

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI



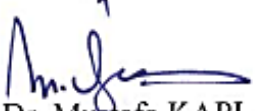
BEYİN OMURİLİK SIVISI (BOS) ÖRNEKLERİNDE
BAKTERİYEL VE VİRAL ETKENLERİN
MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ceren SEL SÜER

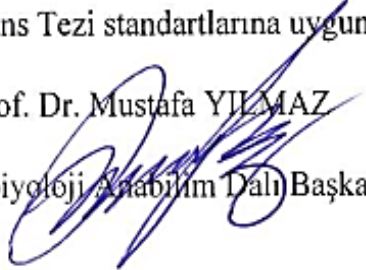
2019

ONAY SAYFASI


Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü ✓.

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.


Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak
kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN

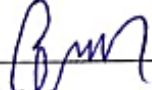
Danışman

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Yusuf YAKUPOĞLULLARI

Prof. Dr. Adnan Seyrek

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN







ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Ceren SEL SÜER

Tarih

İmza

Danışman

Prof. Dr. Zülal AŞCI TORAMAN

Anabilim Dalı

ELAZIĞ

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan saygıdeğer danışman hocam; Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN'a, çalışma süresince tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan değerli aileme ve yüksek lisansımın son aşamasında hayatıma katılan eşim Serdar SÜER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ceren SEL SÜER

Elazığ,-2019

İÇİNDEKİLER

KAPAK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
GRAFİKLER LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
3.1. Genel Bilgiler	5
3.1.1. Beyin Anatomisi	6
3.1.2. BOS Fizyolojisi	8
3.2. Mikroorganizmaların SSS'ne Geçişi	9
3.3. SSS Enfeksiyonlarında Klinik Sendromlar	9
3.3.1. Akut Menenjit Sendromu	9
3.3.2. Subakut veya Kronik Menenjit Sendromu	10
3.3.3. Ensefalit Sendromları	10
3.3.4. Santral Sinir Sisteminde Yer Kaplayan Lezyon Sendromu	11
3.4. Etiyoloji	11
3.4.1. Bakteriyel Etkenler	11

3.4.2. Viral Etkenler	13
3.5.Patogenez	15
3.5.1. Bakteriyel Menenjitlerde Patogenez	15
3.5.2. Viral Menenjitlerde Patogenez	16
3.6.Klinik Özellikler	16
3.6.1. Bakteriyel Menenjitlerin Klinik Özellikleri :	16
3.6.2. Viral Menenjitlerin Klinik Özellikleri	17
3.7. Tanı	18
3.7.1. Bakteriyel Menenjitlerde Tanı	19
3.7.2. Viral Menenjitlerde Tanı	20
3.8. Tedavi	20
4. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	22
5. BULGULAR	24
6. TARTIŞMA	27
7. SONUÇ	33
8. KAYNAKLAR	34
9. ÖZGEÇMİŞ	39

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Akut bakteriyel menenjitte görülen klinik bulgular (41).	17
Tablo 2. SSS enfeksiyonu şüpheli hastalarda çalışılan testler (59).	18
Tablo 3. BOS parametreleri (60).	19
Grafik 1. Menenjit şüpheli hastaların BOS örneklerinde multipleks PZR yöntemi ile aranan bakteriyel ve viral etkenlerin dağılımları.	24
Tablo 4. BOS örneklerinde bakteriyel ve viral etken saptanan hastaların cinsiyet, yaş, bulgu ve kliniklerine göre dağılımları.	25
Tablo 5’de bakteriyel ve viral etken saptanan hastaların BOS örneklerinin görünüm, protein, glikoz ve kültür sonuçlarına göre dağılımları gösterilmiştir.	26
Tablo 5. Bakteriyel ve viral etken saptanan hastaların BOS örneklerinin görünüm, protein, glikoz ve kültür sonuçlarına göre dağılımları.	26

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Meninkslerin majör anatomik bölümleri

7



GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. BOS örneklerinde pozitif ve negatif sayısı

24



KISALTMALAR

BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CMV	: Cytomegalo Virus
CRP	: C Reactive Protein
EBV	: Epstein Barr Virus
EV	: Entero Virus
HSV	: Herpes Simplex Virus
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
LP	: Lomber Ponksiyon
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
SSS	: Santral Sinir Sistemi
VZV	: Varicella Zoster Virus

1. ÖZET

BEYİN OMURİLİK SIVILARINDA BAKTERİYEL VE VİRAL ETKENLERİN MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları, hızlı bir şekilde ilerleyip ölüme veya kalıcı doku bozukluklarına yol açabilmesi nedeniyle, hızlı tanı gerektiren hastalıkların başında gelir. Günümüzde aşılama programlarıyla bu konuda ilerleme sağlanmışsa da bu enfeksiyonlar yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle önemini korumaktadır.

Menenjit, subaraknoid boşluğu oluşturmak için beyini sarmalayan pia ve araknoid zarlarının inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. Menenjitler septik, aseptik, tekrarlayan ve kronik olmak üzere dört ana alt gruba ayrılır. Septik menenjitlerde etken bakteriyel mikroorganizmalar iken diğer menenjit tipleri enfeksiyöz (viral, mikobakteriyel veya mantar) veya enfeksiyon dışı nedenlerle olabilir.

Bu çalışmada, Fırat Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına menenjit şüphesi ile gönderilen 50 BOS örneğinden bakteriyel ve viral etkenler hızlı tanı amacıyla multiplex PCR yöntemi kullanılarak çalışıldı. 50 BOS örneğinden birer tane olmak üzere HSV1, PV, VZV ve ikisinde ise *N. meningitidis* saptanmıştır .

Anahtar Kelimeler: BOS, menenjit, bakteriyel etkenler, viral etkenler.

2. ABSTRACT

INVESTIGATION OF BACTERIAL AND VIRAL AGENTS IN BRAIN SPINAL FLUIDS BY MOLECULAR METHODS

Central nervous system (CNS) infections are among the most important diseases requiring rapid diagnosis because they can progress rapidly and lead to death or permanent tissue disorders. Today, although vaccination programs have made progress in this regard, these infections remain important due to their high morbidity and mortality.

Meningitis is defined as inflammation of the pia and arachnoid membranes surrounding the brain to form a subarachnoid space. Meningitis is divided into four main subgroups as septic, aseptic, recurrent and chronic. In septic meningitis, the causative agent is bacterial microorganisms, while other types of meningitis may be infectious (viral, mycobacterial or fungal) or non-infectious.

In this study, bacterial and viral agents of 50 CSF samples sent to Firat University Hospital Microbiology Laboratory with suspicion of meningitis were investigated by using multiplex PCR method for rapid diagnosis. HSV1, PV, VZV and *N. Meningitidis* were detected in 50 CSF samples.

Keywords: Brain Spinal fluid (CSF), meningitidis, bacterial agents, viral agents.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları menenjit, ensefalit, ensefalomiyelitten beyin abselerine, subdural ampiyem, epidural apse, nörit ve intrakraniyal flebitlerden prion hastalıklarına kadar geniş bir klinik dağılımı içerir. SSS’de enfeksiyona neden olan etkenler virüs, bakteri, mantar, protozoa, diğer parazitler olabilir. En sık görülen SSS enfeksiyonları viral ve bakteriyel menenjitlerdir (1). Menenjit; çeşitli organizmaların sebep olduğu, beyni saran zarların inflamasyonudur (2,3). Bu inflamasyon sonucu araknoid zardaki kılcal damarların bütünlüğü bozulur. Böylece kan-beyin bariyerinin geçirgenliği artar, sıvı, protein ve lökositlerin beyin omurilik sıvısına (BOS) geçmesi kolaylaşır (4). BOS, beynin ventrikülleri içinde gezen, beyin ve omurga kolonunu çevreleyen sulu bir sıvıdır. Küçük moleküller, tuzlar, peptitler ve proteinler içerir (5). BOS’a geçen mikroorganizmalar savunma mekanizmasının olmamasından faydalanarak çoğalırlar. Sonuçta ölümle sonlanabilecek ciddi enfeksiyon tablosu oluşur (4). Menenjitin erken ve etkin olarak tedavi edilmesi hastalığın klinik sonuçları üzerinde olumlu etki gösterir. Tedavi edilmeyen hastalarda kafa içi basınç artışına bağlı gelişen komplikasyonlar, sepsis ve çoklu organ yetmezlikleri nedeniyle yüksek mortalite veya kalıcı nörolojik fonksiyon kayıpları görülür (1). Ülkemiz istatistiklerine göre, menenjitler, tanımlanmış enfeksiyon nedenli ölümlerin ikinci en sık nedenidir (6). Erken tanı ve tedavinin son derece önemli olduğu bu hastalıkta menenjit bulguları ile gelen olgular hızla değerlendirilmeli ve hemen uygun antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Bu sayede ölüm oranını azaltmak ve komplikasyonsuz iyileşme oranını artırmak mümkün olabilmektedir (7). BOS’tan izole edilen mikroorganizmalar toplumlarda farklılık gösterebilmektedir. Dünyada ve ülkemizde

menenjite sebep olan ve BOS'tan en sık edilen etkenleri; *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*), *Neisseria meningitidis* tip b (*N.meningitidis* tip b) ve *Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*), Enterovirus (EV), Paraechovirus (PV), Varicella zoster virus (VZV), Herpes simplex virüs (HSV-1), Herpes simplex virüs (HSV-2)'dir (8).

Bu çalışmada, Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Bölümü Laboratuvarına gönderilen ve menenjit ön tanısı ile takip edilen 50 BOS örneğinde bakteriyel ve viral etkenler kültür ve serolojik yöntemler uygulamadan moleküler yöntemler kullanılarak erken tanı elde edilmesi amaçlanmıştır. Bakteriyel etkenlerden; *N.meningitidis*, *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *Streptococcus equi* (*S.equi*); viral etkenlerden; EV, PV, VZV, HSV1, HSV2 Multipleks Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemi ile araştırılmıştır.

3.1. Genel Bilgiler

Santral sinir sistemi enfeksiyonları; menenjit, ensefalit, ensefalomiyelit, beyin apseleri, subdural apiyem, epidural apse, nörit, intrakraniyal flebit, prion hastalıklarından oluşmaktadır. SSS’nde enfeksiyona neden olan etkenler: virüs, bakteri, mantar, protozoon ve diğer parazitler olabilir. SSS enfeksiyonları sporadik yada salgın şeklinde olabilirler. En sık rastlananları bakteriyel ve viral menenjitlerdir. Klinik seyir enfeksiyonun tipine göre akut, subakut, kronik olabilir. Bu enfeksiyonlar nörolojik anormallikler, işitme kaybı, zeka ve motor fonksiyon bozuklukları gibi olumsuz sonuca yol açabildikleri gibi hızla ilerleyip ölümcül de olabilmektedir. Hızlı ilerleme potansiyeli ve kalıcı nörolojik hasar olasılığı nedeniyle acil tanı ve tedavi yaklaşımı gerektirir. Erken tanı ve uygun tedavi ile hastalarda kalıcı bir hasar bırakmadan iyileştirilebilir (9).

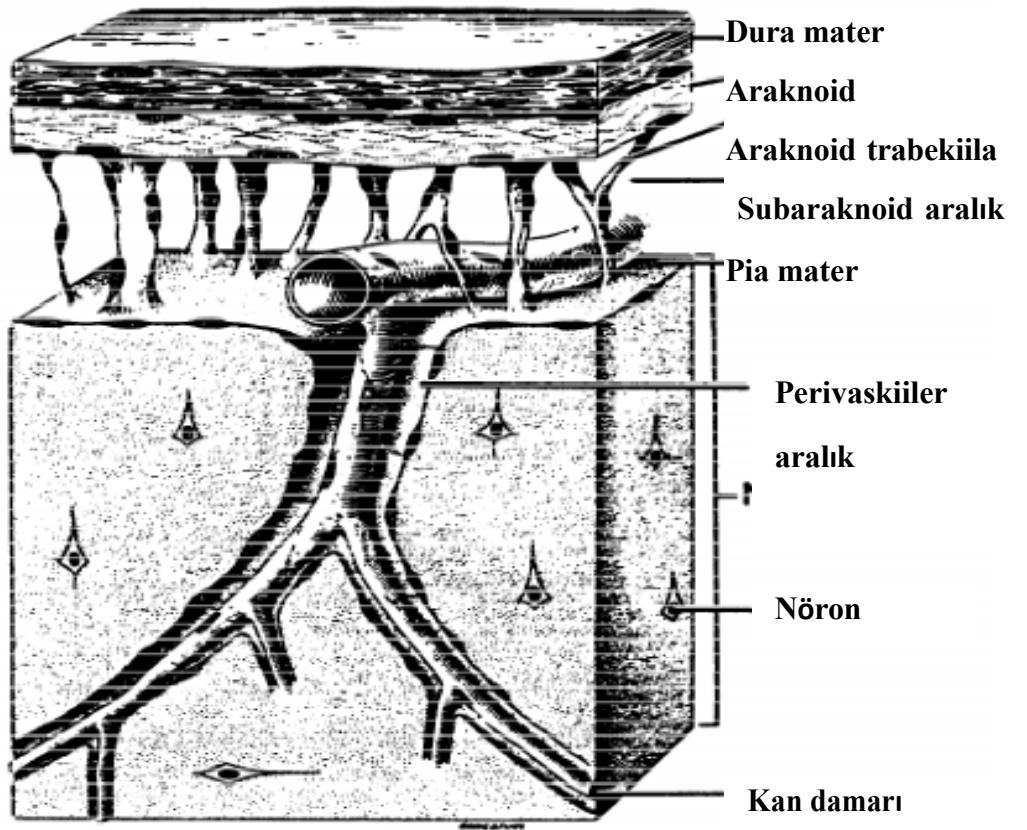
Menenjitin en tanımlayıcı klinik belirtileri ateş, baş ağrısı, bilinç değişikliği bazen de fokal nörolojik bulgulardır. Bu belirtiler enfeksiyöz olmayan durumlarda da görülebilir. Neoplazi, kollajen doku hastalıkları, kist, sistemik hastalıklar gibi birçok hastalık ya da ilaçlar SSS’ni etkileyerek menenjiti taklit edebilir. İyi bir öykü alınması, enfeksiyona neden olan etkenlerle temas, altta yatan hastalıkların risk faktörlerinin bilinmesi, uygun tedavi ve hastalığın seyri açısından önemlidir. Fiziki inceleme ile hastalığın anatomik yerleşimi ve sistemik enfeksiyon belirtileri tespit edilir. Anatomik yerleşimi tespit ederek ayırıcı tanı daraltılır, uygun tedavi belirlenir ve enfeksiyonun klinik seyri öngörülür (9). SSS enfeksiyonlarının olgu ölüm hızı yüksek olduğundan erken tanı ile tedaviye başlanması gerekmektedir. Modern antimikrobiyal tedavinin gelişmesi ile menenjitlerin ölümcül prognozu

azaltılabilmektedir. SSS enfeksiyonlarında uygun tedavi için doğru ve hızlı tanı önemlidir (10).

3.1.1. Beyin Anatomisi

Beyin ve omuriliği saran zarlar yani meninksler, seröz bir zardır ve duramater, araknoid ve piamater katlarından oluşur (11).

- **Dura mater:** En dışta bulunan zardır. Sıkı, elastik olmayan bağ dokusundan oluşur. Kafatası ve omurgalara yapışık halde bulunur.
- **Araknoid:** Ortadaki bulunan zardır. Sıkı, kolejan ve elastik bağ dokudan oluşur. Dura matere yapışiktır ve örümcek ağına benzeyen yapısı ile pia matere bağlanır.
- **Pia mater:** En içteki zardır. Gevşek kolajenöz ile elastik bağ dokusundan oluşmaktadır. Bu zar SSS ile direkt temas halindedir. Beyin ile omuriliği sarar. Pia mater ve araknoid zarların ikisine birlikte leptomeninks denir (12).



Şekil 1. Meninkslerin anatomik bölümleri (10).

Beyni örten bu üç zar aralarında mesafe bırakacak şekilde dururlar. Dura mater ile kemik doku arasındaki aralığa ‘epidural boşluk’, dura mater ile araknoid zar arasındaki boşluğa ‘subdural boşluk’, araknoid zar ile pia mater arasındaki boşluğa ise ‘subaraknoid boşluk’ adı verilir. Subaraknoid boşluk özel bir sıvı olan BOS ile dolmuştur. BOS, subaraknoid boşluğu tamamen doldurarak merkezi sinir sistemini (MSS) sıvıdan oluşmuş bir askıya alınmışçasına sarar ve MSS’nin sağlıklı çalışmasına katkı sağlar. BOS, MSS içinde bulunan özel hücreler tarafından her gün yaklaşık olarak 550 ml salgılanmakta ve diğer yandan başka yerler tarafından emilerek sürekli olarak yenilenmesi sağlanmaktadır. Bu şekilde devamlı olarak sirküle olan BOS’nın toplam hacmi 150 ml kadardır. Bazı hastalıkların teşhisinde

inceleme materyali olarak kullanılabilir ya da tedavi için içine ilaç enjekte edilebilir (13).

3.1.2. BOS Fizyolojisi

Pia materin villuslu yapısı, beyinin ependimal hücrelerinden oluşan boşlukları olan ventriküllerle temas halindedir. Bu yapılara koroid plexus denir. Burada kandaki bazı komponentlerin modifiye ve absorbe edilip ventriküller içine salınmasıyla BOS oluşur. BOS'nın %85'i üçüncü, dördüncü ve lateral ventriküllerde koroid pleksuslar tarafından oluşturulur, %15'i ise meninksler arasından difüzyonla oluşur. Lateral ventriküllerde salgılanan BOS, Monro deliklerinden üçüncü ventriküle geçer. Buradan Aqueductus Sylvii ile dördüncü ventriküle ulaşır. Buradan Luschka ve Magendie delikleriyle sisterna magnaya açılır. Sisterna magna subaraknoid aralıkla devam eder. BOS, ventriküller ve spinal kord etrafındaki subaraknoid boşluk içerisinde dolaşarak superior sagittal sinüse açılan subaraknoid villus yapıları ile yeniden kan dolaşımına katılır. BOS'nın bu döngüsü yaklaşık dört saatte tamamlanmış olur. Yetişkinlerde bir günde dolaşıma katılan BOS miktarı yaklaşık 600 ml'dir. Herhangi bir anda bulunan BOS miktarı yetişkinlerde 100-160 ml, yeni doğanlarda ise 10-60 ml kadardır. BOS'nın oluşması ve geri emilmesi dinamik bir denge halindedir. BOS oluşum hızı normal koşullarda sabit ve ventrikül içi basınçtan bağımsız, geri emilimi ventrikül içi basınca bağımlıdır (14,15,16,17).

3.2. Mikroorganizmaların SSS'ne Geçişi

Enfeksiyon etkenleri; beyin, beyin sapı ve meninkslere damarlarla ya da venler içindeki enfekte trombüslerden geriye doğru yayılımıyla ulaşırlar. Kan yolu ile gelen bakteri ve virüslerin SSS'nde; koroid pleksus, meninks ve beyin parankiması damarlarına ulaşır. Tüberküloz bakterisi, subependimal yada submenenjiyal granülom aracılığıyla doğrudan BOS'na geçebilir. Nörotropik virüsler ise sinirler aracılığıyla beyne ulaşır. Herpes, Varisella zoster ve kuduz virüsleri buna örnektir. Parameninjeal yerleşimli enfeksiyonlar genellikle travma, katater, beyin cerrahi girişimlerinden sonra doğrudan mikroorganizmanın yayılmasıyla gelişir. Frontal ve etmoid paranasal sinüsler ön kafatası boşluğunun altındadır ve buradaki enfeksiyonlar komşuluk yoluyla frontal lop ve çevresine yayılarak enfeksiyonlara neden olur. Maksiller sinüsün enfeksiyonu sonucu temporal lop apseleri oluşabilir. Beyin apseleri arteriyel ya da venözden kaynaklanabilir (18,19,20,21,22,23,24).

Beyin omurilik sıvısındaki değişiklikler enfeksiyon ve enfeksiyona neden olan mikroorganizma ile ilgili önemli bilgi verir. Bakteriyel ve viral menenjitin tanısında BOS örneğinin incelenmesi oldukça önemlidir. BOS, lomber ponksiyon (LP) ile alınır. LP bölgesel enfeksiyon nedeniyle ya da başka bir nedenle yapılamıyorsa sisternal, yüksek servikal (C2) veya ventriküler girişim yapılabilir (9).

3.3. SSS Enfeksiyonlarında Klinik Sendromlar

3.3.1. Akut Menenjit Sendromu

En sık görülen SSS enfeksiyonlarından biridir ve acil tedavi yapılmasını gerektirir. Akut menenjit belirtileri birkaç saat veya gün içinde başlar. Ateş, baş ağrısı, ense sertliği, basit bir huzursuzluktan komaya kadar gidebilen bilinç değişikliğiyle öne çıkar. Çocuklarda kusma görülebilir. Bu belirtiler hasta yaşı ve

altta yatan durumlara bağılı olarak değişkenlik gösterebilir. Klinik olarak ortaya çıkışı mikroorganizmaya bağılı olarak da değişebilir. Akut menenjitte sıklıkla bakteri ve virüsler neden olur. Sıklıkla enterovirüsler, HIV, kabakulak, herpes virüsü ve *Streptococcus pneumoniae*, *N.meningitidis*, *H.influenzae*, *Listeria monocytogenes* (*L.monocytogenes*) bakterileri sebep olur. Nadir olarak protozoonlar (*Naegleria fowleri*) ve diğer parazitler de neden olmaktadır (25,26,27,28,29).

3.3.2. Subakut veya Kronik Menenjit Sendromu

Subakut veya kronik menenjit haftalar, aylar veya yıllar içinde gelişmektedir. Klinik bulgular akut menenjittaki ile aynıdır, daha yavaş ortaya çıkar. Sıklıkla mikobakterilerden *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis*), mantarlardan *Cryptococcus neoformans* (*C.neoformans*), *Coccidioies* spp, histoplazmoz ve spiroketlerden *Treponema pallidum* (*T.pallidum*), *Borrelia burgdoferi* (*B.burgdoferi*) neden olur (19,20,30,31,32).

3.3.3. Ensefalit Sendromları

Serebral korteksin enflamasyonu ile karakterizedir ve çoğunlukla viralidir. Fakat otoimmün olarak oluştuğu durumlar da vardır. Bazı bulguları akut menenjite ile benzerlik gösterir. Her ikisinde de ateş, baş ağrısı, şuur değişikliği görülür. Konuşma değişikliği, nöbet gibi nörolojik gibi belirtiler de görülür. İkisi birlikte olursa meningoensefaliti oluşturur. Ensefalit, beyin korteksinde yaygın veya fokal olabilir. Yaygın durumda durum değişikliği ve nöbetler akut menenjite nazaran daha erken oluşur. Bazı virüsler SSS'inde belirli bölgelere tropizm gösterir ve tanıya yardımcı olur. Örneğin HSV tip 1 ensefalitinde temporal lop tutulur; kişilik değişimi, mental değişim, bilinçte bozulma, nöbetler fokal nörolojik bulguları görülür. VZV, CMV, EBV gibi diğer herpes virüsleri, arbo virüsler (Batı Nil gibi), Human

Immunodeficiency Virus (HIV), rabies ve enterovirüsler akut ensefalite yol açan diğer virüslerdir (20,33,25,34,35,36,37,38).

3.3.4. Santral Sinir Sisteminde Yer Kaplayan Lezyon Sendromu

Beyin apseleri, subdural apiyem, epidural apse gibi lezyonlar, lezyon yerini yansıtan nörolojik bulgular verirler. Klinik belirtiler lezyon veya lezyonların yeri, kafa içi basınç artışının şiddeti ve tekenin SSS'ine geçiş yoluyla ilişkilidir. Klinik bulguları baş ağrısı, bulantı-kusma, iletişim ve algılama bozukluğu, duygusal değişim, görme kaybıdır. *Aspergillus* yada *Mucorales* gibi fungal etkenler, *Toxoplasma gondii* (*T.gondii*) gibi protozoonlar, *Cysticercus* gibi parazitlerle apseye benzer lokalize beyin enfeksiyonları oluşabilir (21,22,39,40).

3.4.Etiyoloji

3.4.1. Bakteriyel Etkenler

Santral sinir sisteminde enfeksiyon oluşturan patojenlerin yaklaşık %80'ini *H.influenzae*, *N.meningitidis*, *S.pneumoniae* oluşturur. Meninkslere yerleşerek enfeksiyon oluşturabilen diğer mikroorganizmalar; *L.monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*), *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*), *Escherichia coli* (*E.coli*), B grubu streptokoklar, *Serratia marcescens* (*S.marcescens*), *Staphylococcus epidermidis* (*S.epidermidis*), *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), *Proteus sp.*, *Salmonella sp.*, *Bacillus anthracis* (*B.anthraxis*), *Enterococcus sp.*, 'dur (41).

a) *Haemophilus influenzae*: Hareketsiz, Gram negatif kokobasillerdir. Fakültatif anaeropturlar. Kanlı besiyerinde ve %5-10 CO₂ 'li ortamda daha iyi ürerler. *H.influenzae* üremek için X faktör (hematin) ile V faktöre (nikotinamid adenin dinükleotid) ihtiyaç duyar ve çukulatamsı agar ilk izolasyonu için uygundur.

Poliribozil ribitol fosfattan oluşan bir kapsüle sahiptirler. Bu kapsülün antijenlerine göre 6 tip serotipe sahiptirler. Bu serotipler; a,b,c,d,e,f olarak adlandırılırlar ve menenjitte sebep olan *H.influenzae* serotip b (Hib)'dir. *H.influenzae* tip b suşlarının %75'i beta laktamaz oluşturur ve bu durum tedaviye yaklaşımda önemlidir. Dış zarında bulunan lipopolisakkarid de kapsül gibi virülans faktörüdür. Epidemiyolojik çalışmalar esnasında alt tip analizi için dış zar proteinlerinden (Omp) yararlanılmaktadır. En sık görülen serotipleri: H, 2L,3L dir (43).

b) *Neisseria meningitidis*: Sporsuz, hareketsiz, oksidaz pozitif, katalaz negatif, Gram negatif diplokok bakterilerdir. Kanlı ve çukulatamsı agar, Thayer-Martin besiyeri, beyin- kalp agarı veya zenginleştirilmiş Müller Hinton agarda, 35-37°C'de %3-10 CO₂ içeren ortamlarda ürerler. Glikozu ve maltozu fermente ederler fakat laktozla sükrozu fermente etmezler. Virülansta rol oynayan yapıları; kapsüler polisakkarit, pilus (fimbria), lipopolisakkarit yapı, IgA proteaz, Omp, dış membran vezikülleri ile demir gibi metabolik yollardır. Bakteri kapsül sayesinde konak savunmasından korunur. *N.meningitidis* taşıyıcılarındaki bakterilerin %20-90'ının kapsülsüz olduğu tespit edilirken, invazif enfeksiyona sebep olan bakterilerde kapsüle rastlanmıştır (42). *N.meningitidis*, kapsüllerindeki polisakkarit yapısına göre serogruplara, bu serogruplarda Omp yapısına göre serotiplere ayrılmaktadır. Bu güne kadar A, B, C, D, H, I, K, L, X, Y, Z, 29E ve W135 serogrupları ve 20 serotip tanımlanmıştır. Bu serogruplar ve serotipler epidemiyolojik çalışmalarda ve aşı geliştirmede önemlidir (42,43,44) .

c) Gram negatif basiller: *Klebsiella sp*, *E.coli*, *S.marcescens*, *P.aeruginosa*, *Salmonella sp*, gibi aerobik Gram negatif etkenler menenjitte sebep olmaktadır. Bu

etkenlerin sebep olduğu menenjitler daha çok yeni doğanlarda, yaşlılarda, diyabet hastalarında, alkolik kişilerde ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde görülür (45,46).

d) *Streptococcus agalactiae*: Yeni doğanlarda menenjite sebep olan etkenlerin neredeyse yarısını oluşturur. Yetişkin grupta ise; gebelik durumunda, 60 yaş üstünde, diabetes mellitus, alkol bağımlılığı, böbrek yetmezliği olan kişilerde menenjite sebep olmaktadır (41,42,45,45,47).

e) *Staphylococcus aureus*: Genellikle hastane kökenli menenjitlere sebep olurlar. Ayrıca BOS şantı olan ve beyin cerrahi girişimi yapılmış kişilerde menenjit sebebidir (14,15).

f) Anaerobik bakteriler: Nadir olarak menenjit nedenidir. Gastrointestinal rahatsızlıklar, kafa travması, BOS şantı, bağışıklığın baskılanması anaerobik bakterilerin menenjit oluşturmaya yatkınlık sağlar (48,49). Kafa travması ve beyin cerrahi işlemleri geçiren kişilerde *Clostridium* türleri menenjite sebep olur. *Fusobacterium* türlerinin sebep olduğu menenjit otitis medianın komplikasyonudur (42).

g) Diğer bakteriler: Enterokoklar, viridans streptokok ve A grubu streptokok nadiren menenjite sebep olurlar. *Nocardia*'nın sebep olduğu menenjit; kafa travması, malignite, sarkoidoz sonrası gelişebilmektedir. *Bacillus sp.* İle *Stomatococcus* gibi bakteriler ise nötropeni hastalarında menenjite sebep olabilmektedir (42).

3.4.2. Viral Etkenler

a) Enterovirüsler (EV): Menenjite en sık sebep olan virüstür. Viral menenjitin yaklaşık olarak %80-95'inden sorumludurlar (50,51). EV; atık su, kanalizasyon ve karasinekler aracılığıyla yayılır. Özellikle sıcak havalarda insanların

temizliğe önem vermemesi durumunda EV yayılımı olur. EV en çok küçük çocuklar ve süt çocuklarında menenjitte sebep olur (52).

b) Arbovirüsler: Bu virüs eklem bacaklılar aracılığıyla aktarılırlar. Yaz ve sonbahar mevsiminde menenjitte sebep olabilirler (53). Arbovirüslerin neden olduğu menenjitte özellikle Amerika’da rastlanmaktadır. Buradaki bazı eyaletlerde sivrisinek ve keneler vasıtasıyla taşınarak menenjitte sebep olurlar (54).

c) Kabakulak virüsü: Aşılanma olmayan toplumlarda aseptik menenjit ve ensefalite sebep olur (54). Kabakulak iken oluşan menenjit kendiliğinden düzelir (55).

d) Herpes virüsler (HSV): Herpes virüs ailesindeki HSV 1, HSV 2, EBV, VZV, CMV, *Human herpes* virüs 6 (HHV6) kaynaklı enfeksiyonlar nörolojik sorunlara sebep olabilir (53). Bu virüsler aseptik menenjitte de sebep olmaktadır fakat menenjitte en sık sebep olanı HSV’dir (56). Merkezi sinir sisteminde enfeksiyon meydana getiren HSV1 tedavi edilmezse ölümle sonuçlanabilir. HSV2 menenjiti kendiliğinden iyileşebilir (54,57). VZV ensefalite sebep olur. Fakat deride lezyon gelişmediği halde BOS’ta VZV DNA’nın saptandığı aseptik menenjitlere rastlanmıştır (58). CMV ile EBV aseptik menenjitte sebep olabilirler (42).

e) Human immunodeficiency virüs (HIV): Bu virüs menenjit veya meningoensefalite sebep olabilir. HIV beynin zarlarına tutunarak MSS’de kalıcı olabilir (42). Akut menenjit, HIV’li bireylerde ortaya çıkmadan sessiz kalabilir (42,57).

f) Diğer virüsler: İnfluenza A virüs, İnfluenza B virüs, lenfositik kariyomenenjit virüsü, parainfluenza virüsleri, adenovirüsler ve parvo virüs B19 menenjitte sebep olabilir (3,15,59,3,60,61).

3.5.Patogenez

3.5.1. Bakteriyel Menenjitlerde Patogenez

Bakteriyel menenjit patojenleri vücuda solunum yoluyla girerler. Olgular genellikle nazofarengeyal kolonizasyondan sonra oluşan bakteriyemiden sonra gelişir. Bakteriyel menenjit patogenezinde iki mekanizma vardır. Birincisi, bakterinin konakta kolonize olarak subaraknoid bölgeye yayılımıdır. İkincisi, konağın enfeksiyonlara karşı verdiği bağışık yanıttır (62).

Kafatası, leptomenenks, ve kan beyin bariyeri (KBB) gibi yapılar steril olan BOS'u enfeksiyonlara karşı korur. Bu yapılarda meydana gelen hasarlar ile patojenler SSS'ine ulaşarak menenjite sebep olur (62).

Bakteriyel menenjitin oluşumu dört evreden oluşur :

- 1- Bakteriyel kolonizasyon ve mukoza altına yayılması,
- 2- Vücut savunma mekanizmalarından kurtularak etkenin SSS'ine geçişi (hematojen yol, retrograt nöronal invazyon, doğrudan komşuluk yoluyla geçişi) ve ardından SSS'inde enfeksiyon,
- 3- Subaraknoid alan ve ventriküler boşlukta bakterinin çoğalması ve enflamasyonun indüklenmesi,
- 4- Enfamasyonun ilerleyerek patolojik sonuçlarının olması ve SSS hasarı.

Bu basamaklara karşı avantajlı fonksiyonel ve morfolojik özelliği olan mikroorganizmalar menenjite daha sık sebep olurlar (42) .

3.5.2. Viral Menenjitlerde Patogenezi

Bütün mukozalar virüslerle kolonize olabilir fakat konakta virüsün girişini önleyen engeller vardır. Bunlara örnek olarak solunum sistemindeki ince mukus tabakası, alveol makrofajları, midede ki asitli ortam, safra sıvısı verilebilir (54).

Konağın savunma sisteminden kurtulan virüsler çoğalarak viremi oluşturarak damarca zengin olan doku ve organlar (karaciğer, dalak, kaslar) başta olmak üzere vücuda yayılır. Viremiden sonra virüsler retiküloendotelyal dizge (RES) ile ortadan kaldırılır. Büyük virüsler küçük virüslere göre daha çabuk yok edilir. Bu aşamada virüsler bazı hücreleri kullanır ve konak savunmasını etkisiz hale getirebilir. Örneğin; kızamık, herpes ailesi ve kabakulak virüsleri akyuvarlarda çoğalarak etkisiz kılınmaktan korunurlar (54).

Virüsler dendrit, akson ve glia gibi yapılarla yayılarak alyuvarlarla da taşınabilirler (54).

3.6.Klinik Özellikler

3.6.1. Bakteriyel Menenjitlerin Klinik Özellikleri

Bakteriyel menenjit hastalarında beyin zarlarının iltihabına yönelik bulgular, baş ağrısı, ateş, serebral disfonksiyon belirtileridir. En sık görülen bulgu ateştir. Ateş ile beraber iştahsızlık ve halsizlik , üst solunum yolu enfeksiyonu , miyalji, taşikardi, terleme, hipotansiyon ile cilt döküntüleri görülebilir (41).

Tablo 1. Akut bakteriyel menenjitte görülen klinik bulgular (41).

BELİRTİ VE BULGULAR	SIKLIK (%)
Baş ağrısı	≥90
Ateş	≥90
Bilinç değişikliği	≥80
Kusma	~35
Nöbet	~30
Fokal nörolojik bulgular	10-20
Papilodem	<5

3.6.2. Viral Menenjitlerin Klinik Özellikleri

Menenjite sebep olan virüsün çeşidine göre klinik bulgular farklı olabilir. Bazı durumlarda beyin zarında tutulumlar görülürken bazı durumlarda başka organlarda da tutulumlar görülebilir (57).

EV menenjitinde bulgular konak yaşı ve bağışıklık durumu ile alakalıdır. Yeni doğan EV enfeksiyonlarında ateş en belirgin bulgudur. Ateş ile beraber döküntü, kusma ve emmeme görülür. Hastalığın başlangıcı anidir ve bir haftadan uzun sürebilir (57).

Herpes simplex tip 2 menenjitinde en sık rastlanan klinik bulgular baş ağrısı, ateş ve ense sertliğidir (5).

Menenjitli hastalardaki dalak büyümesi ve farenjit gibi bulgular EBV, yaygın olarak görülen döküntüler ise VZV enfeksiyonunu düşündürmelidir (5).

3.7. Tanı

Menenjitü düşündüren klinik bulgu ve belirtilerde hastaya tanı lomber ponksiyon (LP) ile alınan BOS'un incelenmesi ile konulur. Hastaya LP kararı verildikten sonra yapılması gereken işlem kafa içi basıncında artış ve kitle olmadığını saptamaktır.

LP işlemi, L3-L4 veya L4-L5 hizasından invertertebral boşluğa girilecek şekilde yapılır. LP ile alınan BOS hemen incelenmeye alınmalıdır. BOS, hipotonik olduğundan nötrofiller hızlı bir şekilde parçalanır. *N. menengitidis*, *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* ısı değişimlerinden çok çabuk etkilenirler ve kısa bir süre içinde ölürler. Bu sebeple işleme alınamayacak BOS'lar oda ısısında ya da 37°C de inkübatör ortamında bekletilmelidir. LP ile alınan BOS örnekleri tablo 2'deki testler için kullanılabilir (59).

Tablo 2. SSS enfeksiyonu şüpheli hastalarda çalışılan testler (59).

Rutin Testler

- Lökosit sayısı ve hücre tipi
- Eritrosit sayısı
- Glukoz konsantrasyonu
- Protein konsantrasyonu
- Gram boyası
- Bakteriyel kültür

Klinik Şüphe Üzerine Yapılabilen Selektif Spesifik Testler

- Viral kültür
 - VDRL
 - Aside rezistan basiller için kültür ve yayma
 - Çini mürekkebi boyası
 - Kriptokokkal polisakkarit antijen
 - Fungal kültür
 - Antikor testleri
 - PCR
 - Sitoloji ve flow sitometri
-

3.7.1. Bakteriyel Menenjitlerde Tanı

Bakteriyel menenjitli hastaların çoğunda BOS'ndaki lökosit sayısı 100/mm³'den fazladır. *L.monocytogenes*'in sebep olduğu menenjitlerde ise lenfosit sayısı fazladır. Bakteriyel menenjitlerde BOS'ndaki glikoz miktarı 40 mg/dL'nin altındadır. BOS/kan glikoz oranı 0,5'den az ise bakteriyel menenjit düşünülür. BOS/serum glikoz oranındaki düşüklük bakteriyel menenjitin dışında tüberküloz menenjiti, HSV ensefaliti ile kabakulak ensefaliti gibi durumlarda da görülür. Glikozun normale dönmesi tedavinin olumlu yönde ilerlediğini gösterir (37,60). Normalde BOS'ndaki protein 15-45 mg/dL iken, bakteriyel menenjit hastalarında bu oran yüksek olarak saptanmıştır (60).

Tablo 3. BOS parametreleri (60).

Beyaz küre miktarı	1000-5000/mm ³
Nötrofil yüzdesi	>%80
Protein	100-500 mg/dL
Glikoz	40 mg/dL
BOS/serum glikoz oranı	0.4
Gram boyama	%60-90 pozitif
Kültür	%70-85 pozitif
C- Reaktif protein	>100 ng/mL
Laktat	>3,8 mmol/L
Limulus lizat testi	Gram negatiflerde pozitif

Gram boyama ile bakteriyel menenjitli hastalarda mikroorganizmalar tanındığından hızlı tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır ve özgüllüğü %100'dür

(37). BOS'ndaki bakteri yoğunluğuna bağlı olarak Gram boyamada bakteri görülme olasılığı artar (60). BOS'nın bulanık olduğu durumlarda santrifüj yapılmadan BOS preparatı hazırlanıp incelemeye alınabilir (61).

Beyin omurilik sıvısı kültürü hemen yapılmalıdır. BOS, rutinde kanlı agar ve çukulatamsı agar aerop ve anaerop ortamda ekilmelidir. Sıvı besiyeri olarak da beyin-kalp infüzyon sıvı besiyeri tercih edilebilir. Bakteriyel menenjitli olguların %80'inde kültüründe üreme olur, kültür sonucunu vermek için 48 saat beklenmesi gerekir ve izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarına bakılır (62,63).

Bakteriyel menenjitlerde kültür sonuçlarının geç alınması ve Gram boyamanın istenilen duyarlılıkta olmaması gibi sebeplerden dolayı PZR testlerinin kullanımı son yıllarda artmıştır (64,65).

3.7.2. Viral Menenjitlerde Tanı

EV menenjitinde PCR yöntemi kültürden daha duyarlıdır. HSV2 menenjitli hastalarda hücre sayısı $500/\text{mm}^3$ den azdır ve BOS glikoz düzeyi normaldir. Kabakulak menenjitinde BOS'ndaki hücre sayısı artar ve BOS glikoz düzeyi normaldir (50).

3.8. Tedavi

Bakteriyel menenjit tıbbi olarak acil bir durumdur. BOS'nda enfeksiyon etkenlerine karşı savunma mekanizması çok az olduğundan patojenler BOS'na ulaştığında hızla çoğalarak ölümle sonuçlanmalara yol açabilir. Bu sebeple erken tanı ve tedavi yaşamsal değer taşımaktadır (66,67). Bakteriyel menenjit şüpheli hastalarda önce kan kültürü alınıp LP yapılmalıdır. LP ile alınan BOS örnekleri Gram boyama yapılmalıdır ve acil olarak antibiyotik başlanmalıdır. Tedavide amaç nörolojik hasarları ve ölümü engellemektir (67).

Enterovirus menenjtlerinde, EV için özgöl ilaç yoktur. EV tedavisinde Picarnovirüs karşıtı ilaç olan plekonaril kullanılır. Kabakulak virüsü için de özgöl bir ilaç bulunmamaktadır. HSV2 menenjitlerinde asiklovir kullanımı önerilir (49,50).



4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında bakteriyel ve viral menenjit düşünülen hastaların BOS örneklerinden multipleks PZR yöntemi ile çalışıldı. Çalışmaya 50 BOS örneği dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen BOS örneklerinden hem bakteriyel hem viral menenjit çalışıldı.

Çalışmada, Fast Track Diagnostic (FTD) Bacterial Meningitis kiti ve BioGX Viral Meningitis kitleri kullanıldı.

Laboratuvara gelen BOS örnekleri bekletilmeden işlemine alındı. Bakteriyel menenjit için BOS örneklerinden 400 mikrolitre (μ l) alınıp izolasyon cihazına yüklendi. İzolasyon işlemi sonunda 60 μ l DNA elde edildi. 0.2 ml'lik PCR tüplerine FTD bacterial meningitis kiti ile hazırlanan PZR mixinden 15 μ l, izolasyon sonucu elde edilen DNA'lardan 10 μ l bırakıldı. DNA ve mixten oluşan bu tüpler kısaca vortekslendi. Tüpler, PZR cihazına yüklenerek FTD bakterial meningitis protokolünde program başlatıldı.

Viral menenjit için BOS örneklerinden sample buffer tüplerine (sbt) 200 μ l bırakıldı. Tüp septum kapağı ile kapatıldı, iyice vortekslendi ve cihaza yerleştirilerek viral menenjit PCR protokolünde çalışıldı.

50 BOS örneğinin tamamına yukarıdaki işlemler uygulandı.

4.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

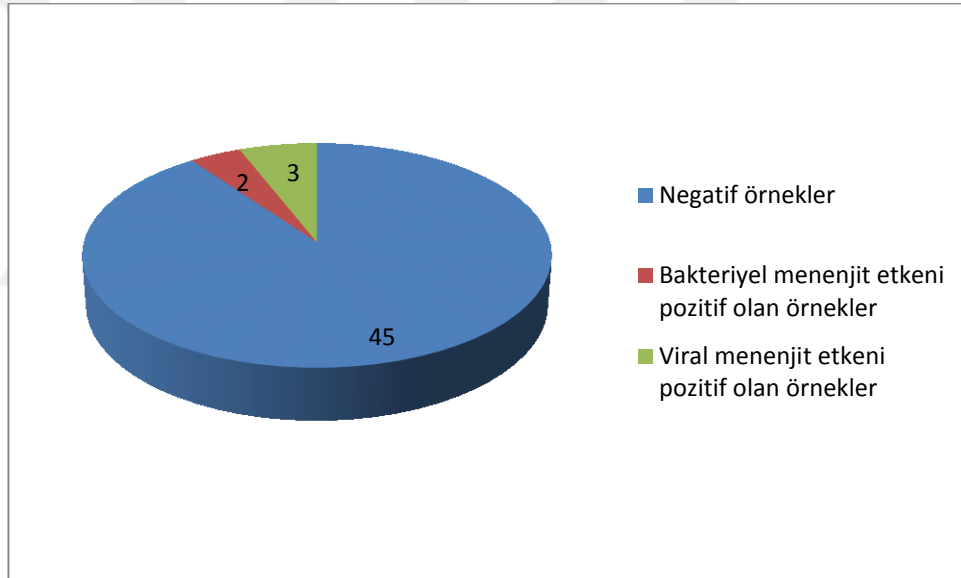
- PCR cihazları (Rotor Gene Q, BD Max)
- İzolasyon cihazı (EZ1)
- Güvenlik kabini (Aura PCR)
- Derin dondurucu (Vestel)
- Buzdolabı (Uğur)

- Vortex (Biosan- combi spin)
- Mikropipet seti (Discovery)
- 2 ml'lik vida kapaklı tüp
- 1.5 ml'lik vida kapaklı tüp



5. BULGULAR

Multipleks PZR yöntemi kullanılarak incelenen 50 BOS örneğinden; 45'i bakteriyel ve viral menenjit etkeni açısından negatif çıktı. Beş örneğin üç tanesinde viral menenjit (*HSV1*, *PV* ve *VZV*), iki tanesinde bakteriyel menenjit (*N.meningitidis*) etkeni saptandı. Menenjit şüphesi ile gönderilen BOS örneklerine ait hastaların 28'i kadın, 22'si erkekti ve ortalama yaşları 13.96'dıydı. Grafik 1'de menenjit şüpheli hastaların BOS örneklerinde multipleks PZR yöntemi ile saptanan bakteriyel ve viral etkenlerin dağılımları gösterilmiştir.



Grafik 1. Menenjit şüpheli hastaların BOS örneklerinde multipleks PZR yöntemi ile aranan bakteriyel ve viral etkenlerin dağılımları.

Menenjit şüpheli hastaların BOS örnekleride multipleks PZR yöntemi ile aranan viral etkenlerden birer tane olmak üzere HSV1, VZV ve PV; bakteriyel etkenlerden iki (2) adet *N.meningitidis* saptanmıştır. Tablo 4'de BOS örneklerinde bakteriyel ve viral etken saptanan hastaların cinsiyet, yaş, bulgu ve kliniklerine göre dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 4. BOS örneklerinde bakteriyel ve viral etken saptanan hastaların cinsiyet, yaş, bulgu ve kliniklerine göre dağılımları.

Etken	Cinsiyet	Yaş	Sayı	Bulgu	Klinik
HSV1	Kız	19 gün	1	Hidrocefali	Yeni doğan yoğun bakım
PV	Kız	8 gün	1	Holoprozensefali	Yeni doğan yoğun bakım
VZV	Erkek	7 yaş	1	Ensefalit	Büyük çocuk
<i>N.meningitidis</i>	Kız	18 yaş	1	Meningokok menenjit	Büyük çocuk
<i>N.meningitidis</i>	Erkek	9 yaş	1	Meningokok menenjit	Büyük çocuk

Tablo 5’de bakteriyel ve viral etken saptanan hastaların BOS örneklerinin görünüm, protein, glikoz ve kültür sonuçlarına göre dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 5. Bakteriyel ve viral etken saptanan hastaların BOS örneklerinin görünüm, protein, glikoz ve kültür sonuçlarına göre dağılımları.

Etken	Görünüm	Protein	Glikoz	Kültür
HSV1	Berrak	27.1 mg/dL	26 mg/dL	Üreme olmadı
PV	Berrak	349.8 mg/dL	31 mg/dL	Üreme olmadı
VZV	Berrak	12.4 mg/dL	69 mg/dL	Üreme olmadı
<i>N.meningitidis</i>	Bulanık	110 mg/dL	71 mg/dL	Üreme olmadı
<i>N.meningitidis</i>	Bulanık	90 mg/dL	87 mg/dL	Üreme olmadı

Glikoz Referans Aralığı= 75-115 mg/dl.
Protein Referans Aralığı= 135-145 mg/dL

6. TARTIŞMA

Menenjitte en sık sebep olan etkenler HSV1, EV, VZV ve *N.meningitidis*'dir. Bu patojenler genellikle genç erişkinlerde menenjitte sebep olurlar (3). Sünbül ve ark. yaptığı araştırmada menenjit olgularının %50'sinin 25 yaş aralığında, Pişkin ve ark. araştırmalarında menenjitlerde yaş ortalamasının 36.8, Çelik ve ark. ise viral menenjitlerde yaş ortalamasını 29.8 olarak bildirmişlerdir (10,37,49). Çalışmamızda ise menenjit yaş ortalaması 13.96 bulunmuştur.

Hastaların kliniğimize başvuru süresi incelendiğinde bakteriyel menenjit olgularının ortalama 3-4 gün, viral menenjit vakalarının 4 gün olduğu görülmüştür. Hastalar poliklinik/kliniklere genel olarak ateş, baş ağrısı, bulantı ve kusma, bilinç değişikliği şikayetleri ile başvurmuşlardır.

Bakteriyel menenjitlerde BOS'ta genellikle yüksek düzeyde hücre artışı ve PMNL hakimiyeti ile protein seviyesinin yükselmesi beklenir. Viral menenjitlerde ise BOS hücre hakimiyeti normal seviyededir (10). *N.meningitidis* pozitif olan hastamızın BOS örneğinde PMNL hakimiyeti görülürken, HSV1, PV, VZV'ü pozitif çıkan hastaların BOS örneklerinde PMNL görülmemiştir.

BOS görünümü açısından incelediğimizde, Tunkel ve ark.'nın araştırmalarında bakteriyel menenjitlerde %19 berrak, %67 bulanık görünümde iken, viral menenjitlerde %83 berrak, %17 hafif bulanık görünüm şeklinde sonuca ulaşılmıştır. Ross ve ark. ise akut bakteriyel menenjitlerde BOS'u %21.3 berrak, %70.7 bulanık olarak saptamıştır (2,10). Çalışmamızda bakteriyel menenjiti olan hastamızın BOS örneği bulanık görünümlü, viral menenjitlerde BOS berrak görünümlü olarak saptanmıştır.

Yapılan araştırmalar akut bakteriyel menenjit enfeksiyonlarında sinüzit, otit, kafa travması, alkolizm, orak hücreli anemi, şant gibi faktörlerin etkili olduğunu ortaya koymuştur (10). Turunç ve ark. nozokomiyal menenjit tanısı almış 12 olguyu incelemişler ve bu hastaların altısına ventrikülo-peritoneal şant konulduğunu, iki hastaya da cerrahi girişim uygulandığını belirterek izole ettikleri etkenleri sırasıyla Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) (%50), *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* olarak bulmuşlardır. Kim ve ark. Kore’de 91 nozokomiyal menenjitli hastada yaptıkları çalışmada en sık etkenleri sırasıyla koagülaz negatif stafilokok (KNS), *Acinetobacter spp.* ve bu hastaların da %85.7’sinde eksternal venriküler diren olduğunu vurgulamışlardır (62). Sautter ve ark. ise 1984 yılında cilt dezenfeksiyonu sırasında kullanılan kontamine benzalkonyum klorid solusyonuna bağlı ilk *Serratia marcescens* (*S.marcescens*) vakasını tanımlamışlardır (10,46,47). Çalışmamızda menenjite zemin hazırlayan travma ve üst solunum yolu enfeksiyonu varlığı mevcut olarak bulunmuştur.

Tunkel ve ark. viral menenjit olgularında kabakulak ve solunum yolu enfeksiyonları faktörlerini saptamıştır (10). Menenjitlerde antibiyotikler mikroorganizmaların eradikasyonunda başarılıdır fakat hala komplikasyonlar meydana gelmektedir. En uygun antibiyotik verildiğinde bile komplikasyon gelişebilmektedir. Akut bakteriyel menenjitlerde Tunkel ve ark. %8.2, Pişkin ve ark. %41, Çelik ve ark. %15, Yamazhan ve ark. %12, Alp ve ark. %5.9 oranında komplikasyon olduğunu ortaya koymuşlardır (7,10,46,47,59).

Çalışmamızda bakteriyel menenjit hastalarının ikisinde komplikasyon oluşmuştur. Menenjitlerde antibiyotik alanındaki gelişmelere paralel olarak son yıllarda azalma görölmüştür fakat yine de önemini yitirmemiştir (4).

Menenjitlerde yapılmış çalışmalarla prognoz üzerine etkili olan parametreler ortaya konulmuştur. Sonuç olarak ileri yaş, bilinç değişikliği bulunmuştur. BOS proteinin yüksek olması, BOS glukozunun düşük olması, BOS hücre sayısının düşük olması, serum CRP düzeyi gibi risk faktörlerinin mortaliteyi yükselttiği gözlenmiştir (42,57,58).

Gram boyama ve kültür tanıda önemini korumaktadır. Fakat antimikrobiyal kullanımı kültürde pozitiflik yakalama oranını büyük oranda düşürmektedir. Menenjitlerde hızlı ve güvenilir tanı çok önemli olduğundan, Gram boyama ve kültürün yanı sıra moleküler yöntemler de çok sık olarak kullanılmaktadır (68).

Menenjit bulguları genellikle baş ağrısı, ateş, kusma, bulantı ve bilinç değişikliğidir. Gurley ve ark. hastalardaki bulguları *N.meningitidis*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae* bakterileri için değerlendirdiğinde her üç bakteri için de klinik bulgu olarak ateş (%100, %100, %100), kusma (%80, %61, %56), baş ağrısı (%82, %52, %28) olarak saptamışlardır (10). Vashishtha ve ark. yaptıkları çalışmada bulguları ateş (%91), bilinç bulanıklığı (%62.7), kusma (%50.8) şeklinde saptamışlardır (29). Taşkesen ve ark. yaptıkları çalışmada SSS enfeksiyonlu hastalarda en çok ateş, kusma, baş ağrısı ve havale geçirme bulgularını bildirmişlerdir (11). Yamazhan ve ark. yaptıkları çalışmada baş ağrısı, ateş, bilinç kaybının yanı sıra ciltte döküntüler de saptamıştır (41). Çalışmamızda laboratuvarımıza BOS'u gönderilen hastalarda en sık rastladığımız bulgular ateş, baş ağrısı, bilinç kaybı ve ense sertliğidir.

Beyin omurilik sıvısı, metabolik önemli işlevleri olan bir sıvıdır. Normal BOS proteini 23-38 mg/dL arasında değişmekte iken, menenjitli hastalarda bu oran 40-440 mg/dL arasındadır. Normal BOS glukozu ise kan glukozunun yarısı kadardır. Menenjit vakalarında BOS'ndaki glukoz değeri düşmektedir. Önal ve ark.

değerlendirdikleri 30 menenjit vakasında BOS glukoz/kan glukoz oranı <0.6 olan hasta sayısını %81 oranında saptamışlardır (37). Çalışmamızda HSV1, VZV, *N.meningitidis* pozitif hastalarda BOS protein düşük çıkarken PV pozitif hastada BOS protein yüksekliği saptanmıştır.

Cho ve ark. 402 menenjit olgusunu değerlendirmişlerdir. En sık etken olarak *S.galactiae* (%24.6), daha sonra etkenleri sırasıyla *S.pneumoniae* (%22.6) ve *H.influenzae* (%16.7) olarak bulmuşlardır. Ancak yenidoğan dışı yaş gruplarını değerlendirdiklerinde en sık etkeni *S.pneumoniae* olarak belirtmişlerdir (26). Gurley ve ark. 766 menenjitli hastanın BOS'unu incelemişler ve 189 hastada kültür ve PZR ile bakteriyel menenjit tanısı koymuşlardır. İzole ettikleri etkenler sırasıyla, 136 (%18) hastada *N.meningitidis*, 25 (%3) hastada *H.influenzae* ve 23 (%3) hastada *S.pneumoniae* olarak bulmuşlardır (37). Mani ve ark. 10 yıllık bir retrospektif araştırmada 385 menenjit hastasının 284 (%73.8)'ünü Gram boyama, kültür ve PZR bakteriyel menenjit araştırmışlardır. Bu çalışmaları sonucunda *S.pneumoniae*'yi en sık etken olarak saptadıklarını açıklamışlardır. Bundan sonra gelen etkenleri sırasıyla diğer Gram negatif basiller, *Streptococcus spp.*, *S.aureus*, *H.influenzae* ve *N.meningitidis* olarak saptamışlardır (33). Çalışmamızda bakteriyel menenjit etkeni olarak *N.meningitidis*'i saptadık.

Silva ve ark. yaptıkları üç yıllık çalışmada, 168 akut bakteriyel menenjit etkenlerini %24.4 *S.pneumoniae*, %10.7 *N.meningitidis*, %2.4 *H.influenzae* ve %5.4 diğer bakteriler olarak saptamışlardır. Güçlü ve ark. 889 BOS örneğini incelemişler ve 74'ünde (%8.3) mikroorganizma izole edilmişlerdir. *S.aureus* (%33.8) en sık izole edilen etken olarak tespit edilirken bunu *S.pneumoniae* (%8.1) ve *N.meningitidis* (%6.7)'in izlediğini bildirmişlerdir (41). Demiroğlu ve ark. yaptıkları beş yıllık

retrospektif çalışmada, 51 erişkin menenjit/meningoensefalit hastasını değerlendirmişlerdir. 51 olgunun 29 (%56.9)'una akut bakteriyel menenjit tanısı konulup, 15 (%51.7)'inde kültür pozitifliği saptamışlardır. On hastada *S.pneumoniae*, üç hastada *L.monocytogenes*, bir hastada *S.aureus*, bir hastada ise *S.pyogenes* saptamışlardır (61). Özdemir ve ark. yaş aralığı 1 ay-13 yaş arasında değişen 44 menenjitli hastada yaptıkları çalışmada en sık saptanan bakteriyel menenjit etkenlerini sırasıyla *S.pneumoniae* (%27,3), *H.influenzae tip b* (%11,4) ve *N.meningitidis* (%11,4) olarak bulmuşlardır (4). Çalışmamızda bakteriyel menenjit etkenlerinden iki tane *N.meningitidis*'i saptanmıştır.

Santral sinir sisteminin virüs enfeksiyonları, antivirallerle tedavi edilse de nadir olarak görülmektedir (54). Çalışmamızda birer adet olmak üzere HSV, EV ve PV saptanmıştır.

Menenjitlerde hızlı tanı oldukça önemlidir. Laboratuvarlar etkene yönelik hızlı tanıya götürecek olan bir tanı yöntemi geliştirmelidir. Moleküler yöntemlerde laboratuvarlar, ekonomik sebeplerden dolayı örnek biriktirmek zorunda kalmaktadır. Bu durumda tanıda geç kalınmakta olup dolayısıyla yöntemin değerinin azalmasına neden olmaktadır. Bakteriyel yada viral etken saptanmasına rağmen tedaviyi yönlendirmek açısından geç olmaktadır. Bu açıdan bakıldığında, laboratuvarların örnek biriktirmek zorunda kalmayacakları bir moleküler yöntem seçilmelidir (50,60,61). Çalışmamızda tanıyı hızlandırmak amacıyla bakteriyel ve viral etkenleri saptarken multipleks PCR yöntemi kullanılmıştır.

Bakteriyel menenjitin tanısında kültür altın standarttır fakat BOS'da az sayıda etken mikroorganizma olması, BOS örneğinin fazla alınamaması gibi sebepler kültür

kullanımını kısıtlar. Bu sebeple laboratuvarlar tanıda moleküler yöntemlere yönelmektedir.



7. SONUÇ

Akut menenjitlerde erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Bu nedenle baş ağrısı, ateş, bulantı-kusma, ense sertliği ve bilinç değişikliği yakınmalarıyla başvuran hastalarda menenjit bulguları mutlaka araştırılmalı ve menenjitten şüphelenilen vakalarda LP yapılarak BOS incelenmelidir. Gram boyama ve kültür tanıda halen altın standart olarak önemini korusa da, hızlı tanı ve tedavi için moleküler yöntemlerin kullanılma sıklığı gittikçe artmaktadır.

Sağlık Bakanlığı'nın mikroorganizmalara bağlı menenjit hastalığını azaltmak amacıyla uyguladığı menenjit aşılama programı ile son yıllarda ciddi anlamda menenjit olgularında azalma görülse de, halen menenjit hastalığı önemini korumaktadır. Bu nedenle menenjit şüpheli hastalarda erken tanı çok önemlidir. Ve bu amaçla altın standart Gram ve BOS kültürünün yanında tanıya yardımcı olabilecek hızlı yöntemlere gereksinim duyulmaktadır. Bu nedenle, menenjit şüpheli hastalardan alınan BOS örneklerinde erken tanıyı hızlandırmak amacıyla; direkt Gram boyama ve bakteriyel kültür veya serolojik testlerle birlikte bakteriyel, viral veya paraziter etkenlerin tanımlanabildiği PZR testlerinin istenmesi halinde hastane maliyeti ile birlikte hastanın tedavi şekline hızlı olarak yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. editörler. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1375-1390.
2. Ross KL: Bacterial meningitis, "Ross KL (ed): Central Nervous System Infectious Disease and Therapy, Marcel Dekker Inc., New York .1997: 99-126.
3. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Mandell, Douglas and Bennett.s Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth ed. New York: Churchill Livingstone, 2005:1083- 126.
4. Duman Y, Yakupoğulları Y, Tekeroğlu MS, Güçlüer N, Otlı B, Bir Üniversite Hastanesi Laboratuvarında Beyin Omurilik Sıvısından İzole Edilen Mikroorganizmaların Üç Yıllık Geriye Dönük Analizi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Malatya, Türkiye, 01.11.2011.
5. Viallon A, Zeni F, Lambert C, High sensivity and specifity of serum procalsitonin levels in adults with bacterial meningitidis. Clin infect Dis 1999; 28:1313-1316.
6. Arslan M, Kliniğimizde Son Altı Yıldır İzlenen Menenjit Olgularının Değerlendirilmesi. İstanbul-2006.
7. Pınar M, Özsüt H, Eraksoy H, Çalangu S. Erişkin Akut Bakteriyel Menenjitinde Başlangıçta Çekilen Kraniyal Bilgisayarlı Tomografinin Değeri. Klimik Dergisi 2000;13-61-4.
8. Gray LD, Ferdorko DP, Labarotory Diagnosis of Bacterial meningitidis. Clinical Microbiology Rewievs 1992; 5: 130-45.
9. Bonsu BK, Harper MB, Accuracy and test Test Characterics of Ancillary Tests of Cerebrospinal Fluid. Academic Emergency Medicine 2005; 12 (4): 303-309.
10. Uysal G, Tülek N, Yüksel G, Yüksel S. Menenjitlerde Serum ve Beyin Omurilik Sıvısında C-reaktif protein ve interlökin -6 Düzeyi. Klimik dergisi 1999;12 (3): 89-92.
11. Karakartal G, Altay G, Arısoy ES, Doğanay M Menenjitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002:985-1018.
12. 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.
13. 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.
14. Irani DN, Griffin DE, Approach to the patient with infection of the central nervous system. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR (eds) Infectious Diseases, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, third edition, 2004: 1259-1263.

15. Tunkel Allan R, Approach to the patients with central nervous system infection. In : Mandel Lg, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practies of Infectious Diseases. Philadelphia, sixth edition. Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 1079-1083.
16. Marra CM, Whitley RJ, Scheld WM. Approach to the patient with central nervous system infection. In Scheld WM, Whitley System Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, third edition, 2004: 1-4.
17. Mathisen GE, Jhonson JP, Brain abscess. Clin Infect Dis 1997; 25: 763-79.
18. Kastanbauer S, Pfister HW, Wispelwev B, Scheld WM. Brain abscess. In Scheld WM, Whitley RJ, MArra CM (eds). Infections of The Central Nervous System. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, third edition, 2004: 479-507.
19. Calfee DP, Wispelwey B. Brain abscess. Semin Neurol 2000; 20(3): 353-60.
20. Gregory C. Brain abscess and orther focal pyogenetic infections. In Armstrong D, Cohen J (eds). Infectious Diseases. Barcelona, Mosby, 1999: 2.17. 1-2.17.8.
21. Gould CV, Lautenbach E. Meningitidis and encephalitis. In Loeb m, Smieja M, Smaill F (eds) Evidence – based Infectious Diseases, London, Bmj Books, London 2004; 52-70.
22. Meyer CN, Samuelsson IS, Galle M, Bangsberg JM, Adult bacterial meningitidis: aetiology, penicilin susceptibility, risk factors, prognostic factors and guidelines for empirical antibiotic treament. Clin Microbiol Infect 2004; 10:709-717.
23. Robart HA. Viral meningitidis Semin Neurol 2000;20:277-292.
24. Pfister HW, Feiden W, Einhaupl KM. Spectrum of complications during bacterial meningitidis in adults. Arch Neurol1993;50: 575-581.
25. Wang KW, Wen-Neng Chang, Chang HW, Wang HC, Lu CH. Clinical relevance of hydrocephalus in bacterial meningitis in adults. Surg Neurol 2005; 64: 61-66.
26. Cunha BA. Central nervous system infections in the compromised host: a diagnostic approach. Infect Dis Clin N Am. 2001; 15: 567-590.
27. Thwaites GE, Chau TTH, Stepniewska K, et. Al. Diagnosis of adult tuberculous meningitidis by use of clinical and laboratory features. Lancet 2002; 360:1287-1292.
28. Yetkin MA, Bulut C, Erdinc FS, Oral B, Tulek N, Evaluation of the clinical presentations in neurobrucellosis. Int J Infect Dis 2006; 10 (6):446-452.
29. Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis. Familiar infections and emerging pathogens. Lancet 2002; 359:507-513.
30. Spanos A, Harrel FH, Durack DH. Differential diagnosis of acute meningitidis. An analysis of the predictive value of initial observations. JAMA 1989;17;262(19)2700-2707.
31. Chaudhuri A,Kennedy PG. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. Postgrad Med J 2002;78: 757-583.
32. Romeo JR. Diagnosis and management of enteroviral infections of the central nervous system. Curr infect Dis Rep 2002;4:309-316.
33. Kennedy PG, Chaudhuri A. Herpes simplex encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73: 237-238.

34. Redington JJ, Tyler KL. Viral infections of the nervous system, 2002: update on diagnosis and treatment. *Arch Neurol* 2002; 59:712-718.
35. Bernardini GL. Diagnosis and management of brain abscess and subdural empyema. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:448-456.
36. Saez-Llorens X. Brain abscess in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14:108-114.
37. Reinert RR. Pneumococcal conjugate vaccines: a European perspective. *Int J Med Microbiol* 2004; 294: 277-294.
38. Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM (eds). *Infections of the Central Nervous System*, Third ed, Lippincott-Williams and Wilkins, Philadelphia, 2004:347-422.
39. Jolley KA, Brehony C, Maiden MC. Molecular typing of meningococci: recommendations for target choice and nomenclature. *FEMS Microbiol Rev* 2007;31 (1): 89-96.
40. Mastrantonio P, Stefanelli P, Fazio C, et al. Serotype distribution, antibiotics susceptibility, and genetic relatedness of *Neisseria meningitidis* strains recently isolated in Italy. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (4): 422-428.
41. Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13: 711-733.
42. Zunt JR. Central nervous system infection during immunosuppression. *Neurol Clin* 2002; 20 (1).
43. Lipman J, Allworth A, Wails SC. Cerebrospinal penetration of high doses of intravenous ciprofloxacin in meningitis.
44. Gould CV, Lautenbach E. Meningitis and encephalitis. In: Loeb M, Smieja M, Smail F (eds). *Evidence – based Infectious Diseases*. BMJ Books, London, 2004; 52-70.
45. Bernatoniene J, Finn A. Advances in pneumococcal vaccines: advantages for infants and children. *Drugs* 2005; 65: 229-255.
46. Grimwood KP, Anderson V, Anderson L, Nolan T. Twelve year outcomes following bacterial meningitis: further evidence for persisting effects. *Arch Dis Child* 2000;83:111-116.
47. Goldacre MJ, Roberts SE, Yeates D. Case fatality rates for meningococcal disease in an English population, 1963-1998; a database study. *British Med J* 2003;327:596-599.
48. Swartz MN. Bacterial meningitis: a view of the past 90 years. *N Engl J Med* 2004; 351: 1826-1828.
49. Fauci AS. Infectious diseases: considerations for the 21 st century. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (5): 675-685.
50. Chaudhuri A. Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. *Lancet Neurol* 2004; 3 (1) 54:62.
51. McKeown B, Beric Verka. Neuroradiology-what and when. In: Cohen J, Powderly W (eds). *Infectious Diseases*, Second ed. Mosby, Spain, 2004,329-331.

52. Mastrantonio P, Stefanelli P, Fazio C, et al. Serotype distribution, antibiotic susceptibility, and genetic relatedness of *Neisseria meningitidis* strains recently isolated in Italy. *Clin Infect Dis* 2003;36(4):422-428.
53. Leib SL, Tauber MG. Acute and chronic meningitis. In: Cohen J, Powderly WG (eds). *Infectious Diseases*. 2nd ed, Mosby, Spain, 2004;251-267.
54. Diab A, Zhu J, Lindquist L, Wretling B, Link H, Bakhet M. Cytokine mRNA profiles during the course of experimental *Haemophilus influenzae* bacterial meningitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;85(3):236-245.
55. Engelhardt B. Development of the blood- brain barrier. *Cell Tissue Res* 2003;314(1):119-129.
56. Seehusen DA, Reeves MM, Demetri A, Fomin DA. Cerebrospinal fluid analysis. *Am Fam Physician* 2003;68(6):1103-1108.
57. Davison KL, Ramsey M. The Epidemiology of Acute Meningitis In Children In England and Wales. *Arch Dis Child* 2003; 88:662-4.
58. Conaty S, Watson L, Dinnes J, Waugh N. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. *Vaccine* 2004; 22: 3214-3224.
59. Steele RW, Marmer DJ, O'Brien MD, Tyson ST, Steele CR. Leukocyte survival in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1986;23:965-966.
60. McIntyre PB, Berkey CS, King SM et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta- analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 1997;278(11):925-931.
61. Chapin-Robertson K, Dahlberg SE, Edberg SC. Clinical and laboratory analyses of cytopsin-prepared Gram stains for recovery and diagnosis of bacteria from sterile body fluids. *J Clin microbiol* 1992;30:377-380.
62. 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.
63. Talan DA, Hoffman JR, Yoshikawa TT, Overturf GD. Role of empiric parenteral antibiotics prior to lumbar puncture in suspected bacterial meningitis: state of the art. *Rev Infect Dis* 1988;10(2):365-376.
64. Lu HZ, Bloch KC, Tang YW. Molecular techniques in the diagnosis of central nervous system infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2002; 4: 339-350.
65. Robbins JB, Scheneerson R, Gotschlich EC: Surveillance for bacterial meningitis by means of polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 2005;40(1):40-45.
66. Fitch MT, van de Beek D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis *Lancet Infect Dis* 2007;7:191-200.
67. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39(9) 167-1284.

68. Akan Ö, Hayran M, Kanra G. Akut Bakteriyel Menenjitte Zenginleştirme Kültürünün Önemi. Flora 1996;18-27.



9. ÖZGEÇMİŞ

Ceren SEL SÜER 25 Şubat 1992 tarihinde Elazığ'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Elazığ'da tamamladı. 2010 yılında girdiği Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünden 2014 yılında mezun oldu. 2015 yılından itibaren Fırat Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında biyolog olarak görev yapmaktadır.

