



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE MENENJİT VE ENSEFALİT ÖN TANILI
HASTALARDA MULTİPLEKS GERÇEK ZAMANLI
POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU YÖNTEMİNİN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. BURAK AÇAN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2023

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE MENENJİT VE ENSEFALİT ÖN TANILI
HASTALARDA MULTİPLEKS GERÇEK ZAMANLI
POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU YÖNTEMİNİN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Burak Açan
UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIřMANI
Prof. Dr. Nalan METİN AKSU

ANKARA

2023

TEŞEKKÜR

Her şeyden önce gerçekleştirdiği devrimleri ile ülkemizin çağdaş uygarlık seviyesine yükselmesini sağlayan, bizlere bilimin ışığında aydınlık bir ülke bırakan Ulu Önder Mustafa Kemal ATATÜRK'e,

Birlikte yürüttüğümüz tez çalışmam süresince bana ufuk açan, teşvik eden ve yönlendirici katkılarıyla her türlü destek ve yardımını esirgemeyen değerli danışman hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nalan METİN AKSU'ya,

Değerli bilgi ve deneyimlerini hep yanımda hissetmemi ve mesleki donanımımı arttırmamı sağlayan değerli hocalarım, Prof. Dr. Meltem AKKAŞ'a, Doç. Dr. Bülent ERBİL'e, Doç. Dr. Mehmet Ali KARACA'ya ve Öğr. Gör. Uzm. Dr. Mehmet Mahir KUNT'a,

Çalışmamın yapılmasındaki katkılarından dolayı Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Alpaslan ALP'e,

Tez yazımının ve uzmanlık eğitimimin her aşamasında bana yardımcı olan, zaman ayıran ve sabırla yol gösteren Uzm. Dr. Ali BATUR'a,

Akademik bilgi ve birikimini benden esirgemeyen ve ihtiyacım olan her zaman yardımını gösteren Uzm. Dr. Volkan ARSLAN'a,

Tez ve uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve alakasını benden esirgemeyen, moral ve motivasyon veren Uzm. Dr. Elif ÖZTÜRK İNCE'ye,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan doktor arkadaşlarıma, başta Mehmet KILIÇ olmak üzere tüm acil servis ekibine, eski anabilim dalı sekreterimiz Şentürk MORKOÇ ve anabilim dalı sekreterlerimiz Duygu KILIÇ ile Vedat ÖLMEZ'e,

Beni büyüten, yetiştiren, bu günlere gelmemde hiçbir desteğini benden esirgemeyen annem Zübeyde AÇAN ile babam Şamil AÇAN'a ve biricik kardeşim İleyza AÇAN'a,

Bu uzun tez yazma sürecimde beni her şekilde destekleyen Gülsüm ÖZEN'e,

Ve hayatımın son 4 yılına en güzel şekilde dokunan, her zaman yanımda olan en büyük şansım Gülşah ÖZEN'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

ACAN B, Acil Serviste Menenjit ve Ensefalit Ön Tanılı Hastalarda Multipleks Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu Yönteminin Etkinliğinin Araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023. Menenjit ve ensefalit; morbidite ve mortalitesi yüksek, erken dönemde ampirik olarak tedavi başlanması gereken önemli santral sinir sistemi hastalıklarıdır. Etkene yönelik tedaviye geçene kadar olan sürede uygulanan ampirik tedaviye bağlı olarak da komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu çalışmada multipleks gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemini kullanarak kısa sürede etkeni tayin edebilen Seegene® Allplex Menenjit Paneli ile elde edilen sonuçlar standart yöntemlerle karşılaştırılarak testlerin uyumu ve bunun ampirik tedavi ve hastanede yatış süreleri, komplikasyonlar ve maliyetler üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Acil Servisi'ne 1 Temmuz 2021-31 Ocak 2022 tarihleri arasında başvuran ve menenjit/ensefalit ön tanıları ile izlenen 50 hastadan alınan beyin-omurilik sıvısı örnekleri standart yöntemlerle ve menenjit paneli ile değerlendirildi. Standart yöntemlerle menenjit panelinin içerdiği 18 etken dışında pozitiflik saptanan 5 hasta dışlanarak test uyumu 45 hasta üzerinden kappa istatistiği ile değerlendirildi. Menenjit panelinin sensitivitesi %83,3, spesifitesi %97,4, negatif prediktif değeri (NPD) %97,4 olarak hesaplandı. Ayrıca viral PZR sonucu negatif olmasına rağmen ampirik asiklovir tedavisine sekonder akut böbrek hasarı geliştiği düşünülen 10 hastada, menenjit paneli ile etken tayini daha kısa sürede yapılsaydı ampirik tedaviye gerek kalmayıp olası komplikasyonlar önlenerek hastane maliyetlerinin azalabileceği saptandı ($p=0,005$). Sonuç olarak; Seegene® Allplex Menenjit Paneli saptayabildiği patojenler açısından standart yöntemlerle karşılaştırıldığında, bu yöntemin oldukça kısa sürede standart yöntemlerle uyumlu sonuç vererek ampirik tedavi ve hastane yatış sürelerini kısaltacağı, komplikasyonları ve maliyeti azaltacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Acil servis, menenjit, ensefalit, multipleks PZR

ABSTRACT

ACAN B, Investigating the Efficiency of the Multiplex Real-Time Polymerase Chain Reaction Method in Patients with Prediagnosis of Meningitis and Encephalitis in the Emergency Department, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis of Emergency Medicine, Ankara, 2023. Meningitis and encephalitis are critical diseases of central nervous system with high morbidity and mortality rates, which should be treated empirically in early period. Complications may also develop due to the empirical treatment until the administration of definitive treatment. In this study, it was aimed to investigate the effect of the Seegene® Allplex Meningitis Panel, which can determine the agent in a short period by using the multiplex real-time polymerase chain reaction (PCR) method, on duration of empirical treatment and hospitalization, complications, and costs by comparing its results with standard methods. Cerebro-spinal fluid samples which were collected from 50 patients who admitted between 1 July 2021 and 31 January 2022 and followed up in Hacettepe University, Adult Emergency Service, were evaluated for agent determination by standard methods and meningitis panel. The reliability of the meningitis panel was evaluated by kappa statistic on 45 patients after excluding 5 patients who were found to be positive for agents other than 18 microorganisms which can be detected by meningitis panel. Meningitis panel had a sensitivity of 83.3%, a specificity of 97.4%, and a negative predictive value of 97.4%. Furthermore, in 10 patients who were thought to develop Acute Kidney Injury secondary to empirical acyclovir treatment although the viral PCR results was negative, it was predicted that if the agent was determined by the meningitis panel earlier, empirical treatment wouldn't be necessary and the costs would be reduced by preventing possible complications ($p=0.005$). In conclusion; when compared with standard methods in terms of pathogens that Seegene® Allplex Meningitis Panel can detect, it is thought that this method will shorten the empirical treatment duration, reduce the complications, length of stay and costs by giving results compatible with standard methods in a very short time.

Keywords: Emergency department, meningitis, encephalitis, multiplex PCR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ:	1
2. GENEL BİLGİLER:	4
2.1. Menenjit ve Ensefalit Tanımı	4
2.2. Fizyopatoloji ve Patogenez	4
2.2.1. Mukozal kolonizasyon-invazyon	5
2.2.2. İntravasküler alana geçiş	6
2.2.3. Meningeal invazyon	7
2.2.4. Subaraknoid alana geçiş ve konak savunma mekanizmaları	7
2.2.5. Kan-beyin bariyerinin bozulması	8
2.3. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	9
2.4. Etkenler	10
2.4.1. Bakteriyel Etkenler	10
2.4.2. Viral Etkenler	12
2.5. Klinik Özellikler	13
2.6. Tanı	15
2.7. Tedavi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
3.1. Çalışmanın Yapılışı	30
3.2. Verilerin Analizi	33
4. BULGULAR	34
4.1. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı	34
4.2. Hastaların başvuru şikayetleri	35

4.3. Hastaların fizik muayene bulguları	36
4.4. Hastaların başvuru anında elde edilen laboratuvar parametreleri	36
4.5. Hastaların BOS Bulguları	37
4.6. Hastaların standart yöntemler ve Seegene® Allplex Menenjit Paneli ile BOS sonuçları	39
4.7. Hastaların BOS Kültür ve PZR sonuç süreleri	41
4.8. Hastaların Kraniyal Görüntüleme Bulguları	42
4.9. Hastalara ampirik tedavide kullanılan ilaçlar ve kullanım süreleri	43
4.10. Hastalarda tedavi süresinde gelişen komplikasyonlar	44
4.11. Hastaların hastane yatış süresi	45
4.12. Hastaların hastane kalış süresince toplam maliyetleri	45
4.13. Hastaların klinik sonlanımı	46
4.14. Beyin MRG’de ensefalit bulgusu görülmesinin BOS kültür ve PZR pozitifliği ile olan ilişkisi	46
4.15. Beyin MRG’de HSV ensefaliti bulgusu görülmesinin HSV PZR pozitifliği ile olan ilişkisi	47
4.16. Ampirik asiklovir tedavisinin ABH komplikasyonu ile ilişkisi	48
4.17. ABH ve hastane kaynaklı enfeksiyon komplikasyonunun hastane yatış süresi ile olan ilişkisi	48
4.18. BOS bakteriyel kültür sonuçlanma süresinin komplikasyonlarla ilişkisi	50
4.19. BOS viral PZR sonuçlanma süresinin komplikasyonlarla ilişkisi	51
4.20. Ampirik asiklovir tedavisi sonrası oluşan komplikasyonların maliyete etkisi	52
4.21. Seegene® Allplex Menenjit Paneli’nin uyumunun incelenmesi	53
5. TARTIŞMA	55
5.1. Kısıtlılıklar	60
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	61
7. KAYNAKLAR	62
8. EKLER	73

8.1. Etik Kurul Onayı	73
8.2 TİTCK Onayı	75
8.3 BAP Bütçe Onayı	77
8.2. Çalışma Formu	78



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	Akut böbrek hasarı
ABM	Akut bakteriyel menenjit
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
CDC	Hastalık Koruma ve Önleme Merkezi
cfu	Koloni oluşturan birim
CMV	Sitomegalovirüs
dL	Desilitre
EBV	Epstein-Barr virüs
EMB	Eozin metilen mavisi
GKS	Glaskow koma skoru
HHV	Human herpes virüs
HSV	Herpes simplex virüs
Hib	H. influenzae tip b
Ig	İmmunglobulin
KİBAS	Kafa içi basınç artışı sendromu
KBB	Kan-beyin bariyeri
LP	Lomber ponksiyon
Maks	Maksimum
Min	Minimum
Mg	Miligram
mm	Milimetre
mm ³	Milimetreküp
MNL	Monomorfonükleer lökosit
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
ng	Nanogram
NKE	Nazokomiyal enfeksiyon
Omp	Dış membran proteini
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
rt-PZR	Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

SIDM	Steroid ilişkili diyabetis mellitus
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSS	Santral sinir sistemi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 4.1.	Hastaların cinsiyet dağılımı	34
Şekil 4.2.	Yaş dağılımı	35
Şekil 4.3.	Başvuru şikayetleri	35
Şekil 4.4.	Standart BOS bakteriyel kültür ve viral PZR sonuçları	39
Şekil 4.5.	Seegene® Allplex menenjit paneli sonuçları	40
Şekil 4.6.	Yatış süresi dağılımı	45
Şekil 4.7.	Klinik sonlanım	46
Şekil 4.8.	Hastane yatış süresinin ABH gelişimine etkisi	49
Şekil 4.9.	Hastane yatış süresinin hastane kaynaklı enfeksiyon gelişimine etkisi	50

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.6.1. BOS bulguları	19
Tablo 2.7.1. Yaş ve Komorbid Durumlara Göre ABM için Ampirik Antibiyotik Önerileri	24
Tablo 2.7.2. BOS Gram Boyama Sonucuna Göre Antibiyoterapi Önerisi	25
Tablo 2.7.3. BOS Gram Boyama Sonucuna Göre Varsayılan Etkene Yönelik Antibiyoterapi Önerisi	25
Tablo 2.7.4. ABM için Etkene Göre Tedavi Seçenekleri	26
Tablo 2.7.5. İzole edilen Etkene Göre Tedavi Süreleri	28
Tablo 4.1. Fizik muayene bulguları	36
Tablo 4.2. Başvuru anındaki laboratuvar parametreleri	37
Tablo 4.3. BOS bulguları	38
Tablo 4.4. Standart yöntemlerle etken saptanan hastaların BOS bulguları	39
Tablo 4.5. Standart yöntemler ve Seegene® Allplex Menenjit Paneli ile saptanan etkenlerin dağılımı	41
Tablo 4.6. Standart BOS bakteriyel kültür ve viral PZR sonuç süreleri	41
Tablo 4.7. Beyin BT sonuçları	42
Tablo 4.8. Beyin MRG sonuçları	43
Tablo 4.9. Ampirik tedavide kullanılan ilaçlar	44
Tablo 4.10. İlaç kullanma süreleri	44
Tablo 4.11. Tedavi süresinde gelişen komplikasyonlar	45
Tablo 4.12. Leptomeningeal kontrast artışının BOS kültür ve PZR pozitifliği ile ilişkisi	47
Tablo 4.13. MRG ile HSV ensefaliti bulgusunun HSV PZR pozitifliği ile ilişkisi	47
Tablo 4.14. Ampirik asiklovir tedavisinin ABH komplikasyonu ile	

	ilişkisi	48
Tablo 4.15.	ABH ve hastane kaynaklı enfeksiyon komplikasyonunun hastane yatış süresi ile olan ilişkisi	49
Tablo 4.16.	BOS bakteriyel kültür sonuçlanma süresinin komplikasyonlarla ilişkisi	51
Tablo 4.17.	BOS viral PZR sonuçlanma süresinin komplikasyonlarla ilişkisi	52
Tablo 4.18.	Ampirik asiklovir tedavisi sonrası oluşan komplikasyonların maliyete etkisi	53
Tablo 4.19.	Seegene® Allplex Menenjit Paneli uyumunun incelenmesi	54

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları oldukça farklı şekillerde karşımıza çıkabilir. Menenjit, ensefalit, apse, ampiyem, nörit ve intrakraniyal flebit bunlardan bazılarıdır. *Menenjit, beyin ve omuriliği çevreleyen dokular olan leptomeninkslerin, ensefalit ise beynin parankimal dokusunun enflamatuvar bir hastalığıdır.* Meningeal ve parankimal süreçler birbirine eşlik ederek seyredabildiğinden bazı olgularda meningoensefalit terimi de karşımıza çıkmaktadır.

Dünya genelinde yılda ortalama 1,2 milyon menenjit olgusu görülmektedir. Bu hastaların ise ortalama 135.000'i ölümle sonlanmaktadır. Menenjit, dünyadaki en sık 10 ölümcül enfeksiyöz hastalıktan biridir[1]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, akut bakteriyel menenjit için ölüm oranı %10-23 olarak saptanmıştır. Viral meningoensefalitlerde klinik daha silik olup; ölüm veya sekele daha az rastlanır. Oysa tüberküloz menenjitte ölüm veya sekele oranının yüksek olduğu bilinmektedir[2].

SSS enfeksiyonlarında virüs, bakteri, mantar, protozoa ve diğer parazitler olmak üzere birçok patojen etken olabilir. Bakteriyel etiyoloji içinde erişkinlerde önde gelen etken *Streptococcus pneumoniae* olmakla birlikte *Neisseria meningitidis* ve *Listeria monocytogenes* bunu takip etmektedir. Travma ya da cerrahiye bağlı meningeal enfeksiyon gelişen popülasyonda en sık *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* etken olarak görülmektedir. Viral menenjitlerin etyolojisine bakıldığında en sık görülen grup *Enterovirüslerdir*. Ensefalitlerde ise *Herpes simplex virus (HSV)* ve *Human herpes virüs (HHV)* en sık karşılaşılan etkenlerdir. *Varicella*, *Herpes Zoster*, *HHV 6* ve *7*, *Epstein-Barr virüsün* ise immunsuprese hastalarda etken olarak karşımıza çıkma sıklığı artmıştır[3].

Bakteriyel menenjit hastaları ateş, baş ağrısı, meningeal iritasyon bulguları, konfüzyondan komaya kadar değişkenlik gösteren bilinç düzeyleri gibi belirtilerle başvururlar. En sık görülen belirti ateştir. Bunlarla birlikte halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, cilt döküntüleri gibi belirtiler de görülebilir. Hastanın kliniği etkene, yaşa ve altta yatan hastalıklarına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Viral etkenlere bağlı meningoensefalitlerde bulgular daha silik olabilmektedir. Ayrıca etkene göre bulgular da değişiklikler gözlenebilmektedir. Bazı hastalarda

meningeal bulgular önde gelirken bazı hastalarda diğer organ tutulumuna bağlı bulgular izlenebilmektedir.

Enfeksiyonun klinik seyri akut, subakut veya kronik olabilir. Kendini sınırlayan hafif seyirli enfeksiyonlardan, hızlı ilerleyip mortal seyredenlere dek farklı klinik tablolar görülebilir. Ayrıca nörolojik sekeller, işitme kaybı, bilişsel ve motor fonksiyon bozuklukları, yaşam kalitesinin bozulması gibi birçok olumsuz sonuca da yol açabilir.

Enfeksiyonun erken tanınması ve kaynağın erken dönemde ortaya konması etkin tedavi için gerekmektedir. Santral sinir sistemi enfeksiyonu şüphesinde beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi altta yatan nedene ulaşmak için en önemli yöntemdir. Menenjit ve ensefalit tanı ve tedavisinde eğer kontraendikasyon yoksa olabilecek en erken dönemde lomber ponksiyon (LP) ile beyin omurilik sıvısı örnekleme yapılması Sınıf A2 öneri olarak sunulmuştur[4]. BOS örneğinden yapılan viral ve bakteriyel etkenlerin tanımlanmasında altın standart olarak kültür, gram boyama ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) teknikleri kullanılmaktadır[5]. Her ne kadar bu yöntemler ile patojen net olarak tanımlanabilse de sonuç almak için geçen süre 7 güne kadar uzayabilmektedir[6]

Ampirik antimikrobiyal tedavi tercihen LP sonrası olmak üzere ilk 30 dakika içinde başlanmalıdır. Sıklıkla karşılaşılan bakteriyel etkenler; *S.pneumoniae*, *N.meningitidis* ve *H.Influenza* olduğundan ampirik tedaviye vankomisine ilave olarak 3. kuşak bir sefalosporin ile başlanmalıdır. Eğer *Listeria monocytogenes* için risk faktörü mevcut ise (50 yaş üstü, gebelik, yenidoğan, immunsuprese hastalar gibi) ampirik tedaviye ampisilin de eklenmelidir. Ayrıca herpes virus enfeksiyonundan şüphelenilen durumlarda asiklovir de tedaviye dahil edilmelidir [3].

Menenjit tedavisinde ampirik tedavi başlangıç süresinin kısa olması koşulu ve altın standart yöntemlerle etken tayini için geçen sürenin uzunluğu ampirik tedavi ile oluşabilecek komplikasyonların olasılığını arttırmaktadır. Bu koşulda etkenin kısa sürede tayin edilebilir olması hedefe yönelik tedaviye geçiş süresini kısaltabileceği ve olası ampirik tedavi komplikasyonlarını azaltabileceği ön görülmektedir. Multipleks gerçek zamanlı PZR yöntemi kullanarak bir çok patojeni eş zamanlı değerlendirebilen yöntemler bu süreyi birkaç saate kadar indirebilir[7].

Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızın amacı 1 Temmuz 2021-31 Ocak 2022 tarihleri arasında kliniğimize başvurup menenjit/ensefalit ön tanısıyla izlenen hastalarda; BOS örneği ile çalışılan multipleks gerçek zamanlı PZR yöntemi (Seegene® Allplex Menenjit Paneli) ile diğer altın standart tanı yöntemlerini karşılaştırmak ve multipleks PZR yöntemi ile kısa sürede etken tayini yapılmasının ampirik tedavi süresine, buna bağlı komplikasyonlara, hastane yatış süresine ve maliyet üzerine etkilerini araştırmaktır. Ayrıca menenjit/ensefalit ön tanılı hastaları; demografik özellikleri, klinik semptom ve bulguları, predispozan faktör varlığı, muayene ve laboratuvar bulguları, tedavi rejimleri ve komplikasyon gelişmesi açısından değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER:

Santral sinir sistemi enfeksiyonları menenjit, ensefalit, meningoensefalitten apse, ampiyem, nörit ve intrakraniyal flebitlere kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir.

2.1. Menenjit ve Ensefalit Tanımı

Menenjit, beyin ve omuriliği çevreleyen dokular olan leptomeninkslerin, ensefalit ise beynin parankimal dokusunun enflamatuar bir hastalığıdır.

Ensefalit ve menenjit için önemli bir ayırt edici özellik normal serebral kortikal fonksiyonların olup olmamasıdır. Menenjitli hastalarda letarji, uyuşukluk ya da baş ağrısından dolayı bir dikkat dağınıklığı olsa da kortikal fonksiyonlar normal kalır. Fakat ensefalitli hastalarda parankimal değişiklikler nedeniyle bilinç durumu değişiklikleri, motor veya duysal defisitler, davranış ve kişilik değişiklikleri ile konuşma veya hareket bozuklukları görülmektedir.

Tüm bunlara rağmen bazı hastalarda meningeal ve parankimal süreçler birlikte olabileceğinden iki kavram arasındaki ayrım oldukça zordur. Bu durumlar da göz önüne alınınca meningoensefalit terimi de sıklıkla karşımıza çıkmaktadır.

2.2. Fiziopatoloji ve Patogenez

Bakteriyel menenjitin patogenezi ve patofizyolojisi, patojenlerin virülans faktörleri ile konağın bağışıklık yanıtı arasındaki kompleks bir etkileşimi içerir. Kaynaklanan hasarın çoğunun bu bağışıklık yanıtı ikincil BOS içine salınan sitokinlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Etkenin konakta kolonizasyonu ve ardından subaraknoid alana geçişi ile sonrasında konağın bağışıklık yanıtı patogenezdaki temel mekanizmalardır.

Mikroorganizmalar SSS'ye çeşitli yollarla ulaşabilir.

1. Hematojen yol ile yayılım: Nazofarenks, trakea, bronşlar, akciğerler ve diğer organlarda oluşan enflamatuar süreçler sonucu mikroorganizmalar intravasküler alana geçerek konakta bakteriyemiye sebep olur. Kan yoluyla SSS'ye yayılan mikroorganizmalar kan-beyin bariyerini (KBB) aşarak menenjite yol açar. Bu durum mikroorganizmaların SSS'ye en sık ulaşma yoludur.

2. Komşuluk yoluyla/ doğrudan yayılım: Otitis media, sinüzit, mastoidit, kafa kemikleri veya vertebranın osteomiyeliti gibi durumlarda bakteriler komşuluk yoluyla doğrudan SSS'ye ulaşabilirler. Bu durum solunum yolu enfeksiyonu sonrasında SSS'e doğrudan geçiş ile pnömokokal menenjit görülen fare modelleri ile de desteklenmektedir[8].

3. Nöronal yol ile yayılım: Kuduz virüsü ve varisella zoster gibi virüsler nöronların etrafını saran sinir kılıfları boyunca periferden SSS'ye ulaşabilir.

4. Lenfatik yol ile yayılım: SSS'de lenfatik ağ olmasa da epidural aralıkta retrofarinkteki lenfatik yollardan mikroorganizmalar ilerleyerek apselere neden olabilir.

5. İnokülasyon yolu ile yayılım: Kafa travmaları, cerrahi girişimler ve lomber ponksiyon sonucu mikroorganizmalar SSS'ye inoküle olabilir[9, 10].

Menenjit gelişimini dört ana evrede inceleyebiliriz;

1. Mukozal kolonizasyon ve invazyon
2. Mikroorganizmanın konak savunma mekanizmalarından kurtularak SSS'ye geçişi
3. SSS'de mikroorganizmanın çoğalması ve enflamasyonun oluşması
4. Enflamasyonun ilerlemesi ve SSS hasarı

2.2.1. Mukozal kolonizasyon-invazyon

Doğal flora elemanları, sekretuar IgA ve siliyer temizlik mekanizmaları patojenlere karşı doğal bir koruyucu bariyer oluşturur. Bu mekanizmaları aşamayan mikroorganizmalar konakta kolonize olamaz ve enflamasyon yanıtı oluşturmaz. Fakat başlıca meningeal patojenlerin çoğu fimbria ve pili gibi patojenite faktörleri bulundurarak bu koruyucu mekanizmalardan kaçır ve kolonizasyon oluşturabilir. Bakteriyel menenjitin en sık etkenlerinden olan *S.pneumoniae*, *H.influenzae* ve *N.meningitidis* gibi organizmalar sağlıklı çocukların ve yetişkinlerin nazofarenksinde kolonize olmalarına rağmen herhangi bir semptomu neden olmayabilirler.

S.pneumoniae'nin adezyonunda en önemli role sahip yüzey molekülü fosforilkolindir. Buna bağlı proteinleri (Cbp) kullanarak kolonizasyonu sağlar[11]. *N.meningitidis*; pillileriyle nazofarengeal epitel hücrelerine tutunup siliyer aktivitenin etkisinden kurtulur[12]. Bu sayede kolonizasyonu kolaylaşır ve endositoz aracılığı ile fagositik vakuoller şeklinde mukozal epitel içerisine girerek bazal yüzeye ulaşır ve

dolaşıma katılır[13]. *H.influenzae* ise epitel hücrelerinin apikal yüzünde bulunan hücreler arası bağları (Apical tight junction) açar ve epitel hücrelerinin arasından doğrudan dolaşıma katılır[14].

Mukozal kolonizasyon ve adezyonu mukozal invazyon izler. Kolonizasyondan mukozal invazyone geçişte; kapsüler polisakkarit, fimbria, Ig A1 proteaz yapımı, mukoza hücrelerine sitotoksik etki, siliasız epitel hücrelerine selektif tutunma, hücre invazyonu ve submukozaya yayılım gibi bazı faktörler vardır. *İnfluenza*, *RSV* gibi viral enfeksiyonlar konakçı mukoza bütünlüğünü bozup siliyer hücrelerde azalmaya yol açarak invazyon gelişimini kolaylaştırır. *N.meningitidis* ve *H.influenzae* da siliyalı epitel hücrelerinde hasar oluşturup siliyer işlev kaybına neden olur. *S.pneumoniae* ise hiyaluronidaz enzimi ile hiyalunorik asidi yıkarak; nörominidaz Nan A ile de mukusun vizkositesini azaltarak mukozal invazyonu kolaylaştırır[11].

Sekretuar IgA, bakterilerin dış yüzeylerine tutunup doğrudan ya da kompleman aracılığıyla yıkıma sebep olan mukozal savunma mekanizmalarından biridir. *S. pneumoniae*, *H. İnfluenzae tip b* ve *N.meningitidis* hem kapsül yapıları ile sekretuar IgA'nın etkisinden korunurken, hem de sahip oldukları IgA proteazları ile IgA'yı prolinden zengin "menteşe" (Hinge) kısmı olarak adlandırılan bölgesinden parçalayıp fonksiyon göremez hale getirirler ve opsonizasyonu engellerler[15].

2.2.2. İntravasküler alana geçiş

Bazı mikroorganizmalar kapsül denen bir virülans faktörüne sahiptir. Kapsül mikroorganizmaları dolaşımdaki antikorlara, klasik kompleman yolu ile gelişen öldürmeye ve nötrofil fagositozuna karşı korur. *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* ve *E. coli K1* gibi önemli menenjit etkenleri de kapsül yapısına sahiptir.

N. meningitidis yapısında bulunan sialik asit sayesinde faktör H'nin C3b'ye bağlanmasına neden olarak, alternatif kompleman sisteminin aktivasyonu için gerekli faktör B - C3b bağlanmasını engeller[12]. *S. pneumoniae*'da kapsül yapısının özelliği nedeniyle faktör B-C3b bağlanması etkin şekilde olmaz ve C5-C9 aktivasyonu gerçekleşemez[16]. *H. influenzae tip b*'nin de poliribozilfosfat kapsülüne C3 bağlanamaz[17]. Bu yolla her üç mikroorganizma da alternatif kompleman sistemin etkisinde korunmuş olur. Ayrıca bakteriyemi dönemleri diğer mikroorganizmalara göre daha kısa sürdüğü için antikor gelişimi tamamlanmadan hedeflerine ulaşırlar.

2.2.3. Meningeal invazyon

KBB'yi geçen bakteriler BOS'a ulaşır. Mikroorganizmalar SSS vasküler endotelinden beyin parankimine veya koroid pleksus epitelinden doğrudan BOS'a geçerler. Koroid pleksus epitel hücrelerinin pencereci olması ve kan akım hızının yoğun olması nedeni ile bu bölge mikroorganizmaların BOS'a geçişine kolaylık sağlar. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda koroid pleksus ve serebral vasküler yapıda bulunan hücrelerin mikroorganizmalar için reseptör olarak işlev gören yapılar içerdici gösterilmiştir. Menenjitte neden olan bakteriler bu yapılara yapışarak subaraknoid boşluğa ulaşırlar[18].

N.meningitidis'in bazı suşlarının Pil C proteini salgılayarak KBB'yi geçtiği, pnömokokların geçişinin trombosit aktive edici faktör reseptörleri ile ilgili olduğu ve *E.coli*'nin S fimbriasına sahip suşlarının vasküler endotelin luminal yüzeyine ve koroid pleksustaki epitel hücrelerine bağlanarak ventriküllere geçtiği gösterilmiştir[19]. Sonuç olarak koroid pleksus; yoğun kan akımı, fenestrasyon gösteren epitel hücreleri ve mikroorganizmalar için reseptör görevi görebilen yapısı ile bakterilerin geçişi için bir kapı gibi rol üstlenir.

Mikroorganizmalar koroid pleksus epitelinden BOS'a ya da SSS vasküler endoteli yoluyla beyin parankimine geçebilir. Bu geçiş; doğrudan, endotel hücrelerinin fonksiyonlarını bozarak ya da direk invazyon yolu ile gerçekleşebilir.

2.2.4. Subaraknoid alana geçiş ve konak savunma mekanizmaları

Subaraknoid aralıkta nötrofiller ve diğeri kan hücreleri, kompleman komponentleri ve immünglobülinler düşük konsantrasyondadır. Patojen mikroorganizmalar BOS'a geçtikten sonra savunma mekanizmalarının neredeyse olmadığı bir ortamda logaritmik olarak çoğalmaya başlarlar. Bu durum da lökositlerin artışına ve enflamatuar cevaba neden olur. *H.influenzae*, *N.meningitidis* gibi gram negatif bakterilerin kapsülünün bir komponenti olan lipopolisakkaridlerinin ve *S.pneumoniae* gibi gram pozitif bakterilerin hücre duvarı komponentlerinin (peptidoglikan, teikoik asit) meningeal enflamasyonun en kuvvetli indükleyicileri olduğu gösterilmiştir[20-22].

Aynı zamanda; monositleri, makrofajları, astrositleri ve mikrogliaları bazı sitokin ve kemokinlerin sentez ve salınımlarını sağlamak için uyarırlar. Lipopolisakkarid en önemli endotoksindir, monositler üzerindeki CD14 yüzey

reseptörüne bağlanır ve aralarında tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interkokin-1 (IL-1), IL-6, IL-10, ve IL-12'nin de olduğu birçok sitokin ve kemokin sentezini indükler[23].

Bu sitokin ve kemokinler serebral vasküler endotel hücreleri ve nötrofiller üzerindeki adezyon moleküllerini aktive eder. Sitokinler, kemokinler, diğer kemotaktik uyarılar ve bu uyarılara cevap olarak nötrofiller kandan BOS içine geçerek belirgin pleositoz gelişir.

2.2.5. Kan-beyin bariyerinin bozulması

Bakteriyel menenjitte BOS içindeki lökositler reaktif oksijen metabolitleri, proteolitik enzimleri, sitokinleri ve kemokinleri üreterek hücre ve doku hasarına yol açar. Bu hasar vasküler vazospazm ve tromboza, fokal perfüzyon bozukluğuna ve kan beyin bariyerinde bozulmaya sebep olur. Daha sonra makrofaj, nötrofil, vasküler düz kas hücreleri ve glial hücrelerden salınan nitrik oksit ve gelişen hücrel sitotoksikite serebral kan akımında değişikliğe yol açar. Ardından matriks metalloproteinazları indüklenerek KBB'nin majör komponentlerinden olan kollajen IV ve kollajen V'i yıkar. Bu sayede lökosit geçişi kolaylaşır ve enflamatuar cevap oluşmaya başlar. KBB'nin geçirgenliğinin artması ile de serum proteinleri, makromoleküller, glutamat ve diğer zararlı birçok molekül santral sinir sistemine ulaşır. Vazojenik ve sitotoksik beyin ödemi gelişir. Aynı zamanda bozulan KBB ile glikoz transportu da bozulur. Tüm bu olaylar intrakraniyal basınç artışına, serebral kan akımında azalmaya ve nöronal hasara zemin hazırlar[24].

Virüsler ise mukozalarda kolonize olduktan sonra, virüsün giriş ve tutunmasını engelleyen çeşitli konak savunma mekanizmaları ile karşılaşır. Bu savunma mekanizmalarını geçmeyi başaran virüsler çoğalıp yayılmaya başlarlar. Bunun sonucu gelişen viremi ile virüs, özellikle vasküler yönden zengin dokular olmak üzere vücuda yayılıp çoğalmaya devam eder. Virüsleri ortadan kaldırmaya çalışan konak savunma mekanizmalarından kaçan virüsler kan beyin bariyerini aşar ve SSS'ye ulaşır. Bu virüsün enfeksiyon yapabilmesi için hücrelere tutunması ve girmesi, sinir sistemi içinde yayılması, hücrelerde değişiklikler yapabilmesi gerekmektedir. Subaraknoid aralığa geçmeyi başaran virüs BOS'ta dağılır meningeal ve ependimal hücrelere, ardından glial hücrelere ve nöronlara yayılır. Meningeal invazyona yol açarak enflamasyonu başlatır. Bu süreçteki majör hücre

olan lenfositlerin bölgeye göçü ile enflamatuar sitokinler salınarak SSS hasarına zemin hazırlanır[25].

2.3. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Antibiyotik öncesi dönemlerde *S.pneumoniae* ve *H.influenzae*'ye bağlı bakteriyel menenjit neredeyse %100 mortaliteye sahipti. Antibiyotiklerin bulunmasıyla *H.influenzae* ve *N.meningitidis* enfeksiyonları için mortalite oranı %10'un altına, *S.pneumoniae* enfeksiyonu için ise %30'a kadar geriledi[26]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bakteriyel menenjit, 2003-2007 yılları arasında, yılda 4100 vaka ve 500 ölümden sorumludur[27]. Yüksek oranlarda menenjit vakası görülen Sahra altı Afrika gibi 26 ülkede, 2015-2017 yılları arasında 18262 menenjit şüpheli vaka raporlanmış ve bunların 1095'i mortal seyretmiştir[28]. Menenjit, mevcut antibiyotiklerin etkinliğinin yanı sıra en yaygın üç meningeal patojen için konjuge aşıların mevcudiyetine rağmen önemli bir küresel sağlık hastalığı olmaya devam etmektedir. ABD ve Avrupa'da insidansın 100.000 kişide 0.7 ile 7.1 arasında olduğu farklı çalışmalarla gösterilmekte iken Sahraaltı Afrika gibi hastalık yükünün fazla olduğu ülkelerde insidans oranı 100.000 kişide 10 ile 40 arasında değişmektedir[29, 30].

Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada ile viral menenjit insidansının bakteriyel menenjit insidansının iki katı olduğu gösterilmiştir[31]. Avrupa'da yapılan çalışmalar ile de çocuklarda aseptik menenjit insidansının 100.000 kişide 5.2 ile 70 arasında olduğu gösterilirken erişkinlerde insidansın 100.000 kişide 2.3 ile 7.6 arasında değiştiği görülmüştür[32]. Hastalık Koruma ve Önleme Merkezi (CDC), ABD'de enteroviral menenjit için insidansın 100.000 kişide 8 ile 10 arasında değiştiğini belirtmiştir[33].

Bakteriyel menenjitte dünya genelinde en sık görülen etkenlerin *S.pneumoniae*, *N.meningitidis* ve *E.coli* olduğu saptanmıştır[34]. Aşılamaların da etkisiyle pnömokok ve meningokok menenjitin insidansında zaman içinde azalmalar olmuştur[35]. Ülkemizde 2408 bakteriyel menenjit vakasının tarandığı bir çalışmada saptanan en sık etkenler; *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *S. aureus* ve gram negatif enterik bakteriler olmuştur[36].

Viral etkenler menenjit ve ensefalit etiyojisi araştırıldığında bakteriyel etkenlerden daha yaygın saptanmaktadır. ABD'de yapılan 26.429 vakalık bir

araştırmada en sık etken olarak enterovirüsler saptanmış olup bunu herpes virüslerin (*Sitomegalovirüs* (CMV), *Epstein-Barr virüs* (EBV), *Human Herpes virüs 6* (HHV6), *Varicella Zoster virüs* (VZV)) ve *Batı Nil virüsü* gibi arbovirüslerin izlediği belirtilmiştir[37].

2.4. Etkenler

2.4.1. Bakteriyel Etkenler

Streptococcus pneumoniae

Sporsuz, hareketsiz, gram pozitif, katalaz negatif, kapsüllü bir diplokoktur. Sıklıkla nazofarenkste kolonize olur. Sıklıkla pnömoni, otit, mastoidit, sinüzit gibi bir enfeksiyona sekonder komşuluk yolu ile menenjitte yol açar. Kapsül yapısı virülansta önemlidir. Bakteriyel menenjitlerin %47 kadarında etken olarak saptanır. Pnömonokokkal menenjitte mortalite oranı %19-26'dır[10]

Neisseria meningitidis

Sporsuz, hareketsiz, oksidaz pozitif, katalaz pozitif, gram negatif diplokoktur. *Neisseria* türlerinin çoğu patojen olmayıp nazofarenkste yer alır. Virülansta rol oynayan önemli yapılar; kapsül, fimbria ya da pili, lipopolisakkarit tabaka, IgA proteaz, dış membran proteini (Omp), dış membran vezikülleridir. Meningokokların; A, B, C, D, H, I, K, L, W125, X, Y, Z ve 29 E olmak üzere 13 farklı kapsüller serogrubu bulunmaktadır. Sporadik vakaların oldukça fazla kısmından (%95-97) serogrup B, C ve Y sorumludur. Serogrup A ve C epidemik menenjitlerle ilişkilendirilmiştir. Sahra Altı Afrika'da ise Serogrup W-135 endemik olmakla birlikte epidemilere de yol açmaktadır[30]. Aşı çalışmaları ile insidanslarında belirgin düşüş gözlenmiştir.

N.meningitidis, genel olarak çocuk ve genç yetişkin bakteriyel menenjitlerinin %59'undan sorumlu olan ve en sık rastlanan menenjit etkenidir. Ayrıca epidemik menenjitin en sık etkeni olan meningokoklar askeri birlikler, okul yatakhaneleri ve hapisane gibi toplu yaşam alanlarında epidemiler yapabilir. Meningokokkal menenjit için mortalite oranı ise %3-13'tür[8, 10].

Haemophilus influenzae

Gram negatif, küçük, hareketsiz kokobasillerdir. Genellikle üst solunum yollarında doğal flora elemanı olarak bulunurlar. Fakültatif anaerop olan bu bakteriler damlacık yolu ile bulaşır. Virülansında kapsül önemlidir ve kapsül antijenlerine göre a, b, c, d, e, f olmak üzere 6 serotipi bulunmaktadır. En virülen tipi a ve b'dir. Menenjitte ise genellikle tip b neden olur. Son yıllarda *H. influenzae* tip b (Hib) aşısının yaygınlaşmasıyla birlikte Hib'e bağlı enfeksiyonlarda belirgin azalma gözlenmekte fakat a ve diğer serotiplerle invaziv enfeksiyonlarda artış izlenmektedir. Mortalitesi %3-6 oranındadır[10, 38].

Listeria monocytogenes

Gram pozitif, sporsuz, oksidaz negatif, katalaz pozitif, aerobik bir basildir. Hemolitik ve sitolitik toksinleri *L. monocytogenes*'in majör virülans faktörleridir. Tanımlanan 13 adet serotipi bulunmaktadır. Serotip Ib, IIb ve IVb; invaziv hastalıkların %90'ından sorumludur. Ayrıca yeni doğan bebeklerde doğum esnasında annelerin vajenlerinde *L. monocytogenes*, *E. coli* ve *Streptococcus agalactiae* kolonizasyonuna bağlı olarak sepsis ve ölü doğum görülebilir. Mortalite oranı %15-29'dur[10].

Grup B Streptokok

Gram pozitif, beta hemoliz yapan, katalaz negatif koklardır. Yeni doğan menenjitlerinin yaklaşık yarısının etkeni Grup B streptokoklar olup, mortalite hızı %7-27 arasındadır. Gebelerde asemptomatik vajinal kolonizasyon oranı %15-35 arasındadır. Yenidoğan menenjitlerine en sık alt tip 3 neden olur. Menenjit ve sepsis şeklinde seyreder. Mortalite oranı %7-27'dir[10].

Gram negatif basiller

Klebsiella spp, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*, *Salmonella spp*. gibi aerobik gram negatif basiller bakteriyel menenjit etkenleri arasındadır. Bu etkenlerin sebep olduğu menenjitlere yeni doğanlarda, yaşlılarda, diyabetik, alkolik ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda daha sık rastlanmaktadır. Ayrıca kafa travması sonucu rinore ya da otore gelişen hastalarda ve cerrahi sonrası da gelişebilir.

2.4.2. Viral Etkenler

Enterovirüs

Picornoviridae ailesinde yer alırlar. Yaklaşık 100 serotipten oluşan enterovirüslerin 70 ve 71'inin sıklıkla merkezi sinir sistemi hastalığına neden olduğu bildirilmiştir. Virüslere bağlı menenjitlerin ilk sıradaki sebebidir ve aseptik menenjitlerin %85'inde etkindir. Özellikle yaz ve sonbahar aylarında görülme sıklıkları daha yüksektir[39].

Herpes virüsler

Herpes simplex virüsü tip 1 ve tip 2, Epstein-Barr virüsü, varisella zoster virüsü, sitomegalovirüs ve human herpes virüsü 6 ve 7 santral sinir sistemi enfeksiyonlarına sebep olabilen herpes virüslerdir. En sık görülen HSV menenjitidir ve tüm aseptik menenjit vakalarının %0.5-3 kadarını oluşturur[40]. HSV tip 1 menenjiti HSV tip 2'ye göre daha mortal seyretmektedir. VZV enfeksiyonunda nörolojik tutulum, genellikle ensefalit, bazen de aseptik menenjit olarak izlenmektedir. Herpes zosterli hastalarda da menenjit gelişebildiği gibi deri lezyonu olmayan ve BOS'ta VZV DNA'nın saptandığı menenjit hastaları da bildirilmiştir. HHV6 enfeksiyonu, roseola infantum seyri sırasında, menenjit ve ensefalit görülebilir. CMV ve EBV, immün sistemi yetersiz hastalarda bir mononükleoz sendromu ile beraber aseptik menenjit tablosuna yol açabilir.

Mollaret menenjiti, 3 defadan fazla ateş ve meningismusu takiben spontan iyileşme ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Nüks süreleri hastadan hastaya değişmekle birlikte haftalar hatta aylar sürebilir. Hastaların yarısında geçici nörolojik semptomlar, nöbet, halüsilasyonlar, çift görme, kraniyal sinir paralizi veya bilinç değişiklikleri görülebilir[41]. Mollaret menenjitinde en yaygın etiyolojik ajan HSV-2 olmakla birlikte HSV-1 ve EBV ile de ilişkilendirilmiştir[42].

Diğer virüsler

Kabakulak virüsünün salgı bezleri dışında en sık rastlanan komplikasyonu aseptik menenjittir. 1967 yılında aşının bulunmasından önceki dönemde menenjite yol açan viral etkenler arasında oldukça yaygındı ve yaklaşık %10-20 kadarını oluşturmaktaydı[43]. Adenovirüslerin de ara sıra menenjit ve ensefalit ile ilişkili oldukları gösterilmiştir[44]. *Parvovirüs B-19* enfeksiyonu olan çocuk ve erişkinlerde

de nörolojik komplikasyonlar bildirilmiştir. 1970 ve 2012 yılları arasında yapılan bir derlemede *parvovirüs B-19* enfeksiyonun nörolojik belirtileri olan 129 hastanın 50'sinde ensefalit saptanmıştır[45].

2.5. Klinik Özellikler

Bakteriyel menenjit hastaları ateş, baş ağrısı, meningeal irritasyon bulguları ve konfüzyon, deliryum, letarjiden komaya kadar ulaşabilen bilinç düzeyi değişiklikleri gibi belirtilerle başvururlar. En sık görülen belirti ateştir. Bunlarla birlikte halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, cilt döküntüleri gibi belirtiler de görülebilir. Hastanın kliniği etkene, yaşa ve altta yatan hastalıklarına bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

Hastalık seyri prodromal dönemi takiben lokal belirti ve bulguların görülmesi ile başlar. Bunlar meningeal irritasyona bağlı olarak ortaya çıkan baş ağrısı, ense sertliği, Kernig ve Brudzinski belirtileridir. Belirtiler tek başına ya da birlikte görülebilir fakat erişkinlerde bu bulguların özgüllüğü ne kadar yüksek olsa da duyarlılıkları oldukça düşüktür. 297 şüpheli menenjit hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, Kernig ve Brudzinski belirtilerinin duyarlılıklarının %5, ense sertliğinin duyarlılığının ise %30 olduğu saptanmıştır[46]. Bakteriyel menenjit hastaları ile yapılan bir başka çalışmada ise ateş, ense sertliği ve bilinç durumu değişikliğinin hastaların üçte ikisinde bulunduğu, aynı zamanda da her hastanın bu bulgulardan birine sahip olduğu belirlenmiştir[47]. Sonuç olarak bulguların varlığı menenjit tanısını düşündürürken bulguların saptanmadığı durumlarda bakteriyel menenjit tanısı ekarte edilemez.

Bakteriyel menenjit hastalarının %9'unda kraniyal sinir paralizileri, %22'sinde ise afazi, hemiparezi gibi fokal nörolojik defisitler görülür. En çok tutulan kraniyal sinirler ise 3,4,6 ve 7'dir[29].

Yaşlılarda menenjit kliniği biraz daha farklıdır ve bu durum önemli bir ölçüde tanıda zorluğa sebep olmaktadır. Toplum kökenli menenjit tanılı 619 yaşlı hastada yapılan bir çalışmada belirti ve bulguların daha silik olduğu saptanmıştır[48]. Benzer şekilde 65 yaş üzeri menenjit tanılı hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise karakteristik meningeal belirti ve bulguların olmamasının tanıyı zorlaştırdığı ve başvuru anında nöbet, koma ile fokal nörolojik belirtilerin yaşlılarda daha fazla oranda ve daha şiddetli olduğu görülmüştür[49].

Bazı menenjit etkenleri meningeal bulgular dışında kendilerine has belirti ve bulgulara yol açabilir. Örneğin; meningokoksemili hastaların yaklaşık %50'sinde ekstremitelerde belirgin olmak üzere bir cilt döküntüsü saptanır[50]. *L.monocytogenes*'in neden olduğu menenjitlerde fokal nörolojik belirtiler ve nöbetler erken safhalarda görülebilir. Ayrıca beyin sapı tutulumuna bağlı olarak nistagmus, ataksi ve kraniyal sinir paralizileri de görülebilir[51].

Kafa travması hastalarında BOS kaçağına sebep olan durumlarda rinore ve otore görülebilir. Bu tür yaralanmalara sekonder görülen menenjit tablolarında etken genellikle *S.pneumoniae*'dir ve rekürren seyirli olabilir. Nötropenik hastalarda ise immün sistem zayıf olduğundan enflamatuvar yanıt oluşturma kapasitesi düşüktür. Sonuç olarak semptom ve bulgular silik olabilir. Bu nedenle bu hasta gruplarında bilinç durumu değişikliği saptandığında bakteriyel menenjit tanısı düşünülmelidir[52].

Viral etkenlere bağlı meningoensefalitlerde bulgular daha silik olabilmektedir. Ayrıca etkene göre bulgularda da değişiklikler gözlenebilmektedir. Bazı hastalarda meningeal bulgular önde gelirken bazı hastalarda diğer organ tutulumuna bağlı bulgular izlenebilmektedir.

En sık görülen etkenler enterovirüslerdir. Yenidoğanlar dışında genellikle iyi seyirlidir[53]. Semptomlar tipik olarak ani başlangıçlıdır. Ateş, bulantı, kusma, halsizlik, fotofobi ve meningismus bulguları semptom olarak karşımıza çıkar. Baş ağrısı hemen hemen her hastada görülürken fotofobi yaklaşık her üç hastanın birinde gözlenmektedir. Hastalık genellikle bir haftadan kısa sürede iyileşir.

HSV-1, HSV-2'ye oranla daha az menenjit kliniğinden sorumludur. HSV-2 menenjiti özellikle frontal bölgede baş ağrısı, ateş, ense sertliği, bulantı, kusma ve fotofobi ile kendini gösterir[54]. Belirli bir dermatomal alanda ekstremitelerde nöropatik ağrı, pareteziler, halüsinasyonlar, artralji, motor güçsüzlük, idrar yapmada zorluk gibi semptomlar da görülebilir. Hastaların yaklaşık %70'ini aktif ya da geçirilmiş genital herpes öyküsü olmayan dördüncü dekattaki kadınlar oluşturmaktadır[55]. Herpes grubu virüsler içinde aseptik menenjite sebep olan en sık ikinci virüs VZV'dir[56]. Kliniğinde ise baş ağrısı, ateş, ense sertliği ve sonrasında gelişen döküntüler karşımıza çıkmaktadır. Akut başlangıçlı döküntü,

farenjit, lenfadenopati ve splenomegali varlığında ise EBV enfeksiyonu aklımıza gelmelidir[57].

Kabakulak menenjitinde, parotis bezlerinde ağrı ve şişlik, bulantı, kusma, ense sertliği, ateş ve baş ağrısı en sık görülen semptomlardır. Menenjit genellikle parotit semptomlarının ortaya çıkmasından 2-10 gün sonra gelişmeye başlar[49]. Çoğunlukla 3-4 gün süren ateşten sonra komplike olmayan hastalarda 7-10 gün içinde iyileşme olur. Nadir de olsa ensefalit, poliradikülit, polinörit, kraniyal sinir felçleri, miyelit, Guillain-Barré sendromu ve ölüme neden olabilir.

2.6. Tanı

Ateş, baş ağrısı, bulantı-kusma ve bilinç değişikliği şikayetleriyle acil servise başvuran bir hastada ön tanı olarak menenjit/ensefalit aklımıza gelmelidir. Bu hastalarda rutin kan tetkikleri genellikle nonspesifiktir. Çoğu hastada lökositoz görülürken, ağır seyirli enfeksiyonlarda lökopeni görülebilir. Tanı lomber ponksiyon yapılarak alınan BOS örneğinin incelenmesi ile konulur. BOS örneği tıp tarihinde ilk kez Heinrich Quincke tarafından meningokokkal menenjitli bir hastada lomber ponksiyon işlemi ile alınmış ve tanımlanmıştır[58].

SSS enfeksiyonu ön tanısı ile LP uygulama kararı verilen hastalarda işlemin kontraendike olduğu bir durum olup olmadığı araştırılmalıdır. LP kontraendikasyonları; fokal intrakraniyal nörolojik hastalık veya artmış intrakraniyal basınç semptom ve bulguları, BOS obstrüksiyonu (görüntüleme ile gösterilmiş), koagülopati (INR > 1.5 ve/veya trombositopeni-<50.000/mm³), LP yapılacak bölgede enfeksiyon varlığıdır[59, 60]. LP kararı alındıktan sonra mutlaka bu durumlar gözden geçirilmeli ve kontraendike bir durum olmadığından emin olunduktan sonra işlem yapılmalıdır.

LP kararı alınan bir hastada herniasyona yol açabilecek kafa içi basınç artış bulguları ve kitle lezyonu varlığını dışlamak gerekir. Bu durumlarda; dilate ya da non reaktif pupil, uyku hali, bradikardi, hipertansiyon ve solunum problemleri gibi bulgulara rastlanır. Hastada göz dibi değerlendirmesi yapılır. Eğer öykü ve fizik muayene hastada böyle bir durum olabileceği öngörülüyorsa görüntüleme yöntemleri ile ekarte edilmelidir. Bunun için bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir[59]. Ancak, serebral herniasyondan kaçınmak gerekçesi ile rutin olarak her olguda LP'den önce bilgisayarlı tomografi

incelemesinin yapılması tanı ve tedavide gecikmelere yol açacağından tavsiye edilmeyen bir yaklaşımdır.

Infectious Disease Society of America (IDSA) rehberinde bu duruma şu şekilde irdelenmiştir. İntrakraniyal kitle veya intrakraniyal basınç artışına neden olabilecek diğer patolojileri düşündüren;

- 1) İmmüsupresyon (*HIV* enfeksiyonu, immüsupresif tedavi vb),
- 2) SSS hastalık öyküsü (intraserebral kitle, fokal enfeksiyon, stroke vb),
- 3) Yeni başlayan epilepsi (başvurudan önceki bir hafta içinde),
- 4) Papil ödemi,
- 5) Bilinç durumunda anlam verilemeyen bozulma ve

6) Fokal nörolojik defisit bulgularından (Dilate nonreaktif pupil, göz hareketleri anormallikleri, anormal görsel alanlar, bakışta felç, kol veya bacak kayması)

bulgularından bir veya daha fazlasının varlığında; LP, görüntüleme yöntemlerinden sonraya bırakılmalıdır[5].

Böyle bir durumda görüntüleme tamamlanıncaya kadar LP ertelenmeli ancak geçen süre tedaviyi olumsuz etkileyeceği için kan kültürü alınıp uygun ampirik tedavi başlanmalıdır. Çalışmalara göre tedavisiz geçen her bir saatte mortalite %13 artmaktadır. BOS örnekleme yapılmadan antibiyotik başlanması, sitolojik ve biyokimyasal değerlerde minimal etki yaparken Gram boyama ve kültür pozitifliğini azaltabilmektedir. Bu durum genellikle meningokoklar için geçerlidir. Pnömonokok menenjitlerinde BOS sterilizasyonu için minimum 4-10 saatlik bir süre gerekmektedir. Bütün bu bilgiler ışığında önceden antibiyotik başlanmış olsa bile BOS mikrobiyolojik incelemeleri mutlaka yapılmalıdır[61].

Lomber ponksiyon işlemi için anatomik olarak en uygun bölge medulla spinalisin uzanımı nedeniyle L3-L4 arasıdır. İşlem öncesinde hasta ve hasta yakınlarına bilgi verilmeli ve muhakkak yazılı onam alınmalıdır. İşlemin başarılı sonuçlanması ve uygun örnek alımı için hastaya doğru pozisyon vermek çok önemlidir. İşlem sırasında lomber vertebralar arasında yeterli açıklık sağlayacak şekilde hastanın belden fleksiyona getirilmesi gerekir. Bunun için hasta düz bir yüzeye yan olacak şekilde yatırılır. Dizlerin mümkün olduğu kadar göğüse doğru çekilmesi, baş ve çenenin fleksiyona getirilmesi, kolların dizleri saracak şekilde

bitiştirilmesi ve işlem yapılacak olan lomber bölgenin masanın ya da yatağın ucuna gelmesi en uygun pozisyonudur. Pozisyon verildikten sonra bölge steril bir örtüyle kaplanır. Antiseptik solüsyonlarla uygun cilt temizliği sağlanır. İşlem sırasında olacak ağrıyı azaltmak için lokal anestezi kullanılabilir. Tüm hazırlıklar tamamlandıktan sonra spinal iğne (Tercihen 20 gauge ya da daha ince) ile zemine paralel ve sırta dik olacak doğrultuda üçüncü ve dördüncü lomber vertebra arasından orta hatta girilir. Bütün anatomik tabakalar dikkatle geçilerek subaraknoid aralığa ulaşılır. Daha sonra BOS steril şekilde uygun tüplere her birine yaklaşık 1,5-2 ml alınır. İşlem tamamlandıktan sonra iğne çekilir. Bölge steril olarak kapatılır ve hastanın 4-6 saat kadar yatar pozisyonda kalması önerilir. İşlem sonlandırılır ve hastanın yaşamsal ve nörolojik bulguları takip edilir. Bu şekilde alınan BOS; kültür ekimi, hücre sayımı, biyokimyasal testler ve gerekirse diğer tanı yöntemleri için kullanılır[59].

BOS'un hipotonik yapısı sebebiyle oda ısısında bekleyen örneklerde bir saatte nötrofillerin %32'si, iki saatte %50'si parçalanır. Ayrıca *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* gibi bakteriler ısı değişikliğinden etkilenirler, buzdolabında bekletmek üremelerini olumsuz etkiler. BOS örnekleri mümkün olduğunca kısa sürede incelenmelidir. Hemen işleme alınmayacak BOS örnekleri ise oda ısısında ya da 37°C'de inkübatörde bekletilmelidir[62, 63].

Rutin olarak BOS incelemesinde; BOS basıncı, renk değişikliği, bulanıklık, eritrosit ve lökosit hücre sayımı, biyokimyasal incelemelerden olan protein ve glikoz konsantrasyonu ölçümü, gram boyama ve bakteriyel kültür yapılır. Daha ileri testler başlangıç test sonuçlarına veya ön tanımlara göre planlanır. Normal BOS berrak görünümündedir. BOS'un bulanık görünmesine mililitrede 200'den fazla lökosit, mililitrede 400' den fazla eritrosit, 10^5 cfu/ml'den fazla bakteri bulunması ve/veya protein miktarının 150 mg/dL'den fazla olması neden olur. Eritrosit sayısı 6000/mm³'den fazla ise kanlı, 400-6000/mm³ arası ise bulanık, pembemsi ve ksantokromik görünüm olur. Ksantokromi, santrifüje BOS süpernatantının sarı veya sarı-turuncu renk alması olarak tanımlanır. BOS'un doğrudan incelenmesi, subaraknoid kanama ile travmatik LP ayırımı açısından önem teşkil eder. Travmatik LP sonrası BOS ilk başta kanlı şekilde akarken, zamanla rengi açılır. Alınan tüpte pıhtılaşmanın olması da travmatik LP lehinedir[62-64].

BOS'taki normal beyaz küre sayısı; 0-5/ mm³ lenfosit ve monositler yani mononükleer hücrelerdir. Normal BOS'ta polimorfonükleer lökosit (PMNL) saptanmaz. Hücre sayısı ≥ 10 / mm³ olduğunda patolojik kabul edilir. Bakteriyel menenjitli olguların %90'ında BOS'ta lökosit sayısı 100/mm³'den, %65-70'inde 1000/mm³'den fazladır ve toplam hücrenin %75-95'ini nötrofiller oluşturmaktadır. Hastaların yaklaşık %10 kadarında ise BOS'ta lenfosit hakimiyeti saptanır. Özellikle de hücre sayısı <1000/mm³ olanlarda lenfosit hakimiyeti görülme oranı daha fazladır. Genellikle gram negatif bakterilerin etken olduğu yeni doğanlar ve *L.monocytogenes*'in neden olduğu menenjit vakalarında görülür. BOS incelemesinde bakteri konsantrasyonunun yüksek, beyaz küre miktarının (0-20/mm³) düşük olduğu durumlar çoğunlukla kötü prognozla ilişkilidir[27]. Travmatik LP, intraserebral ya da subaraknoid hemoraji gibi durumlarda BOS'ta beyaz küre ve eritrosit saptanabilir. Bu gibi durumlarda beyaz küre sayılarının doğru hesaplanabilmesi için bazı düzeltmelere gerek duyulmaktadır. Eğer periferik kan sayımında beyaz küre ve eritrosit normal sınırlarda ise, her 700 eritrosite karşı BOS'ta bir lökosit tespit edilmektedir ve düzeltme buna göre yapılmalıdır. Ancak periferik kan incelemesinde beyaz küre ve eritrosit sayıları normal düzeylerde saptanmazsa bir formül kullanılarak düzeltme sağlanabilir: BOS'taki doğru lökosit sayısı= BOS lökosit sayısı- kan lökosit sayısı x BOS eritrosit sayısı/kan eritrosit sayısı[65].

BOS'ta normal glikoz değeri 50-80 mg/dL'dir ve kan glikoz değerinin %60-70'i kadardır. BOS glikoz düzeyi, kan glikozuna bağlı olarak değiştiğinde LP işlemi ile eş zamanlı olarak mutlaka kan glikoz değeri de ölçülerek birlikte değerlendirilmelidir. BOS/kan glikoz oranının 0.5'in altında olması durumu bakteriyel menenjiti düşündürür. BOS glikoz değerinin normale dönüşü tedaviye yanıtın iyi bir göstergesidir[62-64].

BOS'ta normal protein değeri 15-45 mg/dL'dir. Bakteriyel menenjitlerde tipik olarak BOS proteini artar. Travmatik olarak uygulana LP işlemi ile alınan BOS örneğinde her 1000 eritrosit için 1 mg'lık protein artışı olur ve protein düzeyinin buna göre değerlendirilmesi uygun olur[62-64].

Menenjit/ensefalit tablosunda etiyolojik olarak bakteriyel/viral ayrımı yapılırken; BOS hücre sayımı ve BOS biyokimya sonuçları kullanılır. Ayırıcı tanıda

kullanılan parametrelerin Tunkel tarafından tanımlanan sınır değerleri tablo 2.6.1’de görülmektedir[66].

Tablo 2.6.1. BOS bulguları

	<i>Normal</i>	<i>Bakteriyel Menenjit</i>	<i>Viral Menenjit</i>
Görünüm	Berrak	Bulanık	Berrak
Hücre sayısı / mm ³	<5	1000-5000 ¹	50-1000
Hücre tipi	Lenfosit	Nötrofil	Lenfosit
Glikoz	50-80 mg/dL	<40 mg/dL	>40 mg/dL
BOS glikoz/kan glikoz	>0.6	≤0.4	Normal ya da hafif düşük
Protein	15-45 mg/dL	100-500 mg/dL	<200 mg/dL
¹ Milimetreküpte 100’dan az veya 10000’den fazla hücre bulunabilir.			

Bakteriyel menenjit düşünülen her vakada mutlaka BOS gram boyama ile incelenmelidir. Gram boyama ile etken kültür sonucundan birkaç gün önce tahmin edilip etkene uygun antibiyotik seçimine katkıda bulunur. Gram incelemenin bakteriyel menenjitlerde duyarlılığı %50-90 arasında, özgüllüğü ise %100’e yakındır[67]. Bakteriyel menenjit tanılı 301 yetişkin hasta ile yapılan bir çalışmada, olguların %74’inde Gram boyamada, %78’inde BOS kültüründe pozitiflik saptanmıştır[68]. Başka bir çalışmada ise BOS kültür sonucu negatif olguların %10-15’inde gram boyamada etken saptandığı bildirilmiştir[47]. BOS bakteri konsantrasyonu arttıkça gram boyamada bakteri görülme olasılığı artmaktadır. BOS bakteri sayısı 10⁵ cfu/ml üzerinde olan olguların çoğunda gram boyamada bakteri görülürken, bakteri sayısı 10³ cfu/ml altında olan olgularda ancak %25 oranında pozitiflik saptanmaktadır. Gram boyamanın klinik yararı etken olan patojenle de ilişkilidir. Pnömonokok menenjitlerinin yaklaşık %69-93’ünde, *H.influenzae* menenjitlerinin %86’sında, meningokok menenjitlerinin %30-89’unda, gram negatif bakteri olgularının %50’sinde ve *Listeria* menenjitinin %30’unda mikroorganizma saptanabilmektedir[27]. Ayrıca hastanın lomber ponksiyon öncesinde antibiyotik tedavisi alması durumunda da gram boyama duyarlılığı azalmaktadır[27, 69]. Meningokoklar tedavi başlangıcından itibaren iki, pnömokoklar ise dört saat

sonrasında tespit edilememektedir. Uygun tedavi sonrasında da 24 saat içinde gram boyama negatifleşir, kültür ile bakteri tespit edilemez. BOS glikoz düzeyi genellikle ilk 3 gün içinde normale döner, bazen 10 güne kadar uzayabilir. BOS protein düzeyleri ise en az 10 gün kadar yüksek kalabilir. Tedavi sonrasında BOS beyaz küre sayısı azalır ancak 7-10 gün kadar yüksek kalabilir[70, 71].

Akut bakteriyel menenjit tanısı için altın standart BOS kültürüdür. BOS kültürü LP sırasında hasta başı tetkik olarak yapılırsa etkenin üretilme şansı artar. BOS örnekleri özellikle kanlı agara, Eosin Metilen Blue (EMB) agara ve çukolata agar besiyerlerine aerop ve %5 CO₂'li ortama ekilmelidir. Bakteriyel menenjitli olguların %80'inde BOS kültüründe üreme olur ve kültür sonucu için 48 saat beklenmesi gerekir. LP'den dört saat önce parenteral antibiyotik tedavisi başlanmış hastalarda kültür duyarlılığı %84'den %74'e kadar inmektedir. Antibiyotik başlanma süresi dört saati geçmişse bu rakam %55'lere kadar inmektedir[70, 71].

SSS enfeksiyonlarında mikroorganizmanın kullanılan yöntemlerle her zaman tespit edilememesi, kültür sonuçlarının zaman alması ve yapılan diğer tüm tetkiklerin yeterli duyarlılıkta olmaması nedeniyle tanıda moleküler biyolojik yöntemler gündeme gelmeye başlamıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) çok kısa sürede hızlıca sonuç vermektedir. PZR, birçok modern moleküler biyoloji ve moleküler genetik tekniğinin temelidir. Sadece birkaç saat içinde, PZR tek bir DNA molekülünü milyon kat çoğaltabilir[72]. Ayrıca bu yöntem teorik olarak bir adet DNA molekülü ile bile uygulanabilmektedir[73].

PZR üzerine ilk yayın 1985 yılında yapılmıştır[74]. Bu yayından sonra da giderek önemi artmıştır. Bu teknoloji, yüksek güvenilirlik ve minimum çaba ile büyük miktarlarda nadir dizilerin sentezlenmesine, klonlanmasına ve analiz edilmesine olanak tanır. Ayrıca Kary B. Mullis bu buluşu ile 1993 Nobel Kimya Ödülü'nü alarak PZR tabanlı yöntemlerin önemini herkese kabul ettirmiştir[75].

Real time PZR (rt-PZR) ise PZR'ye dayanan bir moleküler biyolojik tanı tekniğidir. Hedeflenen bir DNA molekülünün amplifikasyonunu geleneksel PZR'de olduğu gibi sonunda değil, PZR sırasında yani gerçek zamanlı olarak izler. Amplifiye edilen DNA miktarı her döngüsünden sonra ölçüldüğünden ve tüpteki çift zincirli DNA molekülünün miktarı zamana bağlı olarak izlenebildiğinden bu yönteme real time PZR yani anında veya simultane PZR denir. Günümüzde spesifik DNA'yı

ölçmek için hassas yöntemlerden olan rt-PZR, tek bir molekül bile belirleyebilmektedir. Bu doğrultuda, rt-PZR yöntemi klasik yöntemlere kıyasla daha düşük miktarlardaki biyolojik materyallerin tespitini sağlayarak birçok hastalıkta ve etken tayininde kullanılmaktadır[76].

Bu yöntemin avantajları aşağıda listelenmiştir.

- Sonuçlar kültür gibi bekleme süresi olan tetkiklerle karşılaştırıldığında genellikle yapıldığı günde alınabilmektedir[77].
- Numunelerin PZR sonrası işlenmesi gerekmediğinden zaman açısından verimlidir.
- Canlı bakteriler gerekli olmadığından tetkik duyarlılığı BOS örneklemeinden 1-2 saat öncesine kadar verilen antibiyotiklerden etkilenmez[70].
- Multiplex PZR; *N.meningitidis*, *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* enfeksiyonu için eş zamanlı teste izin verir[78].

Son yıllardaki PZR'de kullanılan bakteriyel primerlerin de gelişmesiyle yöntemin özgüllüğü oldukça artmıştır. Multiplex primerlerin kullanımı ile birlikte PZR'nin duyarlılığının %100, özgüllüğünün %98,2 ve pozitif prediktif değerinin %98,2 ile negatif prediktif değerinin %100 olduğu gösterilmiştir. Ayrıca geniş tabanlı bakteriyel PZR'nin menenjit tanısının dışlanmasında ve gram boyama negatif, kısmen tedavi almış hastalarda kullanımı da gündeme gelmektedir[79].

Rt-PZR performansı, meningokok enfeksiyonu olan 24 hastadan oluşan bir raporda değerlendirilmiştir. Duyarlılık %96, özgüllük ise %100 olarak saptanırken; BOS veya kan kültürünün duyarlılığı yalnızca %63 seviyelerindeydi. Farklı zamanlarda kan kültürü alınan 9 hasta için PZR testi kültüre göre antibiyotik tedavisinin başlatılmasına rağmen daha uzun süre pozitif kaldı. Bu süre 3 hastada 72 saatten daha fazlaydı[77].

Rt-PZR ile *N. meningitidis* DNA seviyesinin bakteriyel yükü; mortalite, uzun kaybı gibi sekel gelişimi ve uzun süreli hastane yatışı ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca Serogrup C'nin neden olduğu enfeksiyonlar, daha yüksek bir bakteri yükü ve artan ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir[80].

PZR için bütün bu avantajlarına karşı antimikrobiyal duyarlılığı belirleyememesi, özellikle tek bir gen hedeflendiğinde gen polimorfizmlerine sahip

N.meningitidis izolatları ile yanlış negatif sonuçlar verebilmesi ve birçok hastane laboratuvarı tarafından rutin olarak çalışılmaması gibi kısıtlılık ve dezavantajları mevcuttur[81, 82].

HSV ensefalitli hastalarda yapılan iki büyük çalışmada, hastaların BOS PZR testi ile beyin biyopsisi ve intratekal HSV antikor üretimi karşılaştırılmış[83, 84]. İlk çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış HSV ensefaliti olan 43 hastanın 42'sinde PZR ile BOS örneğinde HSV-1 DNA pozitif saptanırken, HSV ensefaliti olmayan akut febril fokal ensefalopatisi olan 60 hastanın BOS'u negatif saptanmıştır[83]. Asiklovir tedavisi alan bir hastada yanlış negatif test sonucu saptanmış. Semptomların başlamasından itibaren 27 gün boyunca BOS'da PZR pozitifliği devam etmiş. İkinci çalışmada ise hem HSV kültürü pozitif hem de negatif vakalardan alınan örneklerde PZR ile beyin biyopsisi karşılaştırılmış. Biyopsi ile kanıtlanmış HSV ensefaliti olan 54 hastanın 53'ünde yani %98'inde , beyin doku kültürü negatif olan 47 hastanın 3'ünde yani %6'sında BOS'da HSV DNA tespit edilmiş. Çalışmada duyarlılık %98, özgüllük %94 olarak hesaplanmış. Örnekleme bölgesindeki hatadan ya da doku kültürünün yapılma aşamalarındaki hatalardan kaynaklı 3 hastada yanlış pozitiflik meydana gelmiş. Bu nedenle, HSV PZR'nin özgüllüğü, herpes ensefaliti teşhisi için %100'e yaklaşabilir sonucu çıkarılmıştır. Ayrıca PZR testinin duyarlılığı, hasta 7 günden fazla tedavi aldıktan sonraya kadar önemli ölçüde azalmamıştır[84].

Özellikle rt-PzR ve yapılan çalışmalar göz önüne alındığında PZR testi, viral etkenler özellikle de HSV ilişkili aseptik menenjit tanısında altın standart olmaya adaydır[79].

Viral etkenlerin yol açtığı SSS enfeksiyonlarında IgM yapısındaki antikorlar kan-beyin bariyerini geçemediği için BOS incelemesinde saptanması etyolojik ajan hakkında bilgi verir[85].

SSS enfeksiyonlarında kraniyal görüntüleme yöntemlerinin tanıdaki yeri sınırlıdır. Daha çok diğer patolojik durumların ve komplikasyonların saptanmasında kullanılmaktadır. En çok kullanılan görüntüleme yöntemleri bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemedir. Acil koşullarda daha hızlı çekilebildiği için BT daha çok tercih edilmektedir. Kitle, ventriküler sistem ve kemik yapılarla ilgili bilgi verebilir. Ancak MRG, SSS enfeksiyonlarının görüntülenmesinde BT'ye göre daha duyarlıdır[10]. Viral ensefalitte *Herpes Simpleks Virüsü*, *Enterovirüs 71* ve *Batı Nil*

virüsü'nde gözlenen erken sinyal değişikliklerinin saptanması için difüzyon ağırlıklı görüntüleme klasik MRG'den daha üstündür. Temporal loblarda belirgin ödem ve kanama ile T1 ağırlıklı görüntülerde heterojen bölgeler ve homojen olmayan kontrast tutulumu herpes simplex ensefaliti olan hastalarda görülebilir. Geç bulgu olsa da bilateral temporal lob tutulumu, herpes simplex ensefaliti için neredeyse patognomoniktir. MRG bulguları anormal olan hastaların %90'ında en az bir etken için BOS PZR pozitif saptanmıştır[85].

2.7. Tedavi

Bakteriyel menenjit nörolojik bir acildir. Tedavide gecikmeler oldukça önemli morbidite ve mortalite durumlarına yol açar. Etken BOS'a ulaştığında hızla çoğalır ve tedaviye başlamada yaşanacak her gecikme prognozu olumsuz olarak etkilemektedir. Ölümler genellikle hastaneye yattıktan sonra ilk 48 saatte olduğundan erken tanı ve olası etkene yönelik erken tedavi oldukça önemlidir[59, 86].

Akut bakteriyel menenjit (ABM) şüphesinde tanı koymak için LP işlemi yapılır. Gram boyama, hızlı antijen testleri, kültür ve de PZR için BOS örnekleri alındıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Başlanacak antibiyotik; gram boyama, hızlı tanı testleri sonuçları göz önüne alınarak ve tanı kesinleşene kadar olası tüm etkenleri kapsayacak şekilde seçilmelidir. Gram boyama ve hızlı tanı testlerinden sonuç alınamadığı ya da bu testlere ulaşamadığı durumlarda antibiyotik seçimi hastanın yaşı, komorbiditeleri, epidemiyolojik koşullar ve bölgesel direnç oranları da dikkate alınarak ampirik olarak başlanmalıdır. Yaşa ve komorbiditelere göre önerilen ampirik antibiyotikler Tablo 2.7.1'de sunulmuştur[5].

Tablo 2.7.1. Yaş ve Komorbid Durumlara Göre ABM için Ampirik Antibiyotik Önerileri

<i>Predispozan Faktör</i>	<i>Tedavi</i>
Yaş	
○ <1 AY	Ampisilin + sefotaksim ya da ampisilin + aminoglikozid
○ 1-23 AY	Vankomisin + 3.kuşak sefalosporin
○ 2-50 YAŞ	Vankomisin + 3.kuşak sefalosporin
○ >50 YAŞ	Vankomisin + 3.kuşak sefalosporin + ampisilin
Bağıışıklığı baskılanmış durum	Vankomisin + ampisilin + sefepim ya da meropenem
Kafa kaide kırıkları	Vankomisin + 3.kuşak sefalosporin
Kafa travması; nöroşirürji sonrası	Vankomisin + seftazidim, sefepim ya da meropenem

LP yapılması kontraendike olan ya da yapılma imkanı olmayan, başka hastaneye sevk gereken hastalarda LP yapılmadan ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. LP yapılmadan ampirik antibiyotik tedavisi başlanması BOS gram boyama ve kültür sonuçlarını etkileyebilir fakat kan kültürü, hücre sayısı, dağılımı, protein ve glikoz değerleri gibi diğer BOS parametrelerini etkilemez. Her ne kadar BOS bulguları bizi etkene yönlendirse de bulguların atipik olabileceği, bakteriyel veya viral etkenlerle olan enfeksiyonlarda sonuçların birbiriyle örtüşebileceği ve ayırım yapmanın oldukça zor olabileceği unutulmamalıdır[59]. Gram boyama sonuçlarına göre önerilen tedavi seçenekleri Tablo 2.7.2’de sunulmuştur[5].

Tablo 2.7.2. BOS Gram Boyama Sonucuna Göre Antibiyoterapi Önerisi

Bakteri	Tedavi
Gram pozitif diplokok (<i>S.pneumoniae</i>)	3.kuşak sefalosporin+vankomisin
Gram negatif diplokok (<i>N.meningitidis</i>)	3.kuşak sefalosporin
Gram pozitif basil/kokobasil (<i>L.monocytogenes</i>)	Ampisilin/ penisilin G
Gram negatif basil (<i>Pseudomonas, E.coli vb</i>)	3.kuşak sefalosporin

Gram boyama sonuçlarının pozitif olduğu durumda varsayılan etkene göre önerilen tedavi seçenekleri Tablo 2.7.3'te sunulmuştur[5].

Tablo 2.7.3. BOS Gram Boyama Sonucuna Göre Varsayılan Etkene Yönelik Antibiyoterapi Önerisi

Mikroorganizma^a	Antimikrobiyal Tedavi
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Vankomisin + 3.kuşak sefalosporin ^{b, c}
<i>Haemophilus influenzae tip b</i>	3.kuşak sefalosporin ^b
<i>Neisseria meningitidis</i>	3.kuşak sefalosporin ^b
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampisilin ya da penisilin G ^d
^a Pozitif bir gram boyama ile varsayılan patojen kastedilmektedir ^b Sefotaksim ya da seftriakson ^c Deksametazon da verildiğinde bazı uzmanlar rifampisin ekler. ^d Aminoglikozid eklenmesi düşünülmelidir.	

Kültürler sonuçlanıp patojen izole edildikten ve duyarlılık testi sonuçlandıktan sonra, etkene yönelik optimal tedavi için antimikrobiyal tedavi revize edilebilir. Etkene ve duyarlılık durumuna göre önerilen antimikrobiyal tedavi seçenekleri tablo 2.7.4'te sunulmuştur[87].

Tablo 2.7.4. ABM için Etkene Göre Tedavi Seçenekleri

<i>Mikroorganizma</i>	<i>Standart Tedavi</i>	<i>Alternatif Tedavi</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
○ Penisilin MİK ≤ 0.06 $\mu\text{g}/\text{Ml}$	Penisilin G ya da ampisilin	Seftriakson ya da sefotaksim ya da kloramfenikol
○ Penisilin MİK ≥ 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$		
○ Seftriakson/sefotaksim MİK < 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$	Seftriakson ya da sefotaksim	Meropenem ya da sefepim
○ Seftriakson/sefotaksim MİK ≥ 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$	vankomisin + seftriakson ya da sefotaksim	Vankomisin + moksifloksasin
<i>Haemophilus influenzae</i>		
○ β -Laktamaz negatif	Ampisilin	seftriakson ya da sefotaksim ya da kloramfenikol ya da aztreonam ya da bir florokinolon
○ β -Laktamaz pozitif	Seftriakson ya da sefotaksim	Sefepim ya da kloramfenikol ya da aztreonam ya da bir florokinolon
<i>Neisseria meningitidis</i>		
○ Penisilin MİK < 0.1 $\mu\text{g}/\text{Ml}$	Penisilin G ya da ampisilin	Seftriakson ya da sefotaksim ya da kloramfenikol
○ Penisilin MİK $0.1-1.0$ $\mu\text{g}/\text{mL}$	Seftriakson ya da sefotaksim	Kloramfenikol ya da bir florokinolon ya da meropenem

<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ampisilin ya da penisilin G	Seftriakson ya da sefotaksim ya da vankomisin
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampisilin ya da penisilin G	Trimetoprim-sulfametoksazol
<i>Staphylococcus aureus</i>		
○ Metisilin-duyarlı	Nafsilin ya da oksasilin	Vankomisin ya da linezolid ya da daptomisin
○ Metisilin-dirençli	Vankomisin	Trimetoprim-sulfametoksazol ya da linezolid ya da seftarolin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Seftazidim ya da sefepim	Aztreonam ya da bir florokinolon ya da meropenem
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vankomisin	Linezolid
<i>Enterobacteriaceae</i>	Seftriakson ya da sefotaksim	Aztreonam ya da bir florokinolon ya da trimetoprim-sulfametoksazol ya da meropenem ya da ampisilin
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Meropenem	Colistin ya da polimiksin B

Kültür ya da moleküler yöntemlerle izole edilen bakteriyel etkene göre tedavi süreleri tablo 2.7.5'te sunulmuştur[5].

Tablo 2.7.5. İzole edilen Etkene Göre Tedavi Süreleri

Mikroorganizma	Tedavi Süresi
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-14 gün
<i>Haemophilus influenzae</i>	7 gün
<i>Neisseria meningitidis</i>	7 gün
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14-21 gün
<i>Listeria monocytogenes</i>	≥ 21 gün
<i>Aerobik gram negatif basil</i>	21 gün

Menenjit tedavisinde amaç; enfeksiyonu eradike ederek ölümü engellemek, sağrlık, hidroşefali, organik beyin sendromu gibi nörolojik veya nöropsikiyatrik komplikasyonları engellemek ve toplumda salgının önüne geçmektir.

Çoğu viral MSS enfeksiyonu için spesifik bir tedavi yoktur. Tedavi genellikle destekleyicidir. HSV-2'nin etken olduğu menenjit tablosundaki hastalar, genellikle şekelsiz şekilde iyileşir. Antiviral tedavinin hafif seyirli menenjitte hastalık seyrini değiştirip değiştirmediği tam olarak net değildir[88, 89]. Yapılan retrospektif gözlemsel bir çalışmayı incelediğimde, antiviral tedavinin HSV'ye bağlı menenjit tablosundaki bağışıklığı baskılanmış hastalarda nörolojik sonlanımı önemli ölçüde iyileştirdiği ancak bağışıklık durumu normal hastalarda böyle bir etki saptanmadığı görülmüştür[90]. Bir başka retrospektif çalışmada ise HSV'ye bağlı menenjit tablosundaki hastaların antiviral tedaviden bağımsız olarak iyi klinik sonlanıma sahip olduğu gösterilmiştir[56]. Ancak bazı önemli istisnalar vardır. HSV-1'in etken olduğu durumda, eğer hastada altta yatan bir sebep olmadan ensefalit tablosu oluşmuşsa asiklovir ile ampirik tedavi mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır[91]. Bu hastalar için asiklovir dozu intravenöz yolla her 8 saatte bir 10 mg/kg'dır. Herpes zoster ensefaliti düşünülen hastalarda da asiklovir uygulanmalıdır. Mortalite ve morbiditede önemli bir azalma ile ilişkili olduğundan erken tedavi hayati önem taşır[92].

Asiklovir çoğu hastada oldukça iyi tolere edilmekle birlikte birkaç önemli toksisitesi mevcuttur. Asiklovir kristallerinin renal tübüllerde çökmesiyle oluşan akut böbrek hasarı (ABH), intravenöz tedavinin nadir görülen bir komplikasyonudur[93].

Risk; hidrasyon ve ilacın uzun sürede infüzyon olarak uygulanmasıyla azaltılabilir[94]. Altta yatan böbrek yetmezliği olan hastalarda nadiren nörolojik toksisite bulguları da görülmektedir. Bu bulgular ajitasyon, tremor, deliryum, halisünasyon ve myoklonuslardır[95]. Deliryum ve koma gibi ciddi nörotoksisite bulguları diyaliz hastaları için günde iki kez 800 mg olarak gibi düşük dozlarda bile karşımıza çıkabilmektedir[96]. Komplikasyon potansiyeli asiklovirin minimal temizlenebildiği periton diyalizi hastalarında daha yüksektir[97].

Bazı hastalarda antibiyoterapiye ek olarak deksametazon tedavisi uygulanmaktadır[98]. Deksametazonun menenjit patogeneğinde yer alan enflamatuvar yanıtı azalttığı ve menenjit kliniğini iyileştirdiği, ayrıca nörolojik sekelleri de azalttığı bazı çalışmalarla gösterilerek kullanımı önerilmektedir. Tedavide deksametazon kullanımının *H.influenzae* etkenli menenjitlerde işitme kaybını, *S.pneumoniae* etkenli menenjitlerde de mortaliteyi azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır[99]. Ayrıca erken dönemde, antibiyotik kaynaklı bakteriyel lizis ve mikrobiyal ürünlerin salınımından önce uygulanmaya başlanması durumunda daha faydalı olabileceği düşünülmektedir[50]. Önerilen uygulama dozu 6 saatte bir 0.15 mg/kg, tedavi süresi ise 2-4 gündür[100].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın Yapılışı

Araştırmamız prospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlanmıştır. 01/06/2021 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2020/12-10 no'lu karar ile etik onayı alınmıştır. 03/09/2021 tarihinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan E-68869993-511.06-532620 sayılı karar ile onay alınmıştır. Araştırma bütçesi için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden THD-2021-19581 proje kodu ile destek alınmıştır. Araştırma 1 Temmuz 2021-31 Ocak 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Acil Servisi'nde yürütülmüştür.

Araştırmanın H0 hipotezi 'menenjit/ensefalit olgularında altın standart olarak kabul edilen BOS kültür ve PZR değerlendirmeleri ile elde edilen sonuçlar multipleks gerçek zamanlı PZR değerlendirmesi sonuçları ile benzerlik gösterir.' olarak belirlenmiştir. Araştırmanın temel hedefi multipleks gerçek zamanlı PZR teknikleri ile olası menenjit ve encefalit etkenlerinin altın standart tanı yöntemleri ile benzer sonuçlar oluşturması halinde hastalara verilecek **ampirik** tedavi süresi ve sayısında azalma ve buna bağlı olarak da komplikasyonlar ve maliyette azalma, hastane kalış süresinde kısalma gibi sonuçlar sağlanabilir mi sorusuna cevap vermektir.

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Acil Servis'te yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri şunlardır:

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

a- Hacettepe Üniversitesi Erişkin Acil servisine menenjit ve encefalit belirtileri ile başvuran ve tanı sürecinde lomber ponksiyon ile beyin omurilik sıvısı örneği alınan hastalar

b- 18 yaş üstü hastalar

c- Çalışmaya katılım için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu hastanın kendisi ve/veya vasisi tarafından onaylanmış hastalar

d- Lomber ponksiyon için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu kendisi ve/veya vasisi tarafından onaylanmış hastalar

Çalışmadan dışlama kriterleri:

a) Çalışmaya katılmak istemeyen, lomber ponksiyon yapılması ve çalışmaya katılım için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınamayan hastalar

b) Lomber ponksiyon yapılmasına kontrendikasyon yaratan bir duruma sahip olan ve lomber ponksiyon yapılamayan hastalar

c) Gebeler

d) Lomber ponksiyon öncesi herhangi bir nedenle beyin omurilik sıvısına geçişi olan antibiyotik veya antiviral tedavi almış olan hastalar

e) Lomber ponksiyon öncesi menenjit/ensefalit ön tanısıyla antibiyotik veya antiviral tedavi başlanmış hastalar

Dahil edilme kriterlerini taşıyan hastalar çalışmaya davet edilmiştir. Hasta ve/veya vasileri çalışma davetini takiben araştırma ile ilgili bilgileri içeren aydınlatılmış onam formunu imzaladıkları takdirde çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi protokolüne veya yönetimine müdahil olunmamış olup araştırma gözlemsel olarak planlanmıştır. Hastadan olası menenjit/ensefalit kliniği sebebiyle alınan BOS örneklerinden 2 ml ayrılarak steril tüplerde önerilen koşullarda 2-8 °C sıcaklıkta santrifüj edilmeden saklanmıştır.

İki tanı testi arasındaki uyumu Kappa istatistiği kullanarak belirlemek amacı ile hipotezler; yokluk hipotezi kappa istatistiğinin 0.60 değerine eşitliği ile alternatif hipotez ise kappa istatistiğinin 0.90 değerinde bir uyuma eşitliği üzerine oluşturulmuş ve %80 güç ve %5 hata payı ile en az 42 kişinin çalışmaya dahil edilmesi gerektiği belirlenmiştir. Çalışma için gerekli olan örneklem büyüklüğü PASS11.0.2 programı kullanılarak elde edilmiştir. Araştırmada yeter sayı gönüllüye ulaşıldığı zaman örnek temin süreci durdurulmuştur.

Alınan BOS örnekleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda hedef örneklem sayısına ulaşıncaya menenjit paneli ile analize alınmıştır. Çalışmada beyin omurilik sıvısı örneklerinde patojen mikroorganizma varlığını saptayabilmek için multiplex gerçek zamanlı PZR yöntemi; Allplex Meningitis-V1®, Allplex Meningitis-V2® ve Allplex Meningitis-B® kitleri (Seegene, Güney Kore) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

PZR öncesinde nükleik asit izolasyonu, 'Genrui Nucleic Acid Extraction Kit' (Genrui Biotecth Inc, Çin) otomatik nükleik asit izolasyon kiti kullanılarak

gerçekleştirilmiştir. Manyetik boncuk teknolojisinin kullanıldığı bu yöntemle nükleik asit izolasyonu, hastanemiz klinik mikrobiyoloji laboratuvarında bulunan Genrui NE48 otomatik izolasyon cihazı (Genrui Biotech Inc, Çin) kullanılarak üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

Nükleik asit izolasyonu sonrasında Allplex Meningitis-V1® kiti ile *Herpes simpleks virüs 1*, *Herpes simpleks virüs 2*, *Varicella zoster virüsü*, *Epstein-Barr virüsü*, *Sitomegalovirus*, *Human herpes virüsü 6* ve *Human herpes virüsü 7*’nin BOS örneklerinde varlığına bakılmıştır. Allplex Meningitis-V2® kiti ile BOS örneklerinde *Human adenovirüsü*, *Human parechovirus*, *Human enterovirüsü*, *Kabakulak virüsü* ve *Parvovirüs B19* varlığına bakılmıştır. Allplex Meningitis-B® kiti ile BOS örneklerinde *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Escherichia coli K1* varlığına bakılmıştır.

Multipleks gerçek zamanlı PZR teknolojisinin kullanıldığı bu testler, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda, CFX96 gerçek zamanlı PZR cihazı (Bio-Rad, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar cihaza yüklenmiş olan sonuç değerlendirme yazılımı kullanılarak değerlendirilmiştir.

Elde edilen sonuçlar, hastaların tetkik tedavi süreçlerinde sorumlu hekimleri tarafından istenen BOS kültür ve PZR tetkik sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Ek olarak hastanın yönetimi sürecinde demografik verileri, başvuru şikayetleri, yaşamsal ve fizik muayene bulguları, kan laboratuvar değerleri, BOS biyokimyasal belirteçleri, aldığı tedaviler, hastane yatış süreleri, komplikasyonları ve sonlanım verileri elde edilmiştir.

Hastanın incelenecek olan yaşamsal ve laboratuvar bulguları standardizasyon amacıyla kategorize edilmiştir. Yaşamsal bulgulardan ateş değeri 38.0°C ve üzeri olarak kabul edildi. Laboratuvar bulgularından lökosit değeri 10.500/ mm³ üzeri olanlar lökositoz olarak kabul edildi. CRP değeri 0,1 mg/dL’in üzerinde olanlarda yüksek olarak kabul edildi. Sedimentasyon değeri 25 mm/saat’in üzerinde olan hastalarda yüksek olarak kabul edildi. Prokalsitonin değeri 0,1 ng/ml’nin üzerinde olan hastalarda yüksek olarak kabul edildi. BOS biyokimyasal sonuçlarından BOS protein değeri 45 mg/dL’nin üzerinde olanlar yüksek olarak kabul edildi[101]. Çalışmaya alınan hastaların BOS kültür ve viral PZR tetkikleri için sonuç süreleri

tetkik isteminin yapıldığı zamandan sonuçların onaylanıp sistemde görülebilir hale geldiği zamana kadar olan gün sayısı olarak kabul edildi. Klinik izlem sırasında hastaneye yatıştan 48-72 saat sonra yatış sebebi dışında bir enfeksiyon gelişen hastalarda nazokomiyal enfeksiyon komplikasyonu geliştiği kabul edildi. Klinik izlem sırasında RIFLE kriterlerine göre serum kreatinin değerleri bazal serum kreatinin değerinin 1.5 kat ve üzerine çıkan ya da glomerüler filtrasyon hızı %25 azalan hastalar akut böbrek hasarı olarak kabul edildi[102].

3.2. Verilerin Analizi

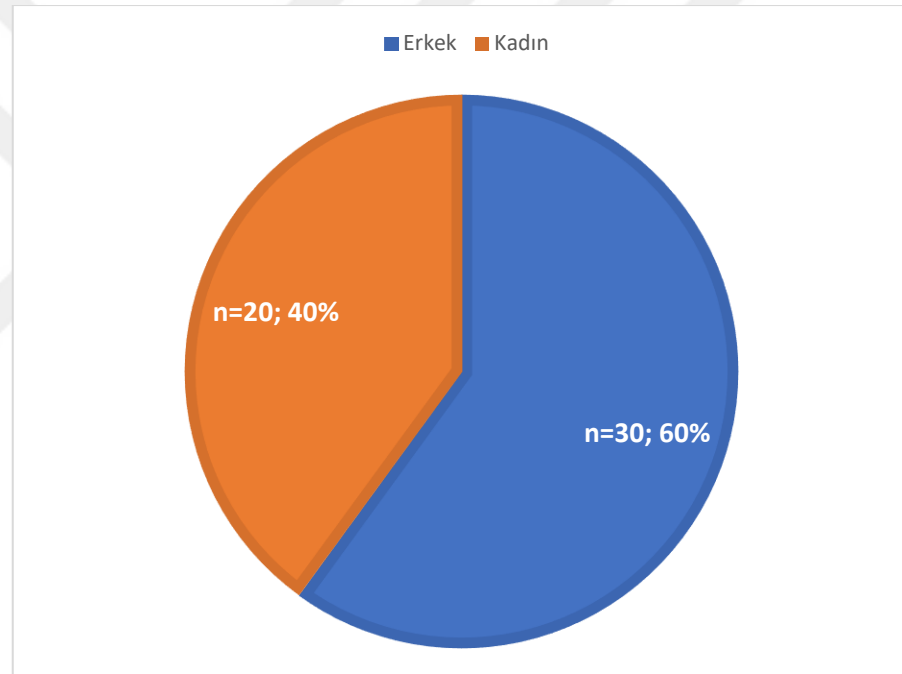
Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS®) for Windows 23.0” programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, medyan (ortanca), minimum ve maksimum değerler ile nitelik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Kategorik değişkenler için ki-kare testi veya Fisher exact testi kullanıldı. Sayısal değerlerin karşılaştırması için Mann Whitney U yöntemi kullanıldı. Parametrik olmayan bağımlı değişkenler arasındaki farkın anlamlılığını değerlendirmek için Wilcoxon testi kullanıldı. İki test arasındaki uyumu değerlendirmek için ise kappa istatistiği kullanıldı. Tüm karşılaştırma testleri için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 1 Temmuz 2021-31 Ocak 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran ve menenjit/ensefalit ön tanısı ile LP yapılan hastalar davet edildi. Çalışmaya BOS örnekleri alınan 50 hasta dahil edildi.

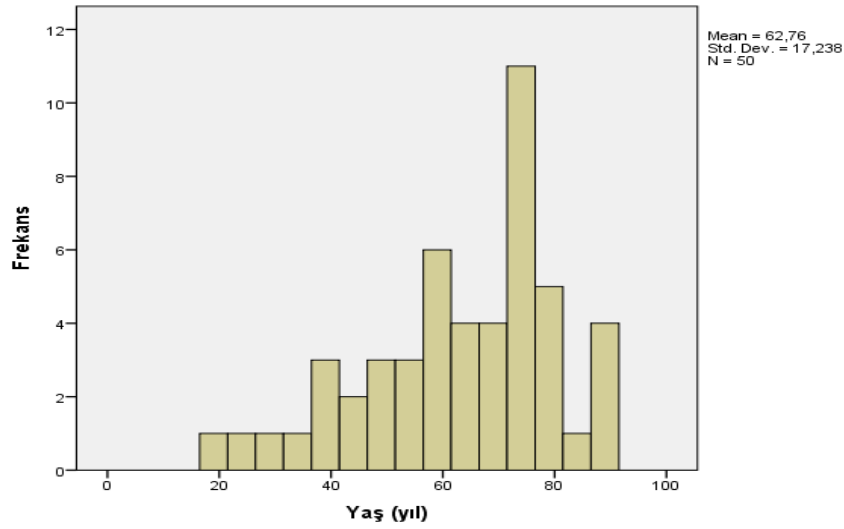
4.1. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların %60'ı (n=30) erkek, %40'ı (n=20) ise kadındı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımı

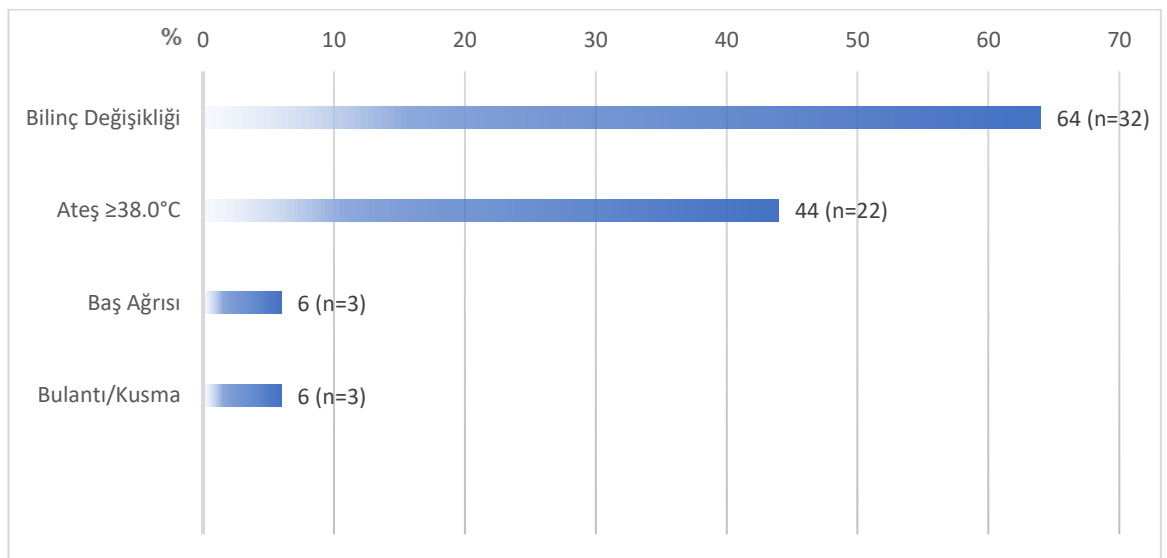
Hastaların ortalanca yaşı 67 (Q1:53, Q3:75) olarak hesaplandı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Yaş dağılımı

4.2. Hastaların başvuru şikayetleri

Çalışmaya alınan hastaların %44'ünde (n=22) ölçülen ateş değeri 38.0°C ve üzerinde saptandı. Hastaların %64'ü (n=32) bilinç durumunda değişiklik, %6'sı (n=3) baş ağrısı ve bulantı kusma şikayeti ile başvuruda bulundu. Hastaların başvuru şikayetleri Şekil 4.3'de özetlendi.



Şekil 4.3. Başvuru şikayetleri

4.3. Hastaların fizik muayene bulguları

Yapılan fizik muayene sonrasında hastaların %18'inin (n=9) GKS'sinin 15, %82'sinin (n=41) GKS'sinin 15'in altında olduğu görüldü. Ayrıca hastaların %30'unda (n=15) ense sertliği, %2'sinde (n=1) ise Kernig ve Brudzinski bulguları saptandı. Hastaların fizik muayene bulguları Tablo 4.1'de özetlendi.

Tablo 4.1. Fizik muayene bulguları

<i>Fizik Muayene Bulguları</i>	<i>Frekans(n)</i>	<i>Yüzde(%)</i>
GKS		
○ 15	9	18
○ <15	41	82
Ense Sertliği varlığı	15	30
Kernig bulgusu	1	2
Brudzinski bulgusu	1	2

*GKS: Glasgow Koma Skalası

4.4. Hastaların başvuru anında elde edilen laboratuvar parametreleri

Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde periferik kan lökosit değerleri 200-19.400/ mm³ arasında olup ortancası 9.900/ mm³ olarak saptandı. Buna göre çalışmaya alınan hastaların %42'sinde (n=21) lökositoz saptandı.

CRP değerleri 0,04-28,8 mg/dL arasında olup ortanca değeri 5,55 mg/dL olarak saptandı. Buna göre çalışmaya alınan hastaların %97,9'unda (n=47) CRP değeri yüksek olarak saptandı.

Sedimentasyon değerleri 2-81 mm/saat arasında değişmekte olup çalışmaya alınan hastaların %59,6'sında (n=28) sedimentasyon yüksekliği saptandı.

Prokalsitonin değerleri 0,02-78,01 ng/ml arasında olup çalışmaya alınan hastaların %63,8'inde (n=30) prokalsitonin yüksekliği saptandı. Hastaların başvuru anında elde edilen laboratuvar parametreleri Tablo 4.2'de özetlendi.

Tablo 4.2. Başvuru anındaki laboratuvar parametreleri

<i>Laboratuvar parametreleri</i>	<i>Frekans(n)</i>	<i>Yüzde(%)</i>
Lökositoz (>10.500/mm ³)	21	42
CRP (>0,1 mg/dL)	47	97,9
Sedimentasyon (>25 mm/saat)	28	59,6
Prokalsitonin (>0,1 ng/ml)	30	63,8

4.5. Hastaların BOS bulguları

BOS örnekleri hücre sayımı, biyokimyasal tetkikler ve gram boyama yöntemi ile incelenen hastaların(n=50) 32'sinin hücre sayımı sonuçlarına ulaşıldı. Değerlendirilen örneklerin %75'inde (n=24) hücre sayısı mililitrede 0-100/mm³ bulundu. %18,75'inde (n=6) 101-500/mm³; %3,1'inde (n=1) 501-1000/mm³ ve kalan %3,1'inde (n=1) >1001/mm³ olarak bulundu.

Giemsa boyama yapılan bu örneklerin yalnızca %4'ünde (n=2) hakim hücre tipinin PMNL olarak rapor edildiği görüldü. Hiçbir örnekte hakim hücre tipi MNL olarak rapor edilmedi.

Tüm BOS örneklerinin biyokimyasal inceleme sonuçlarına ulaşıldı. Örneklerin %76'sında (n=38) BOS glikoz/kan glikoz oranı <0,67 olarak bulundu. Ayrıca örneklerin %70'inde (n=35) BOS protein değerleri 45 mg/dL'nin üzerinde saptandı.

Yapılan gram boyamada örneklerin %2'sinde (n=1) gram pozitif diplokok, %2'sinde (n=1) gram pozitif basil saptandığı görülürken %96'sında (n=48) gram boyamada herhangi bir mikroorganizma rapor edilmemişti. Hastaların BOS inceleme sonuçları aşağıda Tablo 4.3'te özetlendi.

Tablo 4.3. BOS bulguları

BOS Bulguları	Frekans(n)	Yüzde(%)
Hücre sayısı/ mm ³		
○ 0-100	24	75
○ 101-500	6	18,75
○ 501-1000	1	3,1
○ >1001	1	3,1
Hakim hücre tipi		
○ PMNL	2	4
○ MNL	0	0
Gram boyama		
○ Mikroorganizma pozitif	2	4
BOS/kan glikozu <0,67	38	76
BOS protein >45 mg/dL	35	70

Standart yöntemlerle BOS örneklerinde etken saptanan hastaların detaylandırılmış BOS bulguları aşağıda Tablo 4.4'te özetlendi.

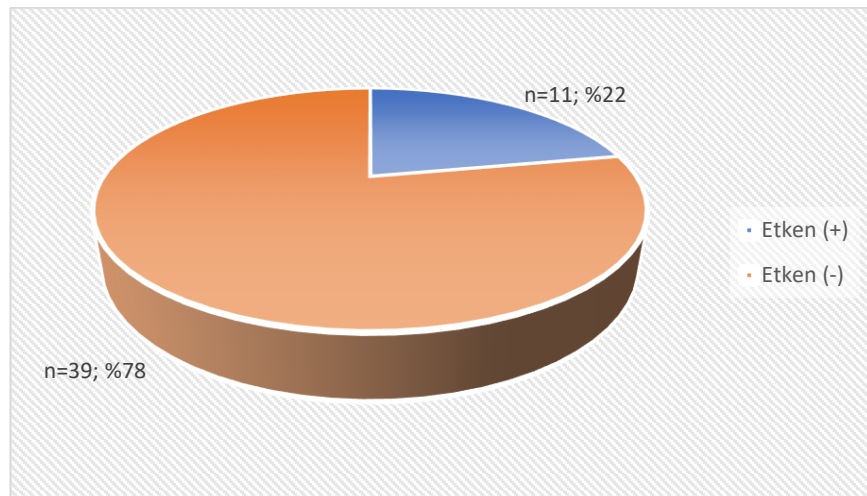
Tablo 4.4. Standart yöntemlerle etken saptanan hastaların BOS bulguları

<i>Saptanan etken</i>	<i>Hücre sayımı</i>	<i>Gram boyama</i>	<i>Hakim hücre</i>	<i>BOS/kan glikozu</i>	<i>BOS proteini</i>
<i>K.pneumoniae</i>	>10001	-	-	<0,67	>45
<i>S.pneumoniae</i>	*	-	PMNL	<0,67	>45
<i>C.striatum</i>	<101	Gr(+)basil	-	<0,67	<45
<i>S.epidermidis</i>	<101	-	-	<0,67	>45
<i>HSV-2</i>	<101	-	-	<0,67	<45
<i>HSV-1</i>	<101	-	-	<0,67	>45
<i>HSV-1</i>	<101	-	-	<0,67	>45
<i>HSV-1</i>	<101	-	-	<0,67	>45
<i>HSV-1</i>	*	-	-	>0,67	>45
<i>C.neoformans</i>	*	-	-	<0,67	>45
<i>A.terreus kompleks</i>	*	-	-	<0,67	>45

*Bu verilere ulaşılammıştır.

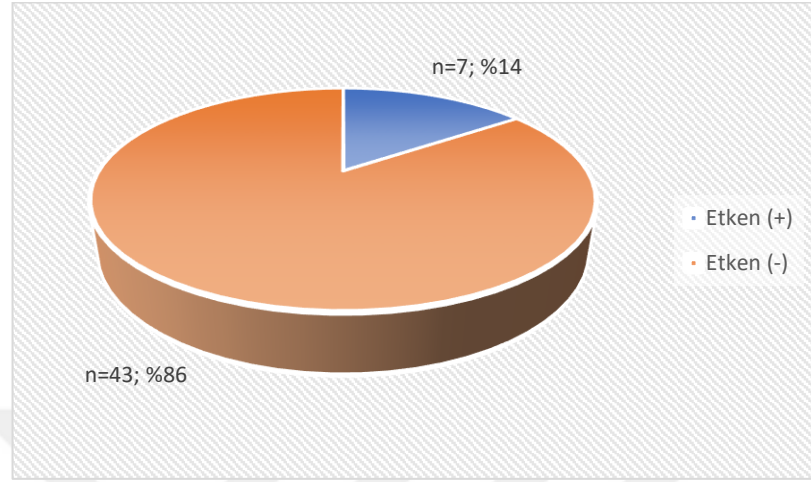
4.6. Hastaların standart yöntemler ve Seegene® Allplex Menenjit Paneli ile BOS sonuçları

Çalışmaya alınan hastalardan elde edilen BOS örneklerinin standart bakteriyel kültür ve viral PZR sonuçlarında örneklerin %22'sinde (n=11) bu yöntemlerle en az bir etken rapor edildiği görüldü (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Standart BOS bakteriyel kültür ve viral PZR sonuçları

Seegene® Allplex menenjit paneli (V1, V2, B) ile çalışılan 50 BOS örneğinin ise %14'ünde (n=7) pozitiflik saptandı (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Seegene® Allplex menenjit paneli sonuçları

Standart bakteriyel kültür ve viral PZR yöntemlerinin en az biri ile pozitif saptanan 11 örneğin %36,4'ünde (n=4) bakteriyel, %45,5'inde (n=5) viral ve %18,2'sinde (n=2) fungal etken saptandığı görüldü. Tüm etkenler arasında en çok saptanan mikroorganizmanın %36,4 (n=4) oranıyla HSV-1 olduğu görüldü. Diğer tüm etkenlerin (*S.pneumoniae*, *K.pneumoniae*, *S.epidermidis*, *C.striatum*, HSV-2, *C.neoformans* ve *A.terreus kompleks*) eşit olarak %9.1 (n=1) oranında saptandığı görüldü.

Menenjit paneli ile çalışılan pozitif örneklerin ise %85,7'sinde (n=6) viral, %14,3'ünde (n=1) bakteriyel etken saptandı. En çok saptanan etken hastaların %42,9'unda (n=3) olmak üzere HSV-1 oldu. Bunun dışında hastaların %28,6'sında (n=2) HSV-2, %14,3'ünde (n=1) *S.pneumoniae* ve %14,3'ünde (n=1) VZV saptandı. Standart yöntemler ve menenjit panelinde saptanan mikroorganizmaların dağılımı aşağıda Tablo 4.5'te özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Standart yöntemler ve Seegene® Allplex Menenjit Paneli ile saptanan etkenlerin dağılımı

	<i>Standart yöntem</i>		<i>Menenjit paneli</i>	
	<i>Frekans(n)</i>	<i>Yüzde(%)</i>	<i>Frekans(n)</i>	<i>Yüzde(%)</i>
Bakteriyel etkenler	4	36.4	1	14,3
○ <i>S.pneumoniae</i>	1	9.1	1	14,3
○ <i>K.pneumoniae</i>	1	9.1	0*	0*
○ <i>S.epidermidis</i>	1	9.1	0*	0*
○ <i>C.striatum</i>	1	9.1	0*	0*
Viral etkenler	5	45.5	6	85,7
○ <i>HSV-1</i>	4	36.4	3	42,9
○ <i>HSV-2</i>	1	9.1	2	28,6
○ <i>VZV</i>	0	0	1	14,3
Fungal etkenler	2	18.2	0*	0*
○ <i>C.neoformans</i>	1	9.1	0*	0*
○ <i>A.terreus</i> kompleksi	1	9.1	0*	0*
Toplam	11	100	7	100

* Seegene® Allplex menenjit panelinin içermediği etkenler

4.7. Hastaların BOS Kültür ve PZR sonuç süreleri

Bakteriyel kültür yöntemi ile çalışılan örneklerin ortalama sonuç süresinin 3 gün (Q1:2, Q3:3) olduğu görüldü. Viral PZR yöntemi ile çalışılan örneklerin ortalama sonuç süresinin 7 gün (Q1:4, Q3:12) olduğu görüldü. Sonuç süreleri aşağıda Tablo 4.6'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Standart BOS bakteriyel kültür ve viral PZR sonuç süreleri

	<i>Median</i> <i>(Gün)</i>	<i>Persentil 25</i> <i>(Gün)</i>	<i>Persentil 75</i> <i>(Gün)</i>	<i>Minimum</i> <i>(Gün)</i>	<i>Maksimum</i> <i>(Gün)</i>
BOS kültür	3	2	3	2	5
Viral PZR	7	4	12	1	33

4.8. Hastaların Kraniyal Görüntüleme Bulguları

Hastaların 49'una Beyin Bilgisayarlı Tomografi (BT) tetkiki uygulandığı; %63,3'ünde (n=31) akut patolojik bulgu olmadığı görüldü. BT sonuçlarının %16,3'ünde (n=8) kortikal atrofi, %14,3'ünde (n=7) kronik enfarkt bulgusu, %8,2'sinde (n=4) hidrosefali bulgusu ve %4,1'inde (n=2) kitle/metastaz bulgusu vardı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Beyin BT sonuçları

<i>Beyin BT Bulguları</i>	<i>Frekans(n)</i>	<i>Yüzde(%)</i>
Akut patoloji yok	31	63,3
Atrofi	8	16,3
Kronik enfarkt	7	14,3
Hidrosefali	4	8,2
Kitle/Metastaz	2	4,1

Kontrastlı Beyin MRG tetkik 44 hastaya uygulanmış ve hastaların %31,8'inde (n=14) akut patolojik bulgu olmadığı görülmüştür. MRG sonuçlarının %36,4'ünde (n=16) kronik enfarkt bulgusu, %31,8'inde (n=14) leptomeningeal kontrastlanma artışı bulgusu, %27,3'ünde (n=12) atrofi bulgusu, %15,9'unda (n=7) hidrosefali/KİBAS bulgusu vardı. Ayrıca hastaların %9,1'inde (n=4) beyin MRG bulgularının doğrudan HSV ensefalitini düşündürdüğü raporlanmıştı. Beyin MRG bulguları aşağıda Tablo 4.8'de özetlenmiştir.

Tablo 4.8. Beyin MRG sonuçları

<i>Beyin MRG Bulguları</i>	<i>Frekans(n)</i>	<i>Yüzde(%)</i>
Akut patoloji yok	14	31,8
Kronik enfarkt	16	36,4
Leptomeningeal kontrastlanma artışı	14	31,8
Atrofi	12	27,3
Hidroresefali/KİBAS	7	15,9
HSV Ensefaliti	4	9,1
Kitle/metastaz	3	6,8
Akut enfarkt	2	4,6
Epandimit/Ventrikülit	2	4,6
Hipertansif Ensefalopati	1	2,3
Press Sendromu	1	2,3
Subdural hemoraji	1	2,3
Demyelinizan hastalık	1	2,3
Normal basınçlı hidroresefali	1	2,3
Behçet Hastalığı	1	2,3

* KİBAS: Kafa içi basınç artışı sendromu, HSV: Herpes Simpleks Virüs

4.9. Hastalara ampirik tedavide kullanılan ilaçlar ve kullanım süreleri

Hastalara ampirik tedavi olarak %68'ine (n=34) seftriakson, %58'ine (n=29) asiklovir, %52'sine (n=26) ampicilin, %26'sına (n=13) vankomisin, %24'üne (n=12) meropenem ve %22'sine (n=11) steroid tedavisi başlandığı görüldü. Kullanılan ilaçların dağılımı aşağıda Tablo 4.9'da özetlenmiştir.

Tablo 4.9. Ampirik tedavide kullanılan ilaçlar

<i>Tedavide kullanılan ilaç</i>	<i>Frekans(n)</i>	<i>Yüzde(%)</i>
Seftriakson	34	68
Asiklovir	29	58
Ampisilin	26	52
Vankomisin	13	26
Meropenem	12	24
Deksametazon	11	22

Tedavi sürelerinde ise ortanca gün sayıları; seftriakson için 3 (Q1:1, Q3:5), asiklovir için 4 (Q1:3, Q3:10), meropenem için 7 (Q1:4, Q3:12), vankomisin için 3 (Q1:1, Q3:5), ampisilin için 2 (Q1:1, Q3:4) ve deksametazon için 2 (Q1:1, Q3:5) olduğu görüldü. Tedavi süreleri aşağıda Tablo 4.10'da özetlenmiştir.

Tablo 4.10. İlaç kullanma süreleri

<i>İLAÇ</i>	<i>Median (Gün)</i>	<i>Persentil 25 (Gün)</i>	<i>Persentil 75 (Gün)</i>	<i>Minimum (Gün)</i>	<i>Maksimum (Gün)</i>
Meropenem	7	4	12	1	42
Asiklovir	4	3	10	1	21
Seftriakson	3	1	5	1	18
Vankomisin	3	1	5	1	14
Ampisilin	2	1	4	1	21
Deksametazon	2	1	5	1	5

4.10. Hastalarda tedavi süresinde gelişen komplikasyonlar

Çalışmaya alınan 50 hastanın hastane yatış süresince %46'sında (n=23) komplikasyon geliştiği görüldü. Hastaların %42'sinde (n=21) akut böbrek hasarı, %16'sında (n=8) hastane kaynaklı bir enfeksiyon geliştiği görüldü. Standart yöntemlerle BOS tetkiklerinde bir etken saptanamayan 39 hastanın ise %43,6'sında komplikasyon geliştiği görüldü. Etken negatif hastaların %38,5'inde (n=15) akut

böbrek hasarı, %12,8'inde (n=5) hastane kaynaklı bir enfeksiyon geliştiği görüldü (Tablo 4.11).

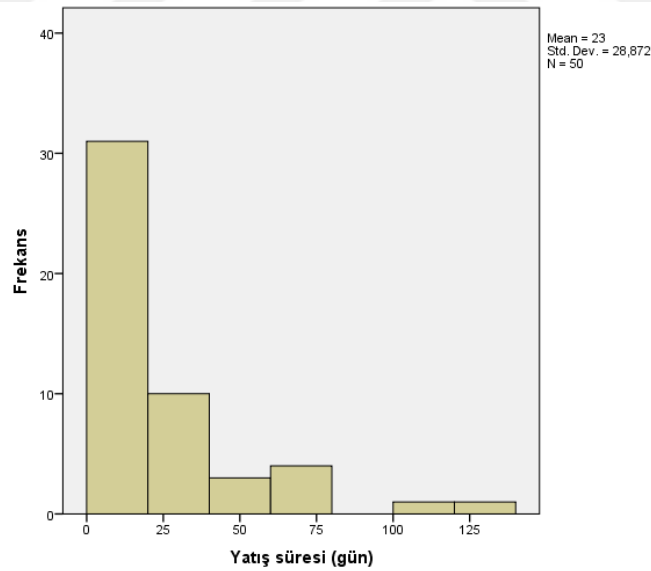
Tablo 4.11. Tedavi süresinde gelişen komplikasyonlar

<i>Komplikasyon</i>	<i>Tüm hastalar (n=50)</i>		<i>BOS Kültür/PZR (-) (n=39)</i>	
	<i>Frekans(n)</i>	<i>Yüzde(%)</i>	<i>Frekans(n)</i>	<i>Yüzde(%)</i>
ABH	21	42	15	38,5
NKE	8	16	5	12,8
Toplam	23	46	17	43,6

*ABH:Akut böbrek hasarı, NKE: Nazokomiyal enfeksiyon

4.11. Hastaların hastane yatış süresi

Çalışmaya alınan hastaların hastanede yatış gün sayısının ortancası 11 (Q1:5, Q3:27) gün olarak hesaplanmıştır. Yatış sürelerinin en kısa 1 gün, en uzun 133 gün olduğu görüldü (Şekil 4.6).



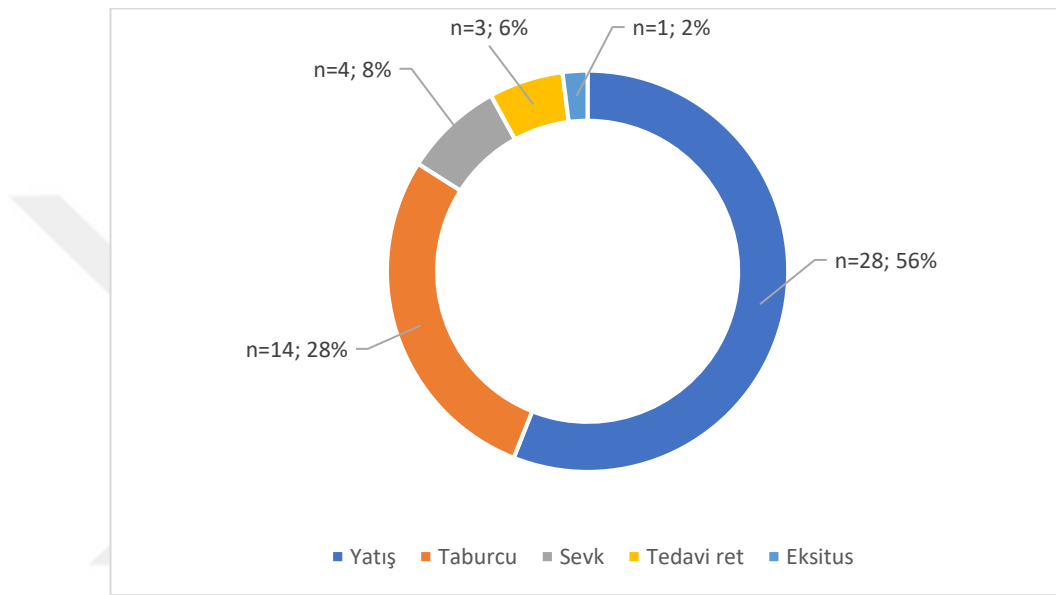
Şekil 4.6. Yatış süresi dağılımı

4.12. Hastaların hastane kalış süresince toplam maliyetleri

Hastaların ortalama toplam maliyetlerinin 11.084,16 TL (Q1:5.174,78 TL, Q3:44.724,90 TL) olarak hesaplandığı görüldü.

4.13. Hastaların klinik sonlanımı

Hastaların %56'sının (n=25) hastanede ilgili bölümlere yatışının yapıldığı görüldü. Hastaların %28'inin (n=14) acil servisten taburcu olduğu, %8'inin (n=4) başka bir merkeze sevk olduğu ve %6'sının (n=3) tedaviyi kabul etmeyerek acil servisten kendi isteği ile ayrıldığı görüldü. Mortalite oranının %2 (n=1) olduğu görüldü. Hastaların klinik sonlanımı aşağıda Şekil 4.7'de özetlenmiştir.



Şekil 4.7. Klinik sonlanım

4.14. Beyin MRG'de ensefalit bulgusu görülmesinin BOS kültür ve PZR pozitifliği ile olan ilişkisi

BOS kültür ve PZR ile en az bir etken saptanan hastaların %70'inde (n=7) çekilen beyin MRG sonucuna göre meningoensefalit düşündüren leptomeningeal kontrastlanma artışı bulgusu olduğu görüldü. BOS kültür ve PZR ile etken saptanamayan hastaların ise sadece %20,6'sında (n=7) bu bulgu saptandı. Yapılan inceleme sonucunda bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p=0,006). Beyin MRG tetkiki ile görülen leptomeningeal kontrastlanma artışı bulgusunun BOS kültür ve PZR pozitifliği ile olan ilişkisi aşağıda Tablo 4.12'de özetlenmiştir.

Tablo 4.12. Leptomeningeal kontrast artışının BOS kültür ve PZR pozitifliği ile ilişkisi

	<i>Leptomeningeal kontrast artışı (+)</i>	<i>Leptomeningeal kontrast artışı (-)</i>	<i>Toplam</i>	<i>P</i>
	<i>N(%)</i>	<i>N(%)</i>	<i>N(%)</i>	
Etken pozitif	7(70)	3(30)	10(100)	0,006
Etken negatif	7(20,6)	27(79,4)	34(100)	

*Fisher's Exact Test

4.15. Beyin MRG’de HSV ensefaliti bulgusu görülmesinin HSV PZR pozitifliği ile olan ilişkisi

BOS viral PZR sonucuna göre *herpes virüs* pozitif saptanan hastaların %80’inde (n=4) çekilen beyin MRG sonucunda HSV ensefaliti lehine bulgu saptandı. BOS PZR sonucunda herpes virüs saptanmayan hastaların hiçbirinde beyin MRG sonucunda HSV ensefaliti bulgusu görülmedi. Beyin MRG’de HSV ensefaliti bulgusu görülen hastaların hepsi HSV-1 pozitif saptandı. HSV-2 pozitif saptanan bir hastada beyin MRG sonucunda HSV ensefaliti bulgusu saptanmadı. HSV PZR pozitif olan hastalarda beyin MRG tetkikiyle HSV ensefaliti bulgusu daha yüksek oranda saptandı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$). Beyin MRG tetkiki ile görülen HSV ensefaliti bulgusunun BOS HSV PZR pozitifliği ile olan ilişkisi aşağıda Tablo 4.13’te özetlenmiştir.

Tablo 4.13. MRG ile HSV ensefaliti bulgusunun HSV PZR pozitifliği ile ilişkisi

	<i>MRG bulgusu (+)</i>	<i>MRG bulgusu (-)</i>	<i>Toplam</i>	<i>p</i>
	<i>N(%)</i>	<i>N(%)</i>	<i>N(%)</i>	
HSV PCR pozitif	4(80)	1(20)	5(100)	0,000
HSV PCR negatif	0(0)	39(100)	39(100)	

*Fisher's Exact Test

4.16. Ampirik asiklovir tedavisinin ABH komplikasyonu ile ilişkisi

Meningoensefalit ön tanısıyla ampirik olarak asiklovir tedavisi başlanan hastaların %51,7'sinde (n=15), ampirik olarak asiklovir tedavisi almayan hastaların ise %28,6'sında (n=6) ABH geliştiği görüldü. Ampirik olarak asiklovir tedavisi başlanan hastalarda ABH komplikasyonu daha yüksek oranda saptandı ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,102$). Ampirik asiklovir tedavisinin ABH komplikasyonu gelişimi ile olan ilişkisi aşağıda Tablo 4.14'te özetlenmiştir.

Tablo 4.14. Ampirik asiklovir tedavisinin ABH komplikasyonu ile ilişkisi

	<i>ABH (+)</i>	<i>ABH (-)</i>	<i>Toplam</i>	<i>p</i>
	<i>N(%)</i>	<i>N(%)</i>	<i>N(%)</i>	
Asiklovir aldı	15(51,7)	14(48,3)	29(100)	0,102
Asiklovir almadı	6(28,6)	15(71,4)	21(100)	

*Pearson Ki-kare

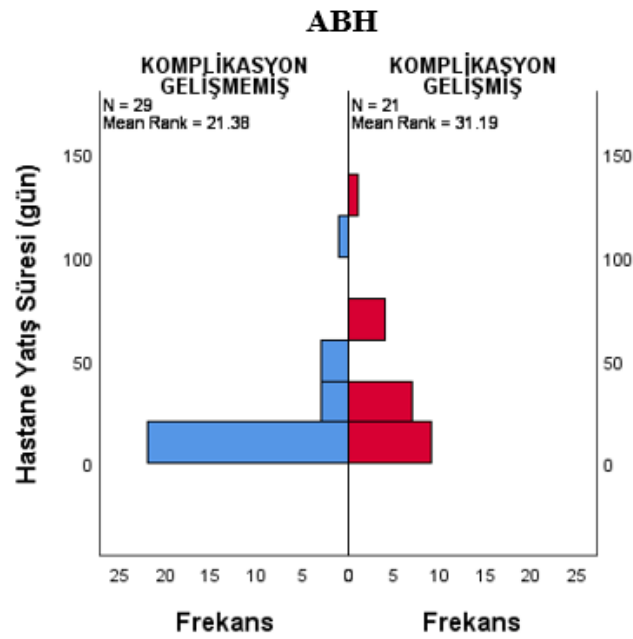
4.17. ABH ve hastane kaynaklı enfeksiyon komplikasyonunun hastane yatış süresi ile olan ilişkisi

Hastane yatışı sırasında ABH gelişen hastaların hastane yatış süreleri incelendiğinde yatış süre ortancası 25 (Q1:11, Q3:38) gün olarak bulunurken ABH gelişmeyen hastaların hastane yatış süre ortancası 8 (Q1:4, Q3:17) gün olarak bulundu. Yatışı sırasında hastane kaynaklı enfeksiyon gelişen hastaların yatış süre ortancası 72 (Q1:57, Q3:95) gün, hastane kaynaklı enfeksiyon geçirmeyen hastaların yatış süre ortancası 8 (Q1:4, Q3:17) gün olarak bulundu. Komplikasyon gelişen hastaların hastane yatış gün ortancaları komplikasyon gelişmeyen hastalara göre daha uzun bulundu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,019$ ve $p=0,000$). Komplikasyonların hastane yatış süresi ile olan ilişkisi aşağıda Tablo 4.15'te incelenmiştir.

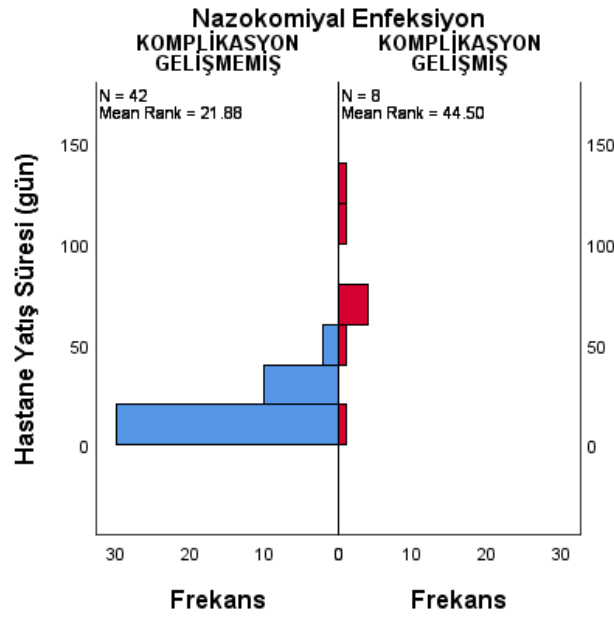
Tablo 4.15. ABH ve hastane kaynaklı enfeksiyon komplikasyonunun hastane yatış süresi ile olan ilişkisi

	<i>Hastane yatış süresi (gün)</i>			<i>N</i>	<i>p</i>
	<i>Median</i>	<i>Per 25</i>	<i>Per 75</i>		
ABH					
○ Gelişmedi	8	4	17	29	0,019
○ Gelişti	25	11	38	21	
Nazokomiyal enfeksiyon					
○ Gelişmedi	8	4	22	42	0,000
○ Gelişti	72	57	95	8	

* Mann-Whitney U testi



Şekil 4.8. Hastane yatış süresinin ABH gelişimine etkisi



Şekil 4.9. Hastane yatış süresinin hastane kaynaklı enfeksiyon gelişimine etkisi

4.18. BOS bakteriyel kültür sonuçlanma süresinin komplikasyonlarla ilişkisi

Hastane yatışı sırasında ABH gelişen hastaların %19'unun (n=4), hastane kaynaklı enfeksiyon gelişen hastaların %12,5'inin (n=1) BOS bakteriyel kültür sonuçlanma süresinin 3 günün üzerinde olduğu görüldü. BOS bakteriyel kültür sonuçlanma süresinin komplikasyonlarla olan ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırayla $p=0,148$ ve $p=1,000$). BOS bakteriyel kültür sonuçlanma süresinin komplikasyon gelişimi ile olan ilişkisi aşağıda Tablo 4.16'da özetlenmiştir.

Tablo 4.16. BOS bakteriyel kültür sonuçlanma süresinin komplikasyonlarla ilişkisi

		<i>BOS bakteriyel kültür</i>			
		<i>sonuç süresi (gün)</i>		<i>Toplam</i>	<i>P*</i>
		≤ 3 N(%)	> 3 N(%)	N(%)	
ABH					
○	Gelişti	17(81)	4(19)	21(100)	0,148
○	Gelişmedi	28(96,6)	1(3,4)	29(100)	
Nazokomiyal enfeksiyon					
○	Gelişti	7(87,5)	1(12,5)	8(100)	1,000
○	Gelişmedi	38(52,4)	4(47,6)	42(100)	

*Fisher Exact test

4.19. BOS viral PZR sonuçlanma süresinin komplikasyonlarla ilişkisi

Hastane yatışı sırasında ABH gelişen hastaların %33,3'ünün (n=7), hastane kaynaklı enfeksiyon gelişen hastaların %50'sinin (n=4) BOS viral PZR sonuçlanma süresinin 7 günün üzerinde görüldü. BOS viral PZR sonuçlanma süresinin komplikasyonlarla olan ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırayla p=0,077 ve p=1,000). BOS viral PZR sonuçlanma süresinin komplikasyon gelişimi ile olan ilişkisi aşağıda Tablo 4.17'de özetlenmiştir.

Tablo 4.17. BOS viral PZR sonuçlanma süresinin komplikasyonlarla ilişkisi

BOS viral PZR sonuç				
	süresi (gün)		Toplam	p
	≤7 N(%)	>7 N(%)	N(%)	
ABH				
○ Gelişti	14(66,7)	7(33,3)	21(100)	0,077*
○ Gelişmedi	12(41,4)	17(58,6)	29(100)	
Nazokomiyal enfeksiyon				
○ Gelişti	4(50)	4(50)	8(100)	1,000 ^{ae}
○ Gelişmedi	22(52,4)	20(47,6)	42(100)	

*Pearson Ki-kare, ^aFisher Exact test

4.20. Ampirik asiklovir tedavisi sonrası oluşan komplikasyonların maliyete etkisi

HSV PZR sonucu negatif çıkan 10 hastada ampirik asiklovir tedavisine sekonder olarak ABH geliştiği düşünüldü. Bu 10 hastanın toplam hastane maliyetleri incelendiğinde ortalama maliyet değerinin 43.755,90 TL (Q1:6.657,00 TL, Q3:86.675,51 TL) olduğu görüldü. Ayrıca aynı 10 hasta için PZR sonucu negatif çıktığı günden sonraki hastane maliyetleri incelendiğinde ortalama maliyet değerinin 27.968,04 TL (Q1:1423,67 TL, Q3:70.651,50 TL) olduğu görüldü. Bu hastaların etken tayini için menenjit paneli kullanılarak ampirik asiklovir tedavisine sekonder komplikasyon gelişmediği varsayıldığı durumda hastane maliyetlerinin azalacağı öngörüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,005$). Ampirik asiklovir tedavisi sonrası oluşan komplikasyonların maliyete etkisi Tablo 4.18’de özetlenmiştir.

Tablo 4.18. Ampirik asiklovir tedavisi sonrası oluşan komplikasyonların maliyete etkisi

	<i>Maliyet (TL)</i>			<i>N</i>	<i>p</i>
	<i>Median</i>	<i>Per25</i>	<i>Per75</i>		
Toplam	43.755,90	6.657,00	86.675,51	10	0,005
PZR sonucu sonrası	27.968,04	1423,67	70.651,50	10	

* Wilcoxon testi

4.21. Seegene® Allplex Menenjit Paneli'nin uyumunun incelenmesi

Hastanemizde etken tayini için kullanılan BOS bakteriyel kültür ve viral PZR yöntemi ile çalışılan 50 hastanın BOS örneğinden 11'inde etken saptandı. Aynı örnekler menenjit paneli ile çalışıldığında ise 7 örnekte etken saptanarak pozitif sonuç bulundu.

Her iki yöntemle de etken pozitif saptanan hasta sayısı 6 olarak bulundu. Bu durumda testin sensitivitesi %85,7 hesaplandı. 38 hastada ise her iki yöntemle de etken saptanamadı. Testin spesifitesi %88,3 olarak bulundu.

Yalnızca 1 hastada standart BOS kültür ve viral PZR yöntemleri ile etken saptanamazken menenjit paneli ile HSV-2 pozitif bulundu. Testin yanlış pozitiflik oranı %14,3 olarak hesaplandı.

Hastaların 5'inde ise standart BOS kültür ve viral PZR yöntemi ile etken saptanırken menenjit paneli ile etken saptanmadı. Bu 5 örnekte BOS kültür ve viral PZR yöntemleri ile saptanan etkenler (*K.pneumoniae*, *C.striatum*, *S.epidermidis*, *C.neoformans* ve *A.terreus* kompleks) menenjit panelinde bulunmuyordu. *S.epidermidis* üremesi olan örnek menenjit paneli ile VZV pozitif bulundu. Yalnızca 1 örnek standart viral PZR yöntemi ile HSV-1 pozitif saptanırken menenjit paneli ile negatif bulundu. Testin yanlış negatiflik oranı %11,6 olarak hesaplandı.

Standart yöntemler olan bakteriyel kültür ve viral PZR ile etken pozitifliği saptanan 11 hastadan Seegene® Allplex menenjit panelinin içerdiği 18 etkenden farklı bir etkenin pozitif saptandığı 5 hasta dışlandı. Bu durumda 45 hasta üzerinden menenjit panelinin test uyumu değerlendirildi (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Seegene® Allplex Menenjit Paneli uyumunun incelenmesi

<i>Standart yöntem</i>	<i>Allplex Menenjit Paneli</i>		Toplam
	<i>Etken negatif</i>	<i>Etken pozitif</i>	
Etken negatif	38	1	39
Etken pozitif	1	5	6
Toplam	39	6	45

*Kappa:0,808, p=0,000

Seegene® Allplex menenjit panelinin sensitivitesi %83,3, spesifitesi %97,4 olarak hesaplandı. Testin negatif prediktif değeri (NPD) %97,4, pozitif prediktif değeri (PPD) ise %83,3 olarak hesaplandı. Testin tutarlılığı %95,56 olarak bulundu. Kappa değeri 0,808 olarak hesaplandı (p=0,000).

Bu durumda testin yanlış pozitiflik oranı %16,6'ya yükselirken, yanlış negatiflik oranı ise %2,6'ye düştü.

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza alınan hastaların %60'ı (n=30) erkek, %40'ı (n=20) ise kadındı. Literatür incelendiğinde; Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %59'u erkek, %41'i kadın[103], Shin ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %65'i erkek, %35'i kadın[104], Çelik ve ark.'nın yaptığı çalışmada %57,3'ü erkek, %42,7'si kadın[105] olduğu görülmüştür. Bu oranlar da çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Literatür incelendiğinde; Başpınar ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaş ortalamasının 32,9[106], Dzipova ve ark.'nın yaptığı çalışmada 51[107], Kupila ve ark.'nın yaptığı çalışmada 53[39] olduğu görüldü. Çalışmamızdaki hastaların ortanca yaşı ise 67 (Q1:53, Q3:75) idi. Literatüre göre daha yüksek yaş ortalaması çıkmasının nedeni olarak acil servisimize başvuran tüm hastaların yaş ortalamasının da yüksek olması düşünüldü.

Menenjit ve ensefalitlerde başvuru yakınmaları genel olarak ateş, baş ağrısı, bulantı-kusma ve bilinç değişikliğidir. Çalışmamızda da hastaların %64'ünde bilinç değişikliği, %44'ünde ateş, %6'sında baş ağrısı ve %6'sında bulantı-kusma şikayetleri saptandı. Soucek ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %73'ünde ateş, %64'ünde bilinç değişikliği, %46'sında baş ağrısı saptanmıştır[108]. Soucek ve ark.'nın çalışmasında da bilinç değişikliği oranı çalışmamızla aynı saptanmış fakat ateş ve baş ağrısı daha fazla oranda görülmüştür. Bu duruma çalışmamızın yaş ortalamasının yüksek olması ile yaşlı hasta grubunda semptomların silik olabilmesi, enfeksiyon durumunda ateş yanıtının daha az olmasının sebep olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda ense sertliği hastaların %30'unda, kernig ve brudzinski bulguları ise %2'sinde saptandı. Soucek ve ark.'nın yaptığı çalışmada ense sertliği %21 oranında görülmüş[108]. Yuluğkural ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ense sertliği %28,4 oranında görülmüş[109]. Çalışmamızda ense sertliği Yuluğkural ve ark.'nın çalışmasıyla benzer oranda görülmüş fakat Soucek ve ark.'nın çalışmasından daha fazla oranda saptanmıştır. Yapılan prospektif çalışmalarda kernig ve brudzinski belirtisinin duyarlılığı %5, ense sertliği için ise %30 olarak bildirilmiştir. Bu sebeple bu belirtilerin yokluğu meningoensefalit tanısını dışlamaz[46]. Fizik muayene bulguları hastaya ve komorbiditelerine, etkene ve muayene zamanına göre oldukça değişkenlik göstermektedir. Dolayısıyla bu bulgular sık tespit edilemediğinden

çalışmamızda da düşük oranlarda saptandı. Ayrıca gerek acil servisin kaotik ortamı gerekse de hasta popülasyonunun komorbiditeleri nedeniyle de fizik muayene bulguları suboptimal olabilmektedir.

Çalışmamızda hastaların %42'sinde lökositoz, %59,6'sında sedimentasyon yüksekliği, %63,8'inde prokalsitonin yüksekliği ve %97,9'unda CRP yüksekliği saptanmıştır. Başpınar ve ark.'nın yaptığı çalışmada %73,6'sında lökositoz, %80,7'sinde sedimentasyon artışı ve %87,7'sinde CRP yüksekliği saptanmıştır[106]. Sünbül ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da hastaların %76,7'sinde lökositoz ve %82,1'inde de sedimentasyon artışı saptanmıştır[110]. Çalışmamızda lökositoz ve sedimentasyon yüksekliği diğer çalışmalara kıyasla daha düşük oranda saptanırken CRP yüksekliği daha fazla görülmüştür. Bu duruma çalışmamızın yaş ortalamasının yüksek olması ve yaşlı hasta grubunun enfeksiyona lökositoz ve akut faz yanıtının düşük olmasının yol açtığı düşünüldü.

Çalışmamızda hastaların %76'sında BOS/kan glikozu oranı <0,67 olarak, %70'inde BOS proteini 45 mg/dL'den yüksek bulundu. Sünbül ve ark.'nın yaptığı çalışmada glikoz düzeyinde azalmanın akut bakteriyel menenjitlerde %85,9 ve viral menenjitlerde %42,5 oranında olduğu görülmüş. BOS'ta protein artışının ise akut bakteriyel menenjitlerde %95,8 ve viral menenjitlerde %92,5 oranında olduğu görülmüş[110]. Yamazhan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada bakteriyel menenjitlerde BOS'ta protein düzeyinde artış %82,9 oranında görülmüş. Glikoz düzeyinde azalma ise %56,4 oranında saptanmış[111]. Çalışmamıza hem bakteriyel menenjit hem de viral ensefalit ön tanılı hastalar dahil edildiği için bulunan değerlerin literatürdeki diğer çalışmalara göre farklılıklar gösterdiği düşünüldü.

Çalışmamızda standart yöntemlerle yapılan bakteriyel BOS kültürü sonuç süresi ortalama 3 gün iken viral etkenler için ise PZR test sonuç süresi ortalama 7 gün kadardı. Seegene® Allplex menenjit paneli ile etken tayini yaptığımızda ise test süresi ortalama 4,5 saat kadardı. Chong ve ark.'nın yaptığı çalışmada standart yöntemler ile etken tayini yapıldığında sonuç süresi ortalama 21,1 saat bulunurken BioFire® menenjit paneli ile etken tayini yapılan grupta sonuç süresi ortalama 2,9 saat olarak saptanmış[7]. Choi ve ark.'nın Biofire® menenjit paneli ile klasik yöntemleri karşılaştırdıkları retrospektif bir çalışmada multipleks PZR ile ortalama sonuç alma süresi 2,6 saat olarak hesaplanırken standart viral PZR ile ortalama sonuç

alma süreleri 71,3 saat olarak saptanmış[112]. Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda menenjit panelleri ile etken tayini yapılırsa test sonuç sürelerinin belirgin olarak kısalacağı görülmektedir. Sonuç sürelerinin kısalmasının ampirik tedavi süresinin kısalarak etkene yönelik tedaviye daha erken başlanabilmesine, ampirik tedaviye ikincil gelişen komplikasyonların azalmasına, hastane yatış sürelerinin kısalmasına, uzayan yatış süresine bağlı gelişen nazokomiyal enfeksiyonların azalmasına ve maliyetin azalmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda 44 hastaya uygulanan beyin MRG'lerde hastaların %31,8'inde, etken pozitif hastaların ise %70'inde leptomeningeal kontrastlanma artışı saptandı. Leptomeningeal kontrastlanma artışı bulgusunun etken pozitifliği ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$). Başpınar ve ark.'nın çalışmasında ise dural kontrastlanma artışı hastaların %35'inde saptanmıştır[106]. Çalışmamız Başpınar ve ark.'nın yaptığı çalışmayla benzer oranlara sahiptir. Beyin MRG meningoensefalit tanısında etkin rol oynamakla birlikte HSV ensefalitinde de spesifik bulgular vermektedir[3].

HSV ensefaliti olan hastalarda temporal loblarda belirgin ödem ve kanama ile T1 ağırlıklı görüntülerde homojen olmayan bölgeler ve homojen olmayan kontrast tutulumu gözlenebilir. Bilateral temporal lob tutulumu, herpes ensefaliti için neredeyse patognomoniktir, ancak bu geç bir bulgudur. MRG bulguları anormal olan hastaların %90'ında BOS PZR pozitif saptanmıştır[85]. Literatüre bakıldığında herpes ensefalitini saptamada beyin MRG tetkikinin oldukça duyarlı olduğu görülmüştür. Domingues ve ark.'nın yaptığı çalışmada HSV PZR pozitif hastaların %77,8'inde temporal lezyon görülmüş[113]. Benzer şekilde çalışmamızda da HSV PZR pozitif olan hastaların %80'inde beyin MRG ile HSV ensefaliti bulguları saptanmıştır.

Çalışmamızda ampirik tedavi sonrası tüm hastaların %42'sinde akut böbrek hasarı gelişti. Ayrıca yatış süresinde tüm hastaların %16'sında hastane kaynaklı bir enfeksiyon görüldü. Standart BOS bakteriyel kültür ve viral PZR sonuçlarına göre etken negatif hastaların %38,5'inde ($n=15$) akut böbrek hasarı, %12,8'inde ($n=5$) hastane kaynaklı bir enfeksiyon geliştiği görüldü. Komplikasyon gelişen grup incelendiğinde hastane yatış süreleri belirgin olarak yüksek bulundu. Bu durum

istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Seegene® Allplex menenjit paneli ile etken tayini yapılması durumunda hastalar ampirik tedavi başlanmayacağı ve buna bağlı komplikasyon gelişmeyeceği göz önüne alındığında hastane yatış sürelerinin kısılacağı öngörülmektedir. Clague ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada menenjit paneli ile etken tayini yapılmayan grupta hastaların hastane yatış süresi daha uzun ve ABH görülme oranı daha fazla bulunmuş[114]. DiDiodato ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise menenjit paneli ve klasik yöntemlerle etken tayini yapılan iki grup hastane kalış süresi açısından karşılaştırılmış ve menenjit paneli ile etken tayini yapılan grupta hastane kalış süresinin ortalama 1.5 gün daha kısa olduğu görülmüş[115]. Choi ve ark.'nın Biofire® menenjit paneli ile klasik yöntemleri karşılaştırdıkları retrospektif çalışmada multiplex PZR ile etken tayini yapılan grupta ampirik tedavi alma süresinin 22 saat, etkene yönelik tedaviye geçiş süresinin 52 saat, hastanede kalış süresinin ise 1 gün kısaldığı gösterilmiştir[112]. Yaptığımız çalışma göz önüne alındığında Seegene® Allplex menenjit paneli ile etken tayini yapıldığı ve ampirik tedaviden etkene yönelik tedaviye daha erken geçildiği varsayıldığında ampirik tedaviye bağlı komplikasyonların azalabileceği ve buna bağlı olarak hastane yatış sürelerinin kısılabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda ampirik asiklovir tedavisi başlanan hastaların %51,7'sinde ABH geliştiği görüldü. Broadhurst ve ark.'nın yaptığı restrospektif bir çalışmada HSV negatif hastaların asiklovir kesilme süreleri iki farklı grupta incelenmiş. Standart yöntemlerle etken tayini yapılan grupta asiklovir kesilme süresi ortancası 60 saat, Biofire® menenjit paneli ile etken tayini yapılan grupta ise 32 saat olarak hesaplanmıştır. İki grup incelendiğinde etken negatif hastaların menenjit paneli ile tetkik edilen grupta asiklovir tedavi süresinin belirgin olarak daha az olduğu saptanmış. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş[116]. Yine benzer bir şekilde Clague ve ark.'nın yaptığı retrospektif çalışmada Biofire® menenjit paneli ile tetkik edilen grupta etken negatif çıkan hastaların asiklovir tedavilerinin kesilme süresi belirgin olarak azaldığı ve bu süreçte asiklovire bağlı ABH gelişme oranlarının da daha az olduğu görülmüş[114]. Bu çalışmalar da incelendiğinde hastaların etken sonucu bekleme süresinde ampirik olarak asiklovir alma süreleri etken tayini için menenjit paneli kullanılarak azaltıldığında nefrotoksisite gelişme oranının da azalacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda kullanılan Seegene® Allplex menenjit paneli tüm hastalar için değerlendirildiğinde sensitivitesi %85,7 ve spesifitesi %88,3 olarak bulundu. Leber ve ark.'nın yaptığı prospektif çok merkezli bir çalışmada benzer şekilde Biofire® FilmArray menenjit panelinin standart yöntemler ile uyumu incelenmiş ve panelin içerdiği etkenler için tek tek sensitivite ve spesifite değerleri hesaplanmıştır. Sonuç olarak testin en düşük sensitivite değeri %85,7 en düşük spesifite değeri %99,2 olarak saptanmış[117]. Lindström ve ark.'nın Biofire® FilmArray menenjit paneli kullanarak yaptığı prospektif bir çalışmada testin sensitivitesi minimum %82,4 ve spesifitesi %99,7 olarak saptanmış[118]. Çalışmamız yapılan diğer çalışmalar ile kıyaslandığında testin sensitivitesinin benzer olduğu görülürken, spesifitesinin düşük olduğu görüldü. Bahsedilen diğer iki çalışmada analiz edilen BOS örnek sayısının 1500'ün üzerinde olmasının bu farklılığa sebep olabileceği düşünüldü.

Standart BOS bakteriyel kültür ve viral PZR yöntemi ile Seegene® Allplex menenjit panelinin içerdiği 18 etken dışında pozitiflik saptanan 5 hasta dışlanarak tetkik sonuçları arasındaki uyum yeniden incelendi. Bu durumda testin sensitivitesi %83,3, spesifitesi %97,4 olarak hesaplandı. Testin yanlış negatiflik oranının ise %11,6'dan %2,6'ya gerilediği görüldü. Tansarli ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise iki testte uyuşmayan sonuçlar tekrar çalışıldığında yanlış negatiflik oranının %2,2'den %1,5'e düştüğü görülmüş[119]. Liesman ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada sensitivite değeri %85,6 olarak hesaplanmış. Fungal etkenler dışlanarak sensitivite yeniden hesaplandığında %92,5'e yükseldiği görülmüş[120]. Tüm bu veriler incelendiğinde Seegene® Allplex menenjit paneli meningoensefalit ön tanılı hastalarda etken tayini için hızlı ve kolay uygulanabilir bir tetkik olmakla birlikte sınırlı sayıda patojen içerdiğinden hastalara göre olası patojenler göz önünde bulundurularak kullanılmasının uygun olacağı düşünüldü.

Seegene® Allplex menenjit paneli ile standart BOS bakteriyel kültür ve viral PZR tetkik sonuçları arasındaki uyum menenjit panelindeki etkenlerin kapsamadığı 5 hasta dışlanarak hesaplandığında tutarlılığın %95,56 olduğu görüldü. Lee ve ark.'nın yaptığı prospektif bir çalışmada benzer şekilde menenjit panelinde olmayan etkenler göz önünde bulundurularak testin tutarlılığı %88 olarak hesaplanmış[103]. Çalışmamızda tutarlılık değerinin benzer çalışmaya göre daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızda kullanılan Seegene® Allplex menenjit paneli ana tanı aracı olarak kullanıldığı ve elde edilen sonuçlara göre hastaların ampirik tedavileri sonlandırıldığı ve buna bağlı komplikasyonların gelişmediği varsayımıyla hastaların yatış süreleri ve maliyetleri değerlendirilmiştir. Bu varsayımla hastaların hastanede kalış sürelerinin ve tedavi maliyetlerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı bulunmuştur. DiDiodato ve ark.'nın yaptığı çalışmada BioFire® menenjit paneli kullanılan grupta maliyetin vaka başına 2319 Kanada doları azaldığı görülmüş[115]. Soucek ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise menenjit paneli ile etken tayini yapılan grupta kullanılan antimikrobiyal ilaçların maliyetinin belirgin oranda azaldığı görülmüş[108]. Bu çalışmalar da göz önünde bulundurulduğunda menenjit paneli kullanımının hem ampirik tedavi süresinin kısaltacağı hem de buna bağlı komplikasyonlar ve yatış sürelerini kısaltarak maliyeti azaltacağı öngörülmektedir.

5.1. Kısıtlılıklar

Çalışmamızın örneklem büyüklüğü yalnızca erişkin acil servise belirli bir sürede başvuran hastalardan elde edilen örneklerle belirlenebilmiştir. Bu nedenle literatürdeki benzer çalışmalara kıyasla örnek sayımız çok az kalmıştır. Aynı zamanda sadece erişkin hasta grubu dahil edilebilmiştir. Örnek sayısı ile birlikte etken pozitif örnek sayısı da düşük kalmıştır. Bu durumun test uyumu üzerine olumsuz etkisi olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca etken pozitif örnek sayısı az olduğundan testin tek tek etken bazında uyumu değerlendirilememiştir.

Seegene® Allplex menenjit paneli yalnızca meningoensefalit etkeni olabilecek 6 bakteri ve 12 virüsü saptayabilmektedir. Bu etkenler dışında da meningoensefalite yol açabilecek patojenler bulunmaktadır. Çalışmamızda da standart yöntemlerle menenjit panelinin saptayabileceği 18 etken dışında pozitiflik saptanan hastalar bulunmaktadır. Bu durumun test uyumu açısından olumsuz etkisi olabileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Menenjit ve ensefalit erken dönemde tedavi başlanması gereken morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan önemli santral sinir sistemi hastalıklarıdır. Çalışmamızda ampirik tedaviye bağlı komplikasyonların oluştuğu, buna bağlı olarak hastane yatış sürelerinin uzadığı ve maliyetin arttığı görüldü. Bu nedenle Seegene® Allplex menenjit paneline benzer tanı panelleriyle etken tayininin kısa sürede yapıldığı varsayıldığında ampirik tedaviye bağlı komplikasyonların olmayıp hastane maliyetlerinin azalacağı saptandı. Seegene® Allplex menenjit paneli ile içerdiği 18 patojen için standart yöntemlerle uyumlu olarak oldukça kısa sürede sonuç alındığı görüldü. Sonuç olarak; Seegene® Allplex menenjit paneli meningoensefalit ön tanılı hastalarda etken tayini için hızlı ve kolay uygulanabilir bir tetkik olmakla birlikte sınırlı sayıda patojen içerdiğinden hastalara göre olası patojenler göz önünde bulundurularak kullanılmasının uygun olacağı düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Hasbun R. Clinical features and diagnosis of acute bacterial meningitis in adults. UpToDate Maro. 2022.
2. K. Y. Menenjitli Hastalarda Beyin-Omurilik Sıvısında Adenozin Deaminaz ve C-Reaktif Protein Düzeylerinin Araştırılması. 2010.
3. Marx J, Hockberger R, Walls R. Rosen's Emergency Medicine-Concepts and Clinical Practice E-Book: 2-Volume Set: Elsevier Health Sciences; 2013.
4. Solomon T, Michael B, Smith P, Sanderson F, Davies N, Hart I, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults–association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. Journal of infection. 2012;64(4):347-73.
5. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clinical infectious diseases. 2004;39(9):1267-84.
6. Derneęi K MU. Steril Vücut Sıvıları Örnekleri. 2014.
7. Chong B, Kennedy K. Comparison of a commercial real-time PCR panel to routine laboratory methods for the diagnosis of meningitis-encephalitis. Pathology. 2021;53(5):635-8.
8. McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. The Lancet. 2016;388(10063):3036-47.
9. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. Yenen OŞ Akut Viral Hepatitler 2nci Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2002:820-34.
10. Tülek N, NT F. Akut bakteriyel menenjitler. Topçu-Wilke A, Söyletir G, Doğanay M(editörler) Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi Nobel Tıp Kitabevleri. 2008:1390-422.
11. Koedel U, Scheld WM, Pfister H-W. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. The Lancet infectious diseases. 2002;2(12):721-36.
12. Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. Clinical microbiology reviews. 2000;13(1):144-66.

13. McGee ZA, Stephens DS, Hoffman LH, Schlech III WF, Horn RG. Mechanisms of mucosal invasion by pathogenic *Neisseria*. *Reviews of infectious diseases*. 1983;5(Supplement_4):S708-S14.
14. St Geme 3rd J, Falkow S. *Haemophilus influenzae* adheres to and enters cultured human epithelial cells. *Infection and immunity*. 1990;58(12):4036-44.
15. Stephens DS, Farley MM. Pathogenic events during infection of the human nasopharynx with *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae*. *Reviews of infectious diseases*. 1991;13(1):22-33.
16. Aronin SI, Quagliarello VJ. New perspectives on pneumococcal meningitis. *Hospital practice*. 2001;36(2):43-51.
17. BURNS IT, ZIMMERMAN RK. *Haemophilus influenzae* type B disease, vaccines, and care of exposed individuals. *Journal of Family Practice*. 2000;49(9):S7-S.
18. Nathan BR, Scheld WM. New advances in the pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Current Infectious Disease Reports*. 2000;2(4):332-6.
19. Pron B, Taha M-K, Rambaud C, Fournet J-C, Pattey N, Monnet J-P, et al. Interaction of *Neisseria meningitidis* with the components of the blood-brain barrier correlates with an increased expression of *PilC*. *Journal of Infectious Diseases*. 1997;176(5):1285-92.
20. Tuomanen E, Liu H, Hengstler B, Zak O, Tomasz A. The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall. *Journal of Infectious Diseases*. 1985;151(5):859-68.
21. Mustafa MM, Ramilo O, Syrogiannopoulos GA, Olsen KD, McCracken Jr GH, Hansen EJ. Induction of meningeal inflammation by outer membrane vesicles of *Haemophilus influenzae* type b. *Journal of Infectious Diseases*. 1989;159(5):917-22.
22. Syrogiannopoulos GA, Hansen EJ, Erwin AL, Munford RS, Rutledge J, Reisch JS, et al. *Haemophilus influenzae* type b lipooligosaccharide induces meningeal inflammation. *Journal of Infectious Diseases*. 1988;157(2):237-44.
23. Täuber MG, Moser B. Cytokines and chemokines in meningeal inflammation: biology and clinical implications. *Clinical infectious diseases*. 1999;1-11.
24. Leib SL, Täuber MG. Pathogenesis of bacterial meningitis. *Infectious disease clinics of North America*. 1999;13(3):527-48.

25. Swanson II PA, McGavern DB. Viral diseases of the central nervous system. *Current opinion in virology*. 2015;11:44-54.
26. Swartz MN. Bacterial meningitis—a view of the past 90 years. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(18):1826-8.
27. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical microbiology reviews*. 2010;23(3):467-92.
28. Soeters HM, Diallo AO, Bicaba BW, Kadadé G, Dembélé AY, Acyl MA, et al. Bacterial Meningitis Epidemiology in Five Countries in the Meningitis Belt of Sub-Saharan Africa, 2015–2017. *The Journal of Infectious Diseases*. 2019;220(Supplement_4):S165-S74. doi: 10.1093/infdis/jiz358.
29. Brouwer MC, Van De Beek D. Epidemiology of community-acquired bacterial meningitis. *Current opinion in infectious diseases*. 2018;31(1):78-84.
30. Soeters HM, Diallo AO, Bicaba BW, Kadadé G, Dembélé AY, Acyl MA, et al. Bacterial meningitis epidemiology in five countries in the meningitis belt of sub-Saharan Africa, 2015–2017. *The Journal of infectious diseases*. 2019;220(Supplement_4):S165-S74.
31. McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ, Geretti AM, Michael BD, Beeching NJ, et al. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(9):992-1003.
32. Mount HR, Boyle SD. Aseptic and bacterial meningitis: evaluation, treatment, and prevention. *American family physician*. 2017;96(5):314-22.
33. Wright WF, Pinto CN, Palisoc K, Baghli S. Viral (aseptic) meningitis: A review. *Journal of the neurological sciences*. 2019;398:176-83.
34. Oordt-Speets AM, Bolijn R, van Hoorn RC, Bhavsar A, Kyaw MH. Global etiology of bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2018;13(6):e0198772.
35. Castelblanco RL, Lee M, Hasbun R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. *The Lancet Infectious diseases*. 2014;14(9):813-9.
36. Arda B, Sipahi OR, Atalay S, Ulusoy S. Pooled analysis of 2,408 cases of acute adult purulent meningitis from Turkey. *Medical Principles and Practice*. 2008;17(1):76-9.

37. Hasbun R, Rosenthal N, Balada-Llasat J, Chung J, Duff S, Bozzette S, et al. Epidemiology of meningitis and encephalitis in the United States, 2011–2014. *Clinical infectious diseases*. 2017;65(3):359-63.
38. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, Van De Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *The Lancet*. 2012;380(9854):1703-11.
39. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila R, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology*. 2006;66(1):75-80.
40. Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Nobel Tıp Kitabevleri, 3. Baskı. 1:1375-85.
41. Shalabi M, Whitley RJ. Recurrent benign lymphocytic meningitis. *Clinical infectious diseases*. 2006;43(9):1194-7.
42. Schlesinger Y, Tebas P, Gaudreault-Keener M, Buller RS, Storch GA. Herpes simplex virus type 2 meningitis in the absence of genital lesions: improved recognition with use of the polymerase chain reaction. *Clinical infectious diseases*. 1995;20(4):842-8.
43. Adair CV, Gauld RL, SMADEL JE. Aseptic meningitis, a disease of diverse etiology: clinical and etiologic studies on 854 cases. *Annals of Internal Medicine*. 1953;39(4):675-704.
44. Frange P, Peffault de Latour R, Arnaud C, Boddaert N, Oualha M, Avettand-Fenoel V, et al. Adenoviral infection presenting as an isolated central nervous system disease without detectable viremia in two children after stem cell transplantation. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(6):2361-4.
45. Barah F, Whiteside S, Batista S, Morris J. Neurological aspects of human parvovirus B19 infection: a systematic review. *Reviews in Medical Virology*. 2014;24(3):154-68.
46. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;35(1):46-52.
47. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness Jr VS, et al. Acute bacterial meningitis in adults--A review of 493 episodes. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(1):21-8.

48. Wang AY, Machicado JD, Khoury NT, Wootton SH, Salazar L, Hasbun R. Community-acquired meningitis in older adults: Clinical features, etiology, and prognostic factors. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2014;62(11):2064-70.
49. Gnann J. Meningitis and encephalitis caused by mumps virus. *Infections of the central nervous system*. 1997:231-41.
50. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases E-book: Elsevier Health Sciences; 2019.
51. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine*. 1998;77(5):313-36.
52. Van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(1):44-53.
53. March B, Eastwood K, Wright IM, Tilbrook L, Durrheim DN. Epidemiology of enteroviral meningoencephalitis in neonates and young infants. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2014;50(3):216-20.
54. Miller S, Mateen FJ, Aksamit AJ. Herpes simplex virus 2 meningitis: a retrospective cohort study. *Journal of neurovirology*. 2013;19(2):166-71.
55. Davis LE, Guerre J, Gerstein WH. Recurrent herpes simplex virus type 2 meningitis in elderly persons. *Archives of neurology*. 2010;67(6):759-60.
56. Kaewpoowat Q, Salazar L, Aguilera E, Wootton SH, Hasbun R. Herpes simplex and varicella zoster CNS infections: clinical presentations, treatments and outcomes. *Infection*. 2016;44(3):337-45.
57. Hasbun R. The acute aseptic meningitis syndrome. *Current infectious disease reports*. 2000;2(4):345-51.
58. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit II: Klinik bulgular ve tanı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003;46(2):128-38.
59. Tülek N, Enfeksiyonlarına TESSS, Bakış G. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M.(editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2008:1375-90.
60. Morgan C, Pearson J, Fuller G. Lumbar punctures and cerebrospinal fluid analysis. *Medicine*. 2016;44(8):504-7.

61. Fekete T, Quagliarello V. Clinical features and diagnosis of acute bacterial meningitis in adults. UpToDate; 2005.
62. Seehusen DA, Reeves M, Fomin D. Cerebrospinal fluid analysis. American family physician. 2003;68(6):1103-8.
63. Welch H, Hasbun R. Lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis. Handbook of clinical neurology. 96: Elsevier; 2010. p. 31-49.
64. Wright BL, Lai JT, Sinclair AJ. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review. Journal of neurology. 2012;259(8):1530-45.
65. Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT. Infections of the central nervous system: Lippincott Williams & Wilkins; 1997.
66. Hoen B, Viel J, Paquot C, Gerard A, Canton P. Multivariate approach to differential diagnosis of acute meningitis. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 1995;14(4):267-74.
67. Tunkel AR. Approach to the patient with central nervous system infection. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 2015:1091-6.
68. De Gans J, Van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. New England Journal of Medicine. 2002;347(20):1549-56.
69. Heckenberg SG, Brouwer MC, van de Beek D. Bacterial meningitis. Handbook of clinical neurology. 2014;121:1361-75.
70. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. Pediatrics. 2001;108(5):1169-74.
71. Nigrovic LE, Malley R, Macias CG, Kanegaye JT, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, et al. Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. Pediatrics. 2008;122(4):726-30.
72. Templeton NS. The polymerase chain reaction. History, methods, and applications. Diagnostic molecular pathology: the American journal of surgical pathology, part B. 1992;1(1):58-72.
73. Bonsu BK, Harper MB. Accuracy and test characteristics of ancillary tests of cerebrospinal fluid for predicting acute bacterial meningitis in children with low white blood cell counts in cerebrospinal fluid. Academic emergency medicine. 2005;12(4):303-9.

74. Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, et al. Enzymatic amplification of β -globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science*. 1985;230(4732):1350-4.
75. Mullis KB. The polymerase chain reaction (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition in English*. 1994;33(12):1209-13.
76. Ståhlberg A, Zoric N, Åman P, Kubista M. Quantitative real-time PCR for cancer detection: the lymphoma case. *Expert review of molecular diagnostics*. 2005;5(2):221-30.
77. Bryant PA, Li HY, Zaia A, Griffith J, Hogg G, Curtis N, et al. Prospective study of a real-time PCR that is highly sensitive, specific, and clinically useful for diagnosis of meningococcal disease in children. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(7):2919-25.
78. Corless CE, Guiver M, Borrow R, Edwards-Jones V, Fox A, Kaczmarek E. Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. *Journal of clinical microbiology*. 2001;39(4):1553-8.
79. Zeytinoğlu A, Altuğlu İ, Sayiner A, Şirin H, Sağduyu A, Erensoy S, et al. Herpes ensefalitinin beyin omurilik sıvısı örneklerinden polimeraz zincir reaksiyonu ile tanısı. *Flora*. 2000;5(3):179-82.
80. Darton T, Guiver M, Naylor S, Jack DL, Kaczmarek EB, Borrow R, et al. Severity of meningococcal disease associated with genomic bacterial load. *Clinical infectious diseases*. 2009;48(5):587-94.
81. Cavrini F, Liguori G, Andreoli A, Sambri V. Multiple nucleotide substitutions in the *Neisseria meningitidis* serogroup C *ctrA* gene cause false-negative detection by real-time PCR. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010;48(8):3016-8.
82. Jaton K, Ninet B, Bille J, Greub G. False-negative PCR result due to gene polymorphism: the example of *Neisseria meningitidis*. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(12):4590-1.
83. Aurelius E, Johansson B, Staland A, Forsgren M, Skoldenberg B. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *The Lancet*. 1991;337(8735):189-92.
84. Lakeman FD, Whitley RJ, Allergy NIO, Group IDCAS. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-

biopsied patients and correlation with disease. *Journal of Infectious Diseases*. 1995;171(4):857-63.

85. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2008;303-27.

86. Proulx N, Frechette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *Qjm*. 2005;98(4):291-8.

87. Van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *The Lancet*. 2012;380(9854):1693-702.

88. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, Chrane DF, Hoyt MJ, Stewart SM, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(15):964-71.

89. Kennedy WA, Hoyt MJ, McCracken GH. The role of corticosteroid therapy in children with pneumococcal meningitis. *American Journal of Diseases of Children*. 1991;145(12):1374-8.

90. Noska A, Kyrillos R, Hansen G, Hirigoyen D, Williams DN. The role of antiviral therapy in immunocompromised patients with herpes simplex virus meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(2):237-42.

91. Benson PC, Swadron SP. Empiric acyclovir is infrequently initiated in the emergency department to patients ultimately diagnosed with encephalitis. *Annals of emergency medicine*. 2006;47(1):100-5.

92. Whitley RJ. Viral encephalitis. *New England Journal of Medicine*. 1990;323(4):242-50.

93. Sawyer MH, Webb DE, Balow JE, Straus SE. Acyclovir-induced renal failure: clinical course and histology. *The American journal of medicine*. 1988;84(6):1067-71.

94. Laskin OL. Clinical pharmacokinetics of acyclovir. *Clinical pharmacokinetics*. 1983;8(3):187-201.

95. Feldman S, Rodman J, Gregory B. Excessive serum concentrations of acyclovir and neurotoxicity. *The Journal of infectious diseases*. 1988;157(2):385-8.

96. Davenport A, Goel S, Mackenzie J. Neurotoxicity of acyclovir in patients with end-stage renal failure treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *American journal of kidney diseases*. 1992;20(6):647-9.
97. Stathoulopoulou F, Almond M, Dhillon S, Raftery M. Clinical pharmacokinetics of oral acyclovir in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron*. 1996;74(2):337-41.
98. McGill F, Heyderman R, Michael B, Defres S, Beeching N, Borrow R, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *Journal of Infection*. 2016;72(4):405-38.
99. Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010;(9).
100. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: a meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *Jama*. 1997;278(11):925-31.
101. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek A, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical microbiology and infection*. 2016;22:S37-S62.
102. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical care*. 2006;10(3):1-10.
103. Lee SH, Chen S-Y, Chien J-Y, Lee T-F, Chen J-M, Hsueh P-R. Usefulness of the FilmArray meningitis/encephalitis (M/E) panel for the diagnosis of infectious meningitis and encephalitis in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2019;52(5):760-8.
104. Shin SY, Kwon KC, Park JW, Kim JM, Shin SY, Koo SH. Evaluation of the Seeplex® Meningitis ACE Detection kit for the detection of 12 common bacterial and viral pathogens of acute meningitis. *Annals of laboratory medicine*. 2012;32(1):44-9.
105. Çelik İ, Özden M, Kılıçoğlu A, Demirdağ K, Kılıç S. Yüz yirmi bir menenjit olgusunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Klinik dergisi*. 2003;16(1):11-4.
106. Başpınar EÖ, Dayan S, Bekçibaşı M, Tekin R, Ayaz C, Deveci Ö, et al. Comparison of culture and PCR methods in the diagnosis of bacterial meningitis. *Brazilian journal of microbiology*. 2017;48:232-6.

107. Dzunpova O, Rozsypal H, Prochazka B, Benes J. Acute bacterial meningitis in adults: predictors of outcome. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2009;41(5):348-54.
108. Soucek DK, Dumkow LE, VanLangen KM, Jameson AP. Cost justification of the BioFire FilmArray meningitis/encephalitis panel versus standard of Care for Diagnosing Meningitis in a community hospital. *Journal of Pharmacy Practice*. 2019;32(1):36-40.
109. Yuluğkural Z, Doğan Celik A, Celik Y, Kuloğlu F, Büyükkoyuncu N, Tansel O, et al. [Retrospective evaluation of the cases prediagnosed as viral encephalitis in Trace University Hospital between the period of 2000-2005]. *Mikrobiyol Bul*. 2008;42(2):315-20. PubMed PMID: 18697429.
110. Sünbül M, Esen Ş, Eroğlu C, Barut Ş, Pekbay A, Leblebicioğlu H. Meninjitli 130 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi*. 1999;13(3):303-8.
111. Yamazhan T, Arda B, Taşbakan M, Gökengin D, Ulusoy S, Serter D. Akut pürülan menenjitli 94 olgunun analizi. *Klimik Derg*. 2004;17(2):95-8.
112. Choi JJ, Westblade LF, Gottesdiener LS, Liang K, Li HA, Wehmeyer GT, et al., editors. Impact of a multiplex polymerase chain reaction panel on duration of empiric antibiotic therapy in suspected bacterial meningitis. *Open Forum Infectious Diseases*; 2021: Oxford University Press US.
113. Domingues R, Fink M, Tsanaclis A, De Castro C, Cerri G, Mayo M, et al. Diagnosis of herpes simplex encephalitis by magnetic resonance imaging and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Journal of the neurological sciences*. 1998;157(2):148-53.
114. Clague M, Kim C, Zucker J, Green DA, Sun Y, Whittier S, et al., editors. Impact of Implementing the Cerebrospinal Fluid FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel on Duration of Intravenous Acyclovir Treatment. *Open Forum Infectious Diseases*; 2022: Oxford University Press.
115. DiDiodato G, Bradbury N, editors. Cerebrospinal fluid analysis with the BioFire FilmArray meningitis/encephalitis molecular panel reduces length of hospital stay in patients with suspected central nervous system infections. *Open Forum Infectious Diseases*; 2019: Oxford University Press US.
116. Broadhurst MJ, Dujari S, Budvytiene I, Pinsky BA, Gold CA, Banaei N. Utilization, yield, and accuracy of the FilmArray meningitis/encephalitis panel with diagnostic stewardship and testing algorithm. *Journal of clinical microbiology*. 2020;58(9):e00311-20.

117. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat J-M, Cullison J, Daly J, Holt S, et al. Multicenter evaluation of BioFire FilmArray meningitis/encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens. *Journal of clinical microbiology*. 2016;54(9):2251-61.
118. Lindström J, Elfving K, Lindh M, Westin J, Studahl M. Assessment of the FilmArray ME panel in 4199 consecutively tested cerebrospinal fluid samples. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022;28(1):79-84.
119. Tansarli GS, Chapin KC. Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(3):281-90.
120. Liesman RM, Strasburg AP, Heitman AK, Theel ES, Patel R, Binnicker MJ. Evaluation of a commercial multiplex molecular panel for diagnosis of infectious meningitis and encephalitis. *Journal of clinical microbiology*. 2018;56(4):e01927-17.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Onayı

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Acil Serviste Menenjit ve Ensefalit Ön Tanılı Hastalarda Multipleks Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu Yönteminin Etkinliğinin Araştırılması			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		KA-20001			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
	AÇIK ADRESİ	Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 06100 Altındağ / ANKARA			
	TELEFON	0312 305 3498			
	FAKS	0312 310 0580			
	E-POSTA	kliniketik@hacettepe.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/AD/SOYADI	Doç. Dr. Nalan Metin AKSU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/AD/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/AD/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz: Gözlemsel Klinik Araştırma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	28.05.2021	01.1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	02.01.2020	01.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (VASİ)	20.05.2021	01.1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU	02.01.2020	01.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	

Etik Kurul Başkanı'nın
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mutlu HAYRAN
İmzası:

Not: Etik Kurul Başkanı'nın her sayfada imzası yer almalıdır.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Acil Serviste Menenjit ve Ensefalit Ön Tanılı Hastalarda Multipleks Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu Yönteminin Etkinliğinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	KA-20001

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SIGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ 02.01.2020 İmza tarihli
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	DİĞER:	☐
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/12-10 (KA-20001)	Toplantı Tarihi: 01.06.2021
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Nalan Metin AKSU'nun sorumlu araştırmacısı olduğu, Dr. Burak AÇAN'ın uzmanlık tezi olan (KA-20001) kayıt numaralı ve "Acil Serviste Menenjit ve Ensefalit Ön Tanılı Hastalarda Multipleks Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu Yönteminin Etkinliğinin Araştırılması" başlıklı proje öneri dosyası ile ilgili belge ve dokümanlar araştırmacı/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve bilgi edinilmiş olup, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınması gerekmektedir.	

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI			İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:			Prof. Dr. Mutlu HAYRAN			
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım*	İmzası:
Prof. Dr. Mutlu HAYRAN Başkan	Preventif Onkoloji	Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Türkan ELDİM Başkan Yardımcısı	Farmasötik Biyoteknoloji	Hacettepe Ü. Ecz. F.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒	
Prof. Dr. Erdem KARABULUT (Bildirimlerden Sorumlu Üye)	Biyoistatistik	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Murat YURDAKÖK	Çocuk Sağl. ve Hst. (Neonatoloji)	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ayşe KÜÇÜKDEVECİ	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Ankara Ü. Tıp F.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet UĞUR	Biyofizik	Ankara Ü. Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Hakan ÖZSOY	Oripedi ve Travmatoloji	Memorial Ankara Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	KATILMADI
Prof. Dr. M. Yıldırım SARA	Tıbbi Farmakoloji	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Abdullah Cevdet AKMAN	Periodontoloji	Hacettepe Ü. Diş Hekimliği F.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ömer DİZDAR	Medikal Onkoloji	Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ali DÜZOVA	Çocuk Sağl. ve Hst. (Nefroloji)	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Nuket ÖRNEK BÜKEN	Tıp Tarihi ve Etik	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Pınar GÜNER	Halk Sağlığı/Anestesi ve Reanimasyon	Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Av. Meltem ONURLU	Avukat	Hacettepe Ü. Hukuk Müşavirliği	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Tuğba YILMAZ	Sivil Üye	Hacettepe Üniversitesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* : Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı'nın

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mutlu HAYRAN

İmzası:

Not: Etik Kurul Başkanı'nın her sayfada imzası yer almalıdır.

8.2 TİTCK Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Sayı : E-68869993-511.06-532620
Konu : 2021-101

09.09.2021

Sayın Doç. Dr. Nalan Metin AKSU
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı
06100 Altındağ - Sıhıye / ANKARA

İlgi : 03.09.2021 tarihli ve E.1100572 sayılı başvurunuz.

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz, aşağıdaki tabloda bilgileri verilen ilgi klinik araştırma başvuru dosyası ve belgeler; araştırmının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 06.09.2014 tarihli ve 29111 sayılı Resmî Gazete 'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği gereğince incelenmiş olup **Uzmanlık Tezleri ve/veya Akademik Amaçlı Yapılacak Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Başvuru Formunda** belirtilen merkezde araştırmının başlaması uygun bulunmuştur.

Araştırmının Adı	Acil Serviste Menenjit ve Ensefalit Ön Tanılı Hastalarda Multipleks Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu Yönteminin Etkinliğinin Araştırılması
Koordinatör Merkez	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı
Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Doç. Dr. Nalan Metin AKSU
Protokol tarihi / versiyon no	02.08.2021 V:01.2
BGOF tarihi / versiyon no	02.01.2020 V:01.0 (Çocuklar İçin) 02.08.2021 V:01.2 (Vasi İçin)
ORF tarihi / versiyon no	02.01.2020 V:01.0
Araştırma Broşürü tarihi / versiyon no	-

Bu kapsamda yukarıda ayrıntıları verilen çalışma ile ilgili olarak;

- İthal edilecek araştırma cihazının ithalat izni için Kurumumuza müracaat edilmesi,
- CE işareti taşımayan klinik araştırma amaçlı cihazın araştırma haricinde kullanılmaması,
- Gönüllülerden alınan ve ülke dışına çıkarılacak olan numuneler için biyolojik materyal transfer formunda belirtilen şartların yerine getirilmesi,
- Araştırmının başlamaması, iptali veya sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi,
- Araştırma süresince ortaya çıkan advers olayların/etkilerin tarafımıza bildirilmesi,

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: S3k0S3k0SHY3YnUyZmxXS3k0SHY3

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>

Söğütözü Mahallesi, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA

Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60

e-Posta: halkla_iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.titck.gov.tr>

Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr





T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

- Araştırmanın Helsinki Bildirgesi'nin son metni, İyi Klinik Uygulamalar İlkeleri ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,
- Araştırmada kullanılan her türlü araştırma ürününün ve ürünlerin kullanılmasına mahsus her türlü malzeme ile muayene, tetkik, tahlil ve tedavilerin bedeli için gönüllüden herhangi bir ücret talep edilmemesi,
- Araştırmaya ait yıllık bildirim formunun düzenli olarak Kurumumuza gönderilmesi,
- Sorumlu araştırmacı olarak yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususlarında bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Fatih TOPUZ
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: S3k0S3k0SHY3YnUyZmxXS3k0SHY3

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titek-ebys>

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA

Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60

e-Posta: halkla_iliskiler@titek.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.titek.gov.tr>

Kep Adresi: titek@hs01.kep.tr



8.3. BAP Bütçe Onayı

Projeden Sorumlu BAP Personeli

Proje İşlemcisi : Seval ÖYÜD (D.Telefon: 6133/6136-116 Email: sevaloyud@hacettepe.edu.tr)
 Sabınlama İşlemcisi : Osman EROĞLU (D.Telefon: 6133-6136/119 Email: osman.eroğlu@hacettepe.edu.tr)

Genel Bilgiler

Proje Yöneticisi : Prof.Dr. NALAN METİN AKSOY
Araştırmacı Demirbaş Erişimleri Bilim-Bilim Demirbaş Erişimleri
Araştırmacının Protokolleri ve Cihazları
 Proje ID : 19581
 Proje Kodu : THD-2021-19581
 Proje Başlığı : ACİL SERVİSTE MENENJİT VE ENSEFALİT ÖN TANELİ HASTALARDA MULTİPLEKS GERÇEK ZAMANLI POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU YÖNTEMİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI
 Proje Türü : Hızlı Destek Projesi
 Proje Grubu : Tıp Sağlık
 Başvuru Tarihi : 01.10.2021
 Süresi (Ay) : 7
 Başlangıç Tarihi : 07.12.2021
 Ek Süre (Ay) : 0
 Askıya Alınma Süresi (Ay): 0
 Muhtemel Bitiş Tarihi : 07.07.2022
 Bitiş Tarihi :
 Yayın Kapsamı - Ek Süre :
 Proje Durumu : Yürüyen Proje
 Onaylanan Bütçesi : 641.580,00 (TL)
 Ek Ödenek 1 : 60,00 (TL)
 Ek Ödenek 2 : 60,00 (TL)
 Ek Ödenek 3 : 60,00 (TL)
 Toplam Bütçe : 641.580,00 (TL)
 Gerçekleşen Harcama : 641.499,00 (TL)
 Bekleyen Sipariş : 60,00 (TL)

		TOPLAM	HARCAMA	AVANS	SİPARİŞ	KALAN
Bütçe Özeti	Mal, Malzeme, Hizmet	641.580,00	641.499,00	60,00	60,00	681,00
	Seyahat Araştırma Amaçlı	60,00	60,00	60,00		60,00
	Seyahat Kongre Katılımı	60,00	60,00	60,00		60,00
	Bursiyer	60,00	60,00		60,00	60,00
	Araştırmacı	60,00	60,00			60,00

Etken karşılaştırması:

	Bakteri	Virüs
Altın standart yöntemler		
Gerçek zamanlı multipleks PZR		

Acil serviste ampirik tedavi ile verilen ilaçlar ve süreleri:

Görüntüleme:

Beyin BT:

Kranial MRG:

Hastanın gelişen ampirik tedaviye bağlı komplikasyonları:

Hastanın hastanede kalış süresi:

Sonuç:

- o Taburcu
- o Yatış
- o Ekizus