23 hastanın 9'unda (%39,1) hastalığın hemen öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. İstatistiksel olarak hastalık öncesi antibiyotik kullanımı ile BOS PCR pozitifliği arasında anlamlı bir bağlantı bulunamadı (p=0,0788). Chiba ve ark.'nın 2008 yılında 115 hasta ile

yaptıkları bir çalışmada; 62 hastanın hastaneye başvurmadan önce antibiyotik aldıkları; bu hastaların %29 unda da kültür ile bir etken, %58,1 inde PCR ile bir etken saptanmıştır. Antibiyotik almayan 53 hastanın %69,8 inde kültür ile bir etken saptanırken, %88,7 sinde PCR ile bir etken saptanabilmiştir. PCR veya kültür ile bir etken saptanamayan 32 hastanın 26'sının (%81,3) öncesinde antibiyotik kullandığı saptanmıştır. Bu çalışmada da öncesinde antibiyotik kullanımının PCR ile etken saptanmasını etkilemediği saptanmıştır (165).

Çalışmamızın sonuçlarına göre kanda CRP'nin yüksek olması, BOS hücre sayısının yüksek olması, gram boyamada mikroorganizma görülmesi, pandy pozitifliği ve eş zamanlı kan kültürü pozitifliği ile BOS kültüründe üremenin paralellik gösterdiği ve benzer şekilde kanda CRP ve lökosit yüksekliği, pandy pozitifliği, şuur durumunun kapalı olması ve önceden menenjit atağı geçirmenin de BOS PCR pozitifliği ile paralellik gösterdiği saptanmıştır. Yapılmış çalışmalara bakıldığında benzer çalışmaya rastlanmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut menenjitlerde erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Bu nedenle baş ağrısı, ateş, bulantı-kusma ve bilinç değişikliği yakınmalarıyla başvuran hastalarda meningeal irritasyon bulguları mutlaka araştırılmalı ve menenjitten şüphelenilen vakalarda herhangi bir kontrendikasyon yoksa lomber ponksiyon yapılarak BOS incelenerek, tanıya gidilmeli ve en kısa sürede antimikrobiyal tedaviye başlanılmalıdır. Etkene yönelik uygun, yeterli doz ve süre uygulanan antimikrobiyal tedavi iyi prognoz ve olası sekellerin önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Günümüzde, menenjite neden olan bakteriyel etkenlerin izolasyonunda ve tiplendirilmesinde, kültür altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak kültürde etkenlerin zor üremesi ya da üretememesi nedeniyle çoğu zaman negatif sonuçlar elde edilmektedir. Özellikle kültür negatif olan olgularda ortamda bulunan bakteri sayısı düşük olduğunda, PCR gibi moleküler yöntemlerle etkenlerin saptanması mümkün olmaktadır. Ancak, birçok çalışmada, moleküler yöntemlerin en önemli dezavantajının, yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar olduğu bildirilmiştir. PCR'de ortaya çıkan yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların, yöntemin standardize olmamasından, ortamda bulunan inhibitör, kontaminant maddeler ve DNA izolasyonundan kaynaklanan hatalardan olduğu düşünülmektedir.

Yaptığımız çalışmada BOS örneklerinin kültür ve PCR sonuçları karşılaştırıldığında; 57 hastanın BOS kültürlerinden 10 (%17,5) örnekte üreme saptanmış, kalan 47 (%82,5) örnekte üreme saptanmamıştır. Üreme olanların hepsinde *S. pneumoniae* üremiştir. Bu 10 örneğin hepsinde PCR pozitif olarak saptanmış olup, PCR'da da kültür ile aynı etken saptanmıştır. Alınan 57 BOS örneğinden 34 (% 59,6) örnekte PCR pozitifliği saptanmış olup kalan 23 (%40,4) örnekte PCR negatif olarak saptanmıştır. PCR pozitif 34 örneğin 33'ünde (%97,05) *S.pneumoniae* saptanmışken, sadece 1 (%2,95) örnekte *N. meningitidis* saptandı. Örneklerin 23'ü kültür ve PCR negatif olarak bulundu. Kültürün pozitif, PCR'ın negatif olduğu örnek saptanmamıştır. BOS kültürü ve PCR pozitifliğine etki eden faktörlere bakacak olursak; kanda CRP'nin yüksek olması, BOS hücre sayısının yüksek olması, gram boyamada mikroorganizma görülmesi, pandy pozitifliği ve eş zamanlı kan kültürü pozitifliği ile BOS kültüründe üreme ile; kanda CRP ve lökosit

yüksekliği, pandy pozitifliği, şuur durumunun kapalı olması ve önceden menenjit atağı geçirmenin BOS PCR pozitifliği ile paralellik gösterdiği saptanmıştır.

Sonuç olarak günümüzde kültür; bakteriyel menenjitlerin tanı ve tiplendirilmesinde altın standart olarak yerini korumaktadır. Çalışmamızda kültür pozitif 10 (%17.5) olgunun tümünde ve toplam olguların %59,6'sında PCR pozitifliğinin saptanması PCR yönteminin de tanı ve tiplendirmede etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir. Ayrıca PCR'ın daha çabuk sonuç vermesi; uygun ve etkin tedaviye erken başlanmasına imkan tanımakta ve kötü prognoz ile komplikasyonların azalmasını sağlamaktadır.

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. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Mandell, Douglas and Bennett.s Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth ed. New York: Churchill Livingstone. 2005:1083-1126.

3. Karakartal G, Altay G, Arısoy ES, Doğanay M Menenjitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. 2002:985-1018.

4. De Gans J, Van de Beek D. European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. New England Journal of Medicine. 2002;347:1549–1556.

5. Yapıcı K. Menenjitli Hastalarda Beyin-Omurilik Sıvısında Adenozin Deaminaz ve C-Reaktif Protein Düzeylerinin Araştırılması. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Van 2010.

6. Gessner BD. Worldwide variation in the incidence of Haemophilus influenzae type b meningitis and its association with ampicillin resistance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002;21:79-87.

7. Cunha BA. Clinical relevance of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. Semin Respir Infect. 2002;17:204-214.

8. Marra CM, Whitley RJ, Scheld WM. Approach to the Patient With Central Nervous System Infection. Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM eds. Infections of the Central Nervous System Third ed. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2004:1-4.

9. Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev. 1992;2:130-145.

10. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination: does this adult patient have acute meninigitis? JAMA. 1999;282:175-181.
11. Parlak M. Akut Bakteriyel Menenjitler. Toplumda Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi. 2008;61:151-164.

12. Nicolasi A, Hauser W, and Beghi E. Epidemilogy of central nervous system infections in Olmsted County Minnesota,1950-1981. J Infec Dis. 1986;154:399.

13. Oktar MA. Kliniğimizde Son Altı Yıldır İzlenen Menenjit Olgularının Değerlendirilmesi. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Uzmanlık tezi, İstanbul 2006.
14. Çavuşlu Ş. Akut Menenjit Sendromu. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi. 2002;31:141-151.

15. 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.

16. Özdal GZ. 2000-2005 Yılları arasında Kliniğimize Başvuran Meningokoksik Hastalıklı Olguların Değerlendirilmesi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmalık Tezi, Diyarbakır 2006.

17. Greenlee JE, Caroll KC. Cerebrospinal Fluid in Central Nervous System Infections. Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM eds. Infections of the Central Nervous System Third ed. Philadelphia. Liippincott Williams and Wilkins. 2004:5-30.
18. Tunkel AR, Scheld WM. Meningitis. In: Betts RF, Chapman SW, Penn RL eds. Reese and Betts. A Practical Approach to Infectious Diseases. Fifth ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2003:173-204.
19. Booy R, Kroll S. Bacterial meningitis in children. Curr Opin Pediatr. 1994;6:29-35.

20. Pohl CA. Practical approach to bacterial meningitis in childhood. Am Fam Physician. 1993;47:1595-1603.
21. Prober CG. Central nervous system infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) Nelson Textbook of Pediatrics. (16th ed). Philadelphia: WB Saunders. 2000:751-760.
22. Strohl WA, Rouse H, Fisher BD. Streptokoklar. Anğ Ö. (editör). Lippincott‟s Illustrated Reviews: Mikrobiyoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2006:145-156.

23. Bilgehan H. Gram Olumlu Koklar. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları. 2000:239-316.

24. Özkuyumcu C, Us D, Sancak B, Alp A, Sarıbaş Z, Çakar A. Streptococus. Özkuyumcu C. (Editör). Klinik Bakteriyoloji El Kitabı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2009:23-39.
25. 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.

26. Cengiz AT. Streptococcus. Ustaçelebi Ş. (editör). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara, Güneş Kitabevi. 1999:349-364.

27. Levinson W. Gram Pozitif Koklar. Özgünen T. (Çeviri Editörü). Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2008:106-118.

28. . 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.

29. Bilgehan H. Neisseria ve Moraxella. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları. 2000:317-346.
30. Fazlı ŞA. Neisseria ve Branhamella. Ustaçelebi Ş. (Editör). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara, Güneş Kitabevi. 1999:371-386.
31. Strohl WA, Rouse H, Fisher BD. Neisseria. Anş Ö. (Editör). Lippincott's Illustrated Reviews: Mikrobiyoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2006:165-174.

32. 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.

33. Levinson W. Gram Negatif Koklar. Özgünen T. (Çeviri Editörü). Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2008:119-123.

34. 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, Phidelphia. 2004:347-422.

35. Cengiz AT. Haemofil Grubu Bakteriler. Ustaçelebi Ş. (Editör). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara, Güneş Kitabevi. 1999:579-588.

36. Kayser F. Enfeksiyon Hastalığı Etkeni Bakteriler. Küçüker MA, Tümbay E, Anş Ö, Erturan Z. (Çevirenler). Tıbbi Mikrobiyoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2002:221-350

37. Strohl WA, Rouse H, Fisher BD. Diğer Gram Negatif Çomaklar. Anş Ö. (editör). Lippincott‟s Illustrated Reviews: Mikrobiyoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2006:191-208.

38. 17. Torun MM. Haemophılus Türleri. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2008:2243-2249.

39. Sönmez E. Listeria monocytogenes. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2008:2095-2102.

40. Zunt JR. Central nervous system infection during immunosuppression. Neurol Clin. 2002;2 (1):1-22.

41. Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitidis and the newborn infant. Infect Dis Clin North Am. 1999;13:711-733.

42. 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.

43. Leib SL, Tauber MG. Acute and chronic meningitis. In: Cohen J, Powderly WG (eds). Infectious Diseases. 2nd ed, Mosby, Spain. 2004:251-267.

44. Dündar V, Dündar DÖ. Stafilokok Enfeksiyonları. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2008:2065-2077.

45. Strohl WA, Rouse H, Fisher BD. Stafilokoklar. Anş Ö. (editör). Lippincott‟s Illustrated Reviews: Mikrobiyoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2006:137-144.

46. Durmaz G. Enterokoklar. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2008: 2057-2065.

47. 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.

48. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, Gaventa S,Broome CV. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. The Bacterial Meningitis Study Group. J Infect Dis. 1990;162:1316-1323.

49. Neuman HB, Wald ER. Bacterial meningitis in childhood at the Children's Hospital of Pittsburgh: 1988-1998. Clin Pediatr (Phila). 2001;40:595-600.

50. Aronin SI, Quagliarello VJ. New perspective on pneumococcal meningitis. Hosp Pract. 2001;2:43-6,49- 50, 51.

51. Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. Clin Microbiol Rev. 2000;13:144-166.

52. McGee ZA, Stephens DS, Hoffman LH, Schlech WF 3rd, Horn RG. Mechanisms of mucosal invasion by pathogenic Neisseria. Rev. Infect. Dis. 1983;5(4):708–714.

53. St Geme JW 3rd, Falkow S. Haemophilus influenzae adheres to and enters cultured human epithelial cells. Infect Immun. 1990;58:4036-4044.

54. 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. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi, İstanbul 2007.

55. Burns IT, Zimmerman RK. Haemophilus influenzae type B disease, vaccines, and care of exposed individuals. J Fam Pract. 2000;49(9):7-13.

56. Leib SL, Tauber MG. Pathogenesis of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am. 1999;13:527-548.

57. Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology and progress. N Engl J Med. 1992;327:864-872.

58. Saez-Llorens X, Ramilo O, Mustafa MM, Mertsola J, McCracken GH Jr. Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: current concepts and therapeutic implications J Pediatr. 1990;116:671-684.

59. Tauber MG, Shibl AM, Hackbarth CJ, Larrick JM, Sande MA. Antibiotic therapy, endotoxin concentration in cerebrospinal fluid, and brain edema in experimental Escherichia coli meningitis in rabbits. J Infect Dis. 1987;156:456-462.

60. Waage A, Halstensen A, Shalaby R, Brandtzaeg P, Kierulf P, Espevik T. Local production of tumor necrosis factor a, interleukin 1, and interleukin 6 in meningococcal meningitis:relation to the inflammatory response. J Exp Med. 1989; 170:1859-1867.

61. Syrogiannopoulos GA, Hansen EJ, Erwin AL, et al. Haemophilus influenzae type b lipooligosaccharide induces meningeal inflammation. J Infect Dis. 1988;157:237-244.

62. Mustafa MM, Ramilo O, Syrogiannopoulos GA, Olsen KD, McCracken GH Jr, Hansen EJ. Induction of meningeal inflammation by outer membrane vesicles of Haemophilus influenzae type b. J Infect Dis. 1989;159:917-922.

63. Mustafa MM, Ramilo O, Olsen KD, et al. Tumor necrosis factor in mediating experimental haemophilus influenzae type b meningitis. J Clin Invest. 1989;84: 1253-1259.

64. Prinz M, Kann O, Draheim HJ, et al. Microglial activation by components of gram-positive and - negative bacteria: distinct and common routes to the induction of ion channels and cytokines. J Neuropathol Exp Neurol. 1999;58:1078-1089.

65. Tuomanen E. Molecular mechanisms of inflammation in experimental pneumococcal meningitis. Pediatr Infect Dis J. 1987;57:1559-1562.

66. Tuomanen E, Liu H, Hengstler B, Zak O, Tomasz A. The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall. J Infect Dis. 1985;151: 859-868.

67. Tauber MG, Moser B. Cytokines and chemokines in meningeal inflammation:biology and clinical implications. Clin Infect Dis. 1999;28:1-12.

68. Tuomanen E. Entry of pathogens into the central nervous system. FEMS Microbiol Rev. 1996;18:289- 299.

69. Saukkonen K, Sande S, Cioffi C, et al. The role of cytokines in generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. J Exp Med. 1990;171:439-448.

70. Riordan FA, Cant AJ. When to do lumbar puncture. Arch Dis Child. 2002;87: 235-237.

71. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski sign an nuccal rigidity in adults with suspected meningitis. Clin Infect Dis. 2002;35:46-52.

72. Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am. 1999;13:579-594.

73. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit II: Klinik Bulgular ve Tanı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2003;46:128-138.

74. Kanra G. Bakteriyel Menenjitler. Kanra G, Akalın HE. (Editörler). İnfeksiyon Hastalıkları Akut Bakteriyel İnfeksiyonlara Yaklaşım. Ankara, Güneş Kitabevi Yayınları. 1993:44-65.

75. Bonsu BK, Harper MB. Accuracy and test characteristics of ancillary test of cerebrospinal fluid. Academic Emergency Medicine. 2005;12(4):303-309.

76. Köksal F. Nükleik Asit Çoğaltma Yöntemleri. Durmaz R (editör). Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri. 2001:15-34.

77. Durmaz R. Polimeraz Zincir Reaksiyon Yönteminin Bakteriyolojide Kullanımı. Durmaz R. (Editör). Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri. 2001:75-82.

78. Powers WJ: Cerebrospinal fluid lymphocytosis in acute bacterial meningitis. Am J Med. 1985;79:216.

79. Köksal İ. Neisseria Türleri. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2008: 2114-2122.

80. Sümerkan B. Streptococcus pneumoniae. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2008:2051-2056.

81. Kumandaş S, Gündüz Z, Kurtoğlu S, Üzüm K, Sümerkan B: Bakteriyel menenjit etkenlerinin tanısında lateks aglütinasyon testinin duyarlılığı. Enfeksiyon Derg. 1992; 6:183.

82. Mattison HR, Roberts NJ: Central nervous system infections, 'Reese RE, Betts RF (eds): A Practical Approach to Infectious Diseases. Little, Brown and Co, New York. 1991;3:108.

83. McGee ZA, Baringer JR: Acute meningitis,'Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennette JE(eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, New York. 1990;3:741.

84. Yalçın I: Bakteriyel menenjitlerde klinik bulgular ve tanı yöntemleri. Klimik Derg. 1988;1:12.

85. Overturf GD: Bacterial meningitis, 'Hoeprich MD, Jordan MC (eds): Infectious Diseases. J.B. Lippincott Co, Philadelphia. 1989;3:1114.

86. Miller LG, Choi C. Meningitis in older patients: how to diagnose and treat a deadly infection. Geriatrics. 1997;52:43-4,47-50,55.

87. Dubos F, Moulin F, Gajdos V, et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. J Pediatr. 2006; 149(1):72-76.

88. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit III: Tedavi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2003;46:217-23.

89. Meyer CN, Samuelsson IS, Galle M, Bangsborg JM. Adult Bacterial Meningitis: Aetiology, Penicillin Susceptibility, Risk Factors, Prognostic Factors and Guidelines for Empirical Antibiotic Treatment. Clinical Microbiology and Infection. 2004; 10:709-17.

90. Hacımustafaoğlu M. Bakteriyel Menenjitlerde Tanı ve Tanıda Sorular. ANKEM. 2008;22(Ek 2):166-170.

91. Van de Beek D, De Gans J, McIntyre P, Prasad K. Steroids in Adults With Acute Bacterial Meningitis: A Systematic Review. The Lancet Infectious Diseases. 2004; 4:139-43.

92. Chaudhuri A. Adjunctive Dexamethasone Treatment in Acute Bacterial Meningitis. The Lancet Neurology. 2004;3:54-62.

93. Karakartal G, Büke AÇ. Bakteriyel Menenjitlerde Antienflamatuar Tedavi. Enfeksiyon Dergisi. 2000;14:429-434.

94. Van de Beek D, Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. The New England Journal of Medicine. 2004;351:1849-59.

95. Coşkun D, Göktaş P, Özyürek S, Dağ Z. Akut Pürülan, Viral ve Tüberküloz Menenjitlerde Prognoz ile Prognoza Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi. Flora. 1997;3:188-194.

96. Bartfield AA. Bacterial Meningitis. Primary Care Update Ob/Gyns. 2000;7:49-54.

97. 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.

98. Alp A.Boyama Yöntemleri. Günalp A, Yılmaz YA, Pınar A. Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvar Eğitim Kitabı. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları. 2003:56-61.

99. Bilgehan H. Mikrobiyolojik Morfolojiyi İnceleme Yöntemleri. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. İzmir, Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları. 2002: 71-96.

100. Vircell Mıcrobiologists Speed-Oligo Bacterial Meningitis Kit Prosedürü Granada, Spain.

101. Irani DN, Griffin DE, Approach to the patient with infection of the central nervous system. In: Gorbach SL, Barlett JG, Black-low NR (eds). Infectious Diseases. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, third edition. 2004:1259-1263.

102. Gold R. Epidemiology of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am. 1999;13:515-525.

103. Short WR, Tunkel AR. Changing epidemiology of bacterial meningitis in the United States. Curr Infect Dis Rep. 2000;2:327-331.

104. Saez-Llorens X, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. The Lancet; J. 2003;361(9375):2139-2148.

105. Swartz MN. Bacterial meningitis: a view of the past 90 years. N Engl J Med. 2004;351:1826-1828.

106. Giebink GS. The pathogenesis of pneumococcal otitis media in chinchillas and the efficacy of vaccination in prophylaxis. Rev Infect Dis. 1981;3:342-353.

107. Klein JO. Otitis media. Clin Infect Dis. 1994;19 823-833.

108. Koedel U, Scheld WM, Pfister HW. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. Lancet Infect Dis. 2002;2(12):721-736.

109. Meli DN, Christen S, Leib SL, Tauber MG. 2002. Current concepts in the pathogenesis of meningitis caused by Streptococcus pneumoniae. Curr Opin Infect Dis. 2002;15:253-257.

110. Cockeran R, Anderson R, Feldman C. The role of pneumolysin in the pathogenesis of Streptococcus pneumoniae. Curr Opin Infect Dis. 2002;15:253-257.

111. Jedrzejas MJ. Pneumococcal virulence factors: Structure and function. Mikrobiol Molecular Biol Rev. 2001;65(2);187-207.

112. Stephens DS, Farley MM. Pathogenic events during infection of the human nasopharynx with Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae. Rev Infect Dis. 1991;13(1):22-33.

113. Nathan BR, Scheld WM. New advances in the pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. Curr Infect Dis Rep. 2000;2:332-336.

114. Pron B, Taha MK, Rambaud C, et al. Interaction of Neisseria meningitidis with the components of the blood-brain barrier correlates with an increased expression of PilC. J Infect Dis. 1997;176(5):1285-1292.

115. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, De Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis:a prospective case series.Lancet Neurol. 2006;5:123-129.

116. Weisfelt M, De Gans J, van der Poll T, van de Beek D. Pneumococcal meningitis in adults: new approaches to management and prevention. Lancet Neurol. 2006;5:332-342.

117. Fitch MT, van de Beek D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis Lancet Infect Dis. 2007;7:191-200.

118. Cunha BA. Central nervous system infections in the compromised host: a diagnostic approach. Infect Dis Clin North Am. 2001;15:567-590.

119. Dunbar SA, Eason RA, Musher DM, Clarridge JE. Microscopic examination and broth culture of cerebrospinal fluid in diagnosis of meningitis. J Clin Microbiol. 1998;36(6):1617-1620.

120. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL et al: Practice guidelines fort he mana gement of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004;39(9):1267-1284.

121. Centers for diseases control and prevention. Prevention of pneumococcal diseases. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). MMWR. 1997;46(RR-8):1-23.

122. Ka. Patel M, Lee CK. Polysaccharide vaccines for preventing serogroup A meningococcal meningitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005, Issue 1. Art. No: CD001093.

123. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection Clin Microbiol Rev. 2006;(19):142-164.

124. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21 st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev. 2000;13:302-317.

125. Report of the Committee on Infectious Diseases. In: Red book: 2003, PickeringLK (ed). 26th ed, Elk Grove Village. American Academy of Pediatrics. 2003.

126. Sünbül M, Esen Ş, Eroğlu C, Barut Ş, Pekbay A, Leblebicioğlu H. Menenjitli 130 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi. 1999;3:303-308.

127. Çelik İ, Özden M, Kılıçoğlu A, Demirdağ K, Kılıç SS. Yüzyirmibir Menenjit

Olgusunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Klimik Dergisi. 2003;16:11-4.
128. Pişkin N, Yalçın A, Aydemir H, Gürbüz Y, Tütüncü E, Türkyılmaz R. İkiyüzkõrkdört Erişkin Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonu Olgusunun Değerlendirilmesi. Flora. 2005;10:119-24.
129. Yamazhan T, Arda B, Taşbakan M, Gökeğin D, Ulusoy S, Serter D. Akut Pürülan Menenjitli 94 Olgunun Analizi. Klimik Dergisi. 2004;2:95-8.
130. Alp E, Aygen B, Yıldız O, Sümerkan B. Akut Pürülan Menenjit: 67 Olgunun Analizi. İnfeksiyon Dergisi 2001;2:123-127.
131. 66. Taşkesen M, Taş MA. Çocuklarda Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları. Dicle Tıp Dergisi. 2007;34(2):123-126.

132. Altunay H, Keskin K, Çavuşlu Ş, Yenen OŞ. Nontüberkülöz Bakteriyel Menenjit Olgularının Beyin-Omurilik Sıvısında Lateks Aglütinasyon Yöntemiyle Bakteriyel Antijenlerin Aranmasının Tanı Değeri. Klimik Dergisi. 1993;6(2):72-75.

133. Erdağ GÇ, Cömert S, Tokuç G, Akın Y, ġan E, Vitrinel A. Konvülziyon ve Akut Bakteriyel Menenjit Arasındaki İlişki. Türk Aile Hekimliği Dergisi. 2002;6(1): 9-11.
134. 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.

135. Silva WA da, Pinheiro AM, Countinho LG, Marinho LAC, Lima LFA. Epidemiological profile of acute bacterial meningitis in the State of Rio Grnde do Norte, Brazil. Revista da Sociedade Brasileria de Medicana Tropical. 2010;43(4):455-457.

136. 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.

137. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Stat M, Lynfield R, Hadler JL, Harrison, Lee H, Farley MM, Reingold A, Bennett NM, Craig AS, Schaffner W, Thomas A, Lewis MM, Scallan E, Schuchat A. Bacterial Meningitis in

the United States, 1998–2007. The New England Journal of Medicine. 2011;364:2016-25.
138. Yalçın AN, Dökmetaş İ, Bakır M, Gürün A. Erişkinlerde Pnömokoksik Menenjitler: 34 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi. 1998;10:29-31.
139. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, Lefkowitz L, Perkins BA. Bacterial Meningitis in the United States in 1995. The New England Journal of Medicine. 1997;337:970-976.
140. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS,Swartz MN. Acute Bacterial Meningitis in Adults- A Review of 493 Episodes. The New England Journal of Medicine. 1993;328:21-28.
141. Hussein AS, Shafran SD. Acute Bacterial Meningitis in Adults: A 12-Year Review. Medicine. 2000;79:360-368.
142. Hui ACF, Ng KC, Tong PY, Mok V, Chow KM, Wu A, Wong LKS. Bacterial Meningitis in Hong Kong: 10-Years. Experience Clinical Neurology and Neurosurgery. 2005;107:366-370.
143. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for clinical outcome and effect of antibiotic timing. Ann Intern Med. 1998;129:862.
144. Choi C. Bacterial Meningitis in Aging Adults. Aging and İnfectious Diseases 2001;33:1380-1385.
145. Heckenberg SG, De Gans J, Brouwer MC, et al. Clinical features, outcome, and meningococcal genotip adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2008;87:185.
146. Göktaş P, Ceran N, Coşkun D, Hitit G, Karagül E, Özyürek S. Otuz Sekiz Erişkin Tüberkülöz Menenjit Olgusunun Değerlendirilmesi. Klimik Dergisi. 1998;1:15-8.
147. Taşova Y, Saltoğlu N, Mıdıklı D, Kandemir Ö, Aksu HSZ, Dündar H. Erişkinde 98 Ekstrapulmoner Tüberküloz Olgusunun Değerlendirilmesi. Klimik Dergisi. 2000;1:17-23.
148. Erol S, Ertek M, Kaya A, Yılmaz Ş. Tüberküloz Menenjit: 25 Olgunun Değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi. 1999;3:309-13.

149. 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 Neuropsiquiatr. 2005,63(4):920-924.
150. Chakrabarti P, Das BK, Kapil A. Application of 16S rDNA based seminested PCR for diagnosis of acute bacterial meningitis. Indian J Med Res. 2009;129:182-188.

151. Punar M, Özsüt H, Eraksoy H, Çalangu S. Erişkin Akut Bakteriyel Menenjitinde Başlangıçta Çekilen Kranial Bilgisayarlı Tomografinin Değeri. Klimik Dergisi. 2000;13:61-64.

152. Sexton Daniel J , Calderwood Stephen B, Thorner Anna R. Dexamethasone to prevent neurologic complications of bacterial meningitis in adults. 'http://www.UpToDate.com.' Nis 2, 2012.

153. Zoons E, Weisfelt M, De Gans J, et al. Seizures in adults with bacterial meningitis. Neurology. 2008;70:2109 .

154. Blazer S, Berant M, Alon U. Bacterial meningitis. Effect of antibiotic treatment on cerebrospinal fluid. Am J Clin Pathol. 1983;80:386.

155. . Altunay H, Öncül O, Çavuşlu Ş. Reküran Menenjitler: 14 Olgu Nedeniyle. Klimik Dergisi 2001;3:150-3.
156. Lebel MH, Hoyt MJ, Wagner DC, Rollins NK, Finitzo T, McCracken GH Jr. Magnetic resonance imaging and dexamethasone therapy for bacterial meningitis. American Journal of Diseases of children. 1989;143(3):301-306.

157. Saruta K, Matsunaga T, Kono M, Hoshina S, Kanemoto S, Sakai O, Machida K. Simultaneous detection of streptococcus pneumonia and haemophilus influenza by nested PCR amplification from cerebrospinal fluid samples. FEMS Immunology and Medical Microbiology. 1997;19:151-157.
158. Ayaz C, Uluğ M, Çelen Mustafa K, Tekin R, Geyik Mehmet F. Rekürren bakteriyel menenjit olgularında predispozan faktörlerin belirlenmesi. 12. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Bildiri Kitabı, s.264. Klimik Kongresi, Antalya, 16-20 Kasım 2005.

159. Moore PS. Meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa: a model for the epidemic process. Clin Infect Dis. 1992;14:515.

160. Örmen B, Türker N, Ural S, Coşkun Nejat A, Vardar İ, Kaptan F, El S, Bozdağ S, Özbaş G. Rekürren bakteriyel menenjitler. 13. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Bildiri Kitabı, s.314. Klimik Kongresi, Antalya, 14-18 Mart 2007.

161. Güçlü A, Kılıç A, Küçükkaraaslan A, Baysallar M, Doğancı L. Beyin Omurilik Sıvılarından İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Gülhane Tıp Dergisi 2005; 47: 204-208.

162. Sümer Z, Bakıcı Z, Özüm Ü. Menenjit Ön Tanılı Hastaların BOS Örneklerinin Bir Yıllık Bakteriyolojik Ġnceleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi. 2000;22(3):127-130.

163. 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.

164. Welinder-Olsson C, Dotevall L, Hogevik H, Jungnelius R, Trollfors B, Wahl M, Larsson P. Comparison of broad-range bacterial PCR and culture of cerebrospinal fluid for diagnosis of community-acquired bacterial meningitis. Clinical Microbiology and Infection. 2007;13:879-886.

165. Chiba N, Murayama SY, Morozumi M, Nakayama E, Okada T, Iwata S, Sunakawa K, Ubukata K. Rapid detection of eight causative pathogens for the diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR. Journal of infection and chemotherapy. 2009; 15: 92-98.

166. Papavasileiou K, Papavasileiou E, Tzanakaki G, Voyatzi A, Kremastinou J, Chatzipanagiotou S. Acute Bacterial Meningitis Cases Diagnosed by Culture and PCR in a Children's Hospital Throughout a 9-Year Period(2000-2008) in Athens, Greece. Molecular diagnosis-therapy. 2011;15;109-113.

167. Saha SK, Darmstadt GL, Yamanaka N, Billal DS, Nasreen T, Islam M, Hamer DH. Rapid diagnosis of pneumococcal meningitis: implications for treatment and

measuring disease burden. The pediatric infectious disease journal 2005;24:1093-1098.
168. Srinivasan L, Pisapia JM, Shah SS, Halpern CH, Harris MC. Can Broad-Range 16S ribosomal ribonucleic acid gene polymerase chain reactions improve the diagnosis of bacterial meningitis? A systematic review and meta-analysis. Annals of emergency medicine. 2012;60(5):609-620.
169. Sarookhani MR, Ayazi P, Alizadeh S, Foroughi F, Sahmani A, Adineh M. Comparison of 16S rDNA-PCR Amplification and Culture of Cerebrospinal Fluid for Diagnosis of Bacterial Meningitis. Iranian Journal of Pediatrics. 2010;20(4):471-475.
170. Kaya A, Taşyaran MA, Parlak M, Şerafettin Y. Atatürk Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine son on yılda yatan akut bakteriyel menenjit olguları. Mikrobiyoloji Bülteni. 1995;29:250-254.
171. . Yıldırım Ş, 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.

172. Yıldırım İ, Uygun S, Seçmeer G. Bakteriyel menenjit vakalarında Neisseria Meningitidis, Haemophilus İnfluenzae Tip B ve Streptococcus Pneumoniae'nin çok katmanlı, eş zamanlı, tek-tüp PCR yöntemiyle tespiti.Güncel Pediatri Dergisi. 2.Uludağ Pediatri Kış Kongresi Bildiri Kitabı. 2.Uludağ Pediatri Kış Kongresi, Bursa, 26 Şubat 2006.

173. 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.
174. . Kennedy WA, Chang SJ, Purdy K, Le T, Kılgore PE, Kım JS, Anh DD, Huong PLT, Tan DM, Celemens JD, Ward JI. Incidence of bacterial meningitis in Asia using enhanced CSF testing: polymerase chain reaction, letex agglutination and culture. Epidemiol. Infect. 2007;135 1217-1226.

175. Marian CD, Arnold BS. The Human Brain Coloring Book. ‘http//www.daviddarling.info/encyclopedia/C/choroid_plexus.html.com.’
176. Schematic drawing of cerebrospinal fluid circulation. ‘http//www.ihrfoundation.org/intracranial/hypertension/info/C16.com.’
177.Kan-beyin bariyeri. ‘http// www.sizinti.com.tr/beyindeki gümrük:kan-beyin bariyeri.com.’

178. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit I: etiyopatogenez. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:57-66.

179. Özcan M, Arslan Ö. Lomber ponksiyon. ‘http//www.hemoterapi.com.’

180. Kara A. Menenjit Tedavisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2007;1:40-44.