

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI
VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MENENJİTLİ HASTALARDA BEYİN-OMİRİLİK SIVISINDA
ADENOSİN DEAMİNAZ VE C-REAKTİF PROTEİN
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Kubilay YAPICI
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mustafa Kasım KARAHOCAGİL**

VAN-2010

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	III
KISALTMALAR	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. MENENJİT	2
2.1.1. TANIMI	2
2.1.2. ANATOMİ	2
2.1.3. BOS FİZYOLOJİSİ	3
2.1.4. ETYOLOJİ	5
2.2. BAKTERİYEL MENENJİTLER	8
2.2.1. AKUT BAKTERİYEL MENENJİT ETKENLERİ.....	9
2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	11
2.2.3. PATOGENEZ VE PATOFİZYOLOJİ	12
2.2.4. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	13
2.2.5. AYIRICI TANI	15
2.2.6. TANI.....	15
2.2.7. TEDAVİ	18
2.2.8. YARDIMCI TEDAVİ.....	20
2.2.9. KOMPLİKASYONLAR.....	21
2.2.10. PROGNOZ	22
2.2.11. PROFİLAKSİ.....	22
2.3. TÜBERKÜLOZ MENENJİT.....	24
2.3.1. PATOGENEZ VE PATOLOJİ	25
2.3.2. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	25
2.3.3. TANI VE AYIRICI TANI	27
2.3.4. PROGNOZ	28
2.3.5. TEDAVİ.....	29
2.4. ASEPTİK MENENJİTLER	31
2.4.1. PATOGENEZ VE PATOFİZYOLOJİ	32
2.4.2. KLİNİK BULGULAR.....	32
2.4.3. TANI	33

2.4.4. TEDAVİ.....	34
2.4.5. ÖNLEME	34
2.5. BRUSSELLA MENENJİTİ (NÖROBRUSSELLOZ).....	35
2.5.1. PATOGENEZ	35
2.5.2. KLİNİK	36
2.5.3. NÖROBRUSSELLOZ TANISI.....	37
2.5.4. NÖROBRUSSELLOZ TEDAVİSİ	38
2.5.5. PROGNOZ	39
2.6. ADENOSİN DEAMİNAZ (ADA)	39
2.6.1. ADENOSİN DEAMİNAZIN DOKU DAĞILIMI.....	41
2.6.2. ADENOSİN DEAMİNAZIN KLİNİK ÖNEMİ	41
2.7. C-REAKTİF PROTEİN (CRP).....	42
2.7.1. C-REAKTİF PROTEİNİN KLİNİK ÖNEMİ	43
2.7.2. MENENJİTLERDE CRP ÖLÇÜMÜNÜN ÖNEMİ	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA	56
6.SONUÇ	66
7. ÖZET	68
8. SUMMARY	70
KAYNAKLAR	72

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında yetişmemde büyük emekleri olan; Kliniğimiz Şefi Prof. Dr. Hayrettin AKDENİZ'e yardımları için teşekkür ederim. Ayrıca uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince katkı ve desteğini esirgemeyen ve her zaman bizlere yardımcı olan tez hocam Doç. Dr. Mustafa Kasım KARAHOCAGİL'e teşekkür ederim. Dahiliye A.D. rotasyonum sırasında yardımlarından dolayı Prof. Dr. Reha ERKOÇ'a, Prof. Dr. M. Kürşat TÜRKDOĞAN'a, Yrd. Doç. Dr. Cengiz DEMİR'e ve anabilim dalının tüm öğretim üyeleri ve çalışanlarına teşekkür ederim. Pediatri A.D. rotasyonum sırasında yardımlarından dolayı Prof. Dr. Ahmet Faik ÖNER'e ve anabilim dalının tüm öğretim üyeleri ve çalışanlarına teşekkür ederim. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Mustafa BERKTAŞ ve mesai arkadaşlarına, mikrobiyoloji laboratuvarı asistan ve teknisyenlerine yardımlarından dolayı teşekkür ederim. Kliniğimizin tüm asistan, hemşire ve personeline yardımlarından dolayı teşekkür ederim. Bugünlere gelmemde tüm zorluklara katlanarak emek harcayan, sevgi ve hoşgörülerini hiçbir zaman esirgemeyen anne ve babama, her zaman yanımda olduğunu bildiğim değerli eşim Ayfer'e ve sevgili oğlum Barış'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kubilay YAPICI

KISALTMALAR

BOS	:	Beyin Omurilik Sıvısı
ADA	:	Adenozin Deaminaz
CRP	:	C-Reaktif Protein
SSS	:	Santral Sinir Sistemi
KBB	:	Kan Beyin Bariyeri
MI	:	Mililitre
HSV	:	Herpes Simpleks Virüs
VZV	:	Varisella Zoster Virüs
EBV	:	Ebstein Barr Virüs
HIV	:	Human İmmune Deficency Virüs
Hib	:	Haemophilus Influenzae Type b
MR	:	Magnetik Rezonans
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
LP	:	Lomber Ponksiyon
PMNL	:	Polimorfonükleer Lökosit
PCR	:	Polymerase Chain Reaction
MİK	:	Minimal İnhibitör Konsantrasyon
Mg	:	Miligram
ARB	:	Aside Dirençli Bakteri
STA	:	Standart Tüp Aglütinasyon
LPS	:	Lipopolisakkarit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Menenjit; subaraknoid aralık ve ventriküller içinde bulunan beyin omirilik sıvısı (BOS) ile beyni saran zarların çeşitli mikroorganizmalarla infekte olmasıyla ortaya çıkan akut veya kronik seyirli inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanır (Çelik ve ark, 2003). Beyin parankimi ve medulla spinalisin enfeksiyonu sonucu oluşan hastalıklar ise ensefalomiyelit olarak tanımlanır (Karakartal, 2002). Tanı ve antimikrobiyal tedavideki gelişmelere rağmen; menenjit ve ansefalitler insanlarda ölüm ve kalıcı sekellerin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (Kanra ve ark, 2003).

Menenjitler klinik olarak akut veya kronik seyirli olabilir. Akut pürülan menenjitler genellikle bakteriyel, akut aseptik menenjitler ise genellikle viral etkenlidir. Kronik menenjitlerin başında ise tüberküloz menenjit gelmektedir. Akut pürülan, viral veya tüberküloz menenjitlerin klinik ve laboratuvar bulguları farklı olduğu gibi prognozları da değişik olmaktadır (Onul, 1983). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, akut bakteriyel menenjit için ölüm oranı %10-23 olarak bulunmuştur. Viral menenjitte klinik seyir daha ılımlıdır; ölüm veya sekele az rastlanır. Oysa tüberküloz menenjide ölüm veya sekele oranının yüksek olduğu bilinmektedir (Karakartal, 2002; Coşkun ve ark, 1997).

Menenjitlerde prognoza etki eden faktörlerin bilinmesi, menenjit şüphesi olan hastaya acil yaklaşımı tayin etmesi ve tedavi stratejimizi belirlemesi bakımından önemlidir. Prognoza etki eden en önemli faktörlerden birisi menenjitin türüdür. Ölüm ve sekele oranı en yüksek olan tüberküloz menenjittir ve bunu akut bakteriyel menenjitler izler (Allan, 1995). Akut menenjitlerde mortaliteyi azaltmak için gerekli öngörüler; menenjitin erken tanısı, etyoloji hakkında erken ön fikir sahibi olunması, uygun tedaviye erken başlanması, aseptik olmasına rağmen tedavi gerektiren olguların tanınması, septisemi belirtilerinin erken tanı ve tedavisi şeklinde özetlenmektedir (Behlau ve Ellner, 2005).

Kliniğimizde yaptığımız bu çalışmada, farklı etyolojiye sahip toplam 52 menenjitli hastanın BOS adenzin deaminaz (ADA) ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerini ölçerek menenjitlerin erken ve ayırıcı tanısındaki önemlerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MENENJİT

2.1.1. TANIMI

Menenjit, çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu, beyin zarlarının akut veya kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Santral sinir sistemi (SSS) inflamasyonu menenjit, ensefalit ve meningoensefalit olmak üzere üç farklı patolojik durumu meydana getirebilir (Göktaş ve ark, 1998).

2.1.2. ANATOMİ

Meninksler beyin ve spinal kordu saran üç katmandan oluşan bir yapıdır:

- 1) Dura mater: En dış katmandır; sıkı, elastik olmayan, yoğun bağ dokusundan oluşur; kafatası ve omurgalara yapışıktır. Diğer bir adı da pakimeninkstir.
- 2) Araknoid: Ortada bulunan katmandır; sıkı kollajenöz ve elastik bağ dokusundan oluşur. Dura matere yapışıktır ve örümcek ağı benzeri trabeküla yapısıyla üçüncü katman olan pia matere bağlanır.
- 3) Pia mater: En içte bulunan katmandır. Gevşek kollajenöz ve elastik bağ dokusundan oluşur. Pia mater SSS ile direkt teması olan meningeal katmandır. Beyin ve omuriliği sarar ve dördüncü ventrikül ile ilişki halindedir. Pia mater ve araknoid birlikte leptomeninks olarak adlandırılırlar (Gray ve Fedorko, 1992).

Meninks yapısı beyin ve spinal kord yüzeyini kaplar. Menenjit subaraknoid boşlukta oluşan bir enfeksiyondur. Subaraknoid boşluk aynı zamanda BOS'un bulunduğu boşluktur. Bu aralıkta oluşan enfeksiyon leptomeninksin beyin ve beyin sapını saran bütün yüzeyine yayılabilir ve Luschka-Magendie deliklerinden geçerek ventrikülit oluşturabilir.

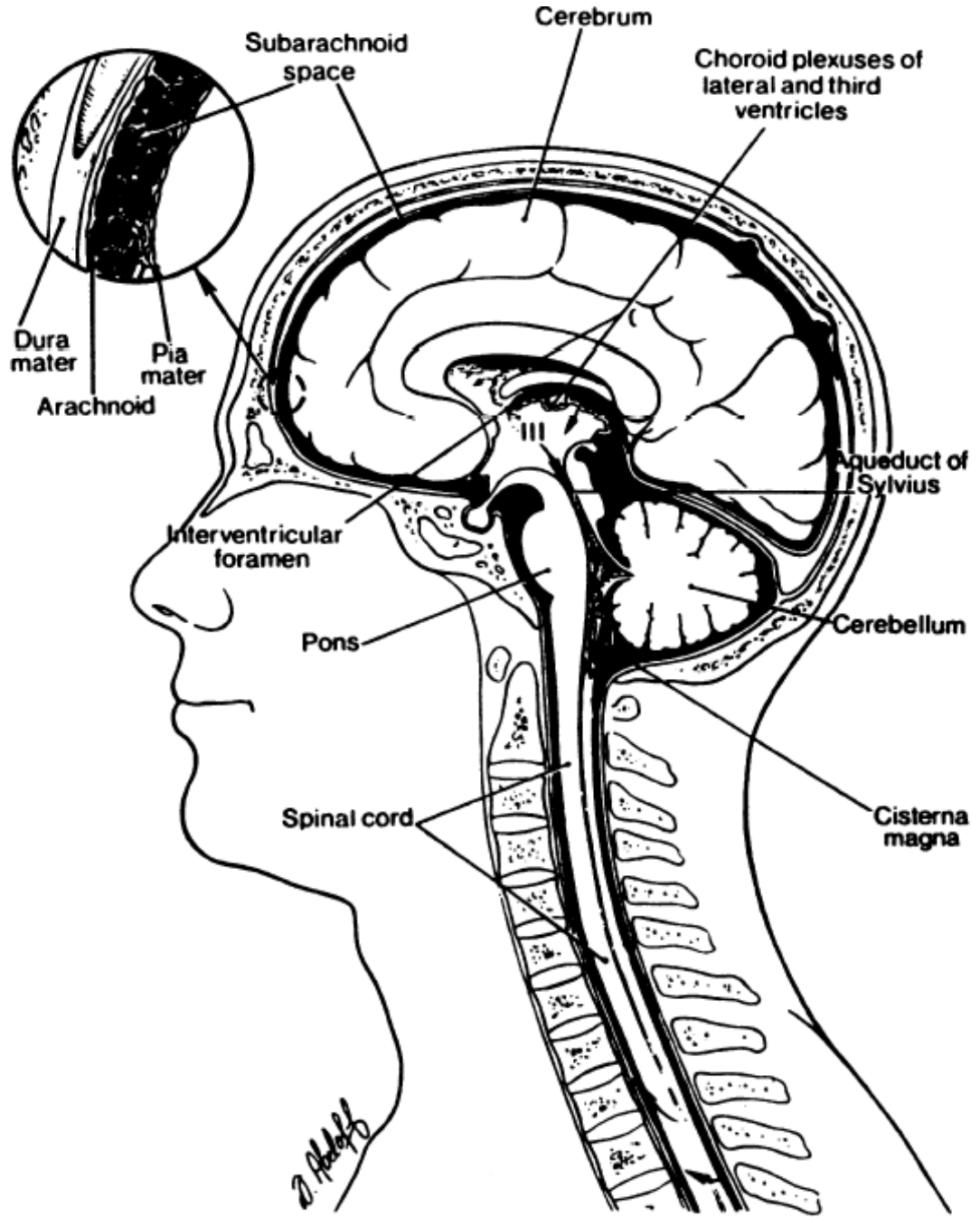
Enfeksiyon, araknoid ve dura mater veya dura mater ve kemik doku arasında da gelişebilir. Subdural enfeksiyonlar çabuk yayılarak subdural ampiyem oluşturma eğilimindedirler. Epidural enfeksiyonlar daha çok ince epidural apseler şeklinde görülürler. Bu parameningeal enfeksiyonlar daha çok travma, mikroorganizmaların direkt invazyonu ve nöroşirürjik girişimler sonucu oluşmaktadır (Karakartal, 2002).

Beyin ve beyin sapının kapiller damarları vücudun diğer bölgelerindeki kapiller damarlardan farklıdır. Beyin kapiller damarlarının endoteli ve koroid pleksusun epitelyum hücreleri birbirleri ile sıkıca birleşerek bir bariyer oluşturmuşlardır. Bu, kan-beyin bariyeri (KBB) olarak adlandırılır. KBB seçici geçirgen bir yapıdır ve geçirgenliği molekül büyüklüğü ile ters, yağda çözünürlük ile doğru orantılıdır. BOS'tan kana doğru geçiş daha fazladır. KBB ayrıca SSS'yi potasyum, kalsiyum, magnezyum, hidrojen gibi iyonların ve glisin, norepinefrin, asetilkolin gibi eksitator maddelerin zararlı etkilerinden korumaktadır. KBB'nin immunoglobulinlere, komplemanlara ve antibiyotiklere karşı seçici geçirgenliği önemlidir (Tunkel ve Scheld, 2005; Karakartal, 2002; Gray ve Fedorko, 1992; Greenlee ve Carroll, 2004).

2.1.3. BOS FİZYOLOJİSİ

Pia mater'in yüksek oranda vasküler yapı içeren villus yapısı, beyin yapısı içinde bulunan ve ependimal hücrelerle kaplı boşluklar olan ventriküllerle temastadır. Bu yapılar koroid plexus olarak adlandırılırlar. Burada kan içindeki birtakım komponentler modifiye edilip absorbe edilirler ve ventriküller içine salınırlar. Oluşan sıvının adı BOS'tur. BOS'un %85'i üçüncü, dördüncü ve lateral ventriküllerde koroid pleksuslar tarafından oluşturulurken %15'i meninksler arasından difüzyon ile oluşmaktadır. Lateral ventriküllerden salgılanan BOS Monro deliklerinden üçüncü ventriküle, oradan Aqueductus Sylvii ile dördüncü ventriküle geçer, sonra Luschka ve Magendie deliklerinden sisterna magna'ya açılır. Sisterna magna subaraknoid aralıkla devam etmektedir. BOS, ventriküller ve spinal kord etrafındaki subaraknoid boşluk içerisinde dolaşır ve superior sagittal sinüse açılan subaraknoid villus yapıları ile tekrar kan dolaşımına katılır. BOS'un tamamen değişimi üç-dört saatte tamamlanır. Yetişkin bir insanda günde 400-600 mililitre (ml) BOS yapılır ve dolaşır. Herhangi bir anda bulunan normal BOS volümü yetişkinde 100-160 ml, yenidoğanda ise 10-60 ml dir.

BOS oluşumu ve geri Emilimi sürekli dinamik bir denge halindedir. BOS oluşum hızı normal koşullarda genellikle sabittir ve ventrikül içi basınçtan bağımsızdır. Buna karşılık geri Emilimi ventrikül içi basınca bağımlıdır. BOS basıncının artışı daha çok geri Emilimdeki azalmaya bazen de obstrüksiyona bağlıdır (Tunkel ve Scheld, 2005; Karakartal, 2002; Gray ve Fedorko, 1992; Greenlee ve Carroll, 2004; Tunkel ve Scheld, 2003).



Şekil 1. SSS'nin majör anatomik yapıları: Koyu renkli alanlar; içinde BOS bulunan ve SSS'ni çevreleyen subaraknoid boşluğu göstermektedir (Gray ve Fedorko, 1992).

2.1.4. ETYOLOJİ

Bakteriler, virüsler, funguslar ve parazitlerin de dahil olduğu çeşitli etkenler menenjitte neden olabilir. Ayrıca infeksiyon dışı nedenlerle de, meninkslerde inflamasyon oluşabilmektedir (Torun ve ark, 1997).

Menenjitlerin etyolojik dağılımı; yaş gruplarına, coğrafi farklılıklara, mevsimlere, toplumun çeşitli etkenlere karşı aşıllı olup olmamasına göre değişiklik gösterir. Toplumun genetik yapısı ve sosyoekonomik koşulları da, toplumdan topluma sık görülen etkenlerin farklı olmasında etkili olmaktadır (Kanra ve ark, 2003; Van Deuren ve ark, 2000; Güçlü ve ark, 2005).

Menenjitte neden olan infeksiyon ve infeksiyon dışı nedenler aşağıda sınıflandırılmıştır (Wilson ve Sande, 2004; Uzun ve Ünal, 2002).

Tablo 1. Menenjitte neden olan infeksiyon ve infeksiyon dışı nedenler

I.) İnfeksiyöz Etkenler

1.) Bakteriler

Neisseria meningitidis

Haemophilus Influenzae

Streptococcus pneumoniae

Listeria monocytogenes

Streptococcus agalactiae

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Enterococcus faecalis

Aerobik Gram-negatif basiller (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*)

Salmonella spp

Brucella spp

Nocardia spp

Actinomyces spp

Mycobacterium tuberculosis

2.) Virüsler

Nonpolio enterovirüsler (Echo, Cocksackie virüsler)

Arboviruslar (St. Louis ensefalit virus, Kalifornia ensefalit virusları, Doğu, Batı ve Venezuela beygir ensefalit virusları ve Kolarodo kene ateşi)

Kabakulak virusu

Lenfositik koriomenenjit virus

Herpes viruslar [(*Herpes Simpleks virus (HSV) tip 1 ve 2*, *Varisella Zoster virus (VZV)*, *Cytomegalovirus (CMV)*, *Ebstein Barr virus (EBV)*, *Human Herpes virus (HHV 6 ve 7)*]
Human immunodeficiency virus (HIV)

Adenovirus

Influenza A, Influenza B virus

Parainfluenza virus

Rubeola virus

Rubella virus

Polio virus

Rota virus

3.) Mantarlar

Candida spp

Cryptococcus neoformans

Aspergillus spp

Histoplasma capsulatum

Coccidioides immitis

Blastomyces dermatitidis

Sporothrix schenckii

Sporothrix spp

Pseudallescheria boydi

Cladosporium spp

Zygomycetes spp

4.) Spiroketler

Treponema pallidum

Borrelia burgdorferi

Leptospira spp

Borrelia recurrentis

Spirillum minus

5.) Riketsiyalar

Rickettsia rickettsii, *Coxiella burnetti*, *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia typhi*, *Rickettsia tsusugamushi*

6.) Protozoon ve Helmintler

Naegleria fowleri

Acanthamoeba spp

Toxoplasma gondii

Taenia solium

Trichinella spiralis

Trypanosoma spp

Paragonimus spp

Echinococcus granulosus

Strongyloides stercoralis

Schistosoma spp

Entamoeba histolytica

7.) Diğer İnfeksiyöz Durumlar

Parameningeal infeksiyonlar (beyin absesi, otit, sinüzit, mastoidit, subdural abse, epidural abse, venöz sinüs tromboflebiti, kraniyal osteomyelit)

İnfektif endokardit

Bakteriyel toksinler (Streptokoksik farenjit, kızıl, toksik şok sendromu, difteri, boğmaca)

Viral postinfeksiyöz sendromlar

Aşı sonrası (kabakulak, kızamık, polio, boğmaca, kuduz aşıları)

II.) İnfeksiyon Dışı Nedenler

1.) Sistemik Hastalıklar

Sistemik lupus eritematozus

Sarkoidoz

Behçet hastalığı

Sjögren sendromu

Mikst konnektif doku hastalığı

Romatoid artrit

Polimiyozit

Wegener's granulomatosis

Lymphomatoid granulomatosis

Poliarteritis nodosa

Granulomatöz anjiit

Ailevi akdeniz ateşi

Kawasaki sendromu

2.) İlaçlar

Antimikrobiyal ajanlar (trimethoprim-sulfamethoxazol, siprofloksasin, penisilin, izoniazid)

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (ibuprofen, naproksen)

Azathioprine

Cytosine arabinoside

Carbamazepine

İmmunglobulin

Phenazopyridin

3.) Çeşitli Uygulamalar

Postnöroşirurjik işlemler

Spinal anestezi

İntratekal injeksiyonlar

4.) İntrakraniyal Tümör ve Kistler

5.) Maligniteler

6.) Diğerleri

Serum hastalığı

Yumuşak metal zehirlenmesi

2.2. BAKTERİYEL MENENJİTLER

Menenjitler dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Solunum ve üriner sistem infeksiyonları kadar sık rastlanmamakla birlikte günümüzde hala çocuklar ve erişkinler bakteriyel menenjit nedeniyle ölmekte veya kalıcı nörolojik hasarlarla yaşamlarını sürdürmektedir. Bakteriyel menenjitler, SSS'nin çeşitli bakteriyel ajanlar ile meydana gelen ve meninkslerin inflamasyonu ile karakterize bir infeksiyondur. Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerdeki direnç durumu, hastalığın büyük ölçüde önlenabilir olması, patogenezin daha iyi aydınlatılması, antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimlerinin anlaşılması ve kötü prognoz taşıyan

hastaların önceden belirlenmesi bakteriyel menenjit tanı ve tedavi pratiğini etkileyen önemli gelişmelerdir (Uzun, 2001).

Akut bakteriyel menenjitlerin %80-85 kadarından üç bakteri sorumludur: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*. Diğer %15-20 içinde *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Echerichia coli*, B grubu streptokoklar, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus* spp, *Salmonella* spp, *Bacillus anthracis*, Leptospiralar, *Treponema pallidum*, riketsiyalar ve diğerleri bulunur. Yenidoğan döneminde görülen menenjit vakalarının %40'ı *Echerichia coli* K1, %35'i grup B streptokoklar, %10 *Listeria monocytogenes* ve geri kalan kısmı ise diğer bakteriler ile meydana gelir (Karakartal, 2002).

2.2.1. AKUT BAKTERİYEL MENENJİT ETKENLERİ

***Streptococcus pneumoniae*:** Gram-pozitif diplokoktur. Polisakkarid kapsülü antijenlerine göre 90'ın üstünde serotipi mevcuttur. Bakteriyel menenjitlerin %47'sinin etkenidir. Mortalite oranı %19-26'dır. Bu hastalarda genellikle başka bir odakta pnömokok enfeksiyonu vardır (örneğin: pnömoni, otitis media, mastoidit, sinüzit veya endokardit). Splenektomi, multipl miyelom, hipogamaglobulinemi, alkolizm, malnütrisyon, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı, malignensi veya diabetes mellitus gibi durumlarda pnömokok enfeksiyonu riski artar. Kafa tabanı kırığı ve BOS kaçağı gibi durumlarda oluşan menenjitlerde en sık görülen etiyolojik ajan pnömokoktur.

***Neisseria meningitidis*:** *Neisseria*'ların çoğu patojen olmayıp nazofarenks florasında yer alır. Sadece *N.meningitidis* ve *N.gonorrhea* patojendir. *N.gonorrhea* menenjit patogenezinde hemen hemen hiç rol oynamaz. *N.meningitidis* Gram-negatif diplokoktur, polisakkarid kapsül antijenlerine göre 12 serotipi bulunur. Daha çok çocuklarda ve genç erişkinlerde akut bakteriyel menenjite neden olur. Mortalite oranı %3-13'tür.

***Haemophilus influenzae*:** Gram-negatif kokobasildir. Akut bakteriyel menenjitlerin %7'sinde etkindir. Mortalite oranı %3-6'dır. Sıklıkla 6 yaşın altındaki çocuklarda menenjit etkenidir. Vakaların %90'ından fazlasından kapsüler tip B suşu sorumludur. Daha büyük çocuklarda veya yetişkinlerde menenjit etkeni olduğunda eşlik eden ya da altta yatan hastalık aramak gerekir. Etkin aşılmasının yapılmaya

başlanmasından sonra hastalığın insidansında düşme meydana gelmiştir (Tunkel ve Scheld, 2003).

***Listeria monocytogenes*:** Gram-pozitif kokobasildir. *Listeria* enfeksiyonu daha çok bir aydan küçük bebeklerde ve 60 yaşın üstündekilerde, alkoliklerde, kanser hastalarında, steroid tedavisi alanlarda, immünsüpresiflerde ve gebe kadınlarda görülür.

***Streptococcus agalactiae*:** Grup B streptokok olan *S. agalactiae* yenidoğan menenjitinin en sık nedenidir. Erişkinlerde de menenjitte neden olabilir.

Aerobik Gram-negatif basiller: Bu etkenler daha çok kafa travması veya nöroşirürjik girişimlerden sonra gelişen menenjitlerde etkindir. Ayrıca yenidoğanlarda, yaşlılarda, immünsüpresiflerde ve Gram-negatif sepsisemi olanlarda da etken olabilir.

Stafilokoklar: *S. aureus* genellikle kafa travmalarından, nöroşirürjik girişimlerden sonra veya BOS şantı olanlarda gelişen menenjitlerde etkindir. Mortalite % 14-77'dir. *S. epidermidis* BOS şantı olan hastalarda gelişen menenjitlerin en sık etkenidir (Tunkel ve Scheld, 2005; Karakartal, 2002; Roos, 2004; Tunkel ve Scheld, 2003).

Spiroketler: Spiroketlerin leptospira genusundaki *L. icterohaemorrhagiae*, *L. canicola*, *L. pomona* insan leptospirozisinin en sık etkenleridir. İnsanlara bulaşan sıçan, fare, kedi, köpek gibi hayvanların idrarının direk veya sular ile mukozaya teması ile gerçekleşir. Sağlam mukozadan veya derideki sıyrıklardan vücuda giren leptospiralar hematogen yolla meninkslere ulaşabilir.

***Treponema pallidum*:** Seksüel ilişki ile bulaşan *Treponema pallidum* primer sifiliz (şankr) sırasında hematogen yolla SSS'ne ulaşarak akut menenjit yapabilir. Şankrdan 2-8 hafta sonra akut bakteriyel menenjitte benzer klinik tablo ile seyreden bu menenjit pürülan menenjit olmayıp BOS bulguları açısından aseptik menenjitlere benzer. Fakat kronik menenjit olan 3. devre nörosifilizden farklıdır.

***Borrelia burgdorferi*:** Kene ısırması ile insanlara geçen *Borrelia burgdorferi*'nin yaptığı Lyme hastalığının başlangıcından haftalar veya aylar sonra akut menenjit gelişebilir. BOS' ta çoğunlukla lenfosit bulunması dikkat çekicidir, bu yönüyle aseptik menenjitlere benzer. Sonraki dönemlerde kronik nöroborreliosis ortaya çıkabilir (Altay, 2002).

2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Akut bakteriyel menenjitlerin %75'i 15 yaşından önce ortaya çıkar. Tüm dünyada yaygın olarak görülen akut bakteriyel menenjitler daha çok az gelişmiş ülkelerde görülür. Gelişmiş ülkelerde olguların çoğu sporadik izlenirken, çoğunluğu çocuk nüfusun oluşturduğu yaşama koşullarının elverişsiz olduğu az gelişmiş ülkelerde epidemik olgular çoğunluktadır (Uzun, 2001; Karakartal, 2002; Fazlı, 1999).

Meningokok menenjitine dünyanın her ülkesinde rastlanır. Her mevsimde görülürse de; ilkbahar, kış mevsimlerinde insidansı artar. Meningokok menenjitin diğer adı "epidemik menenjit" tir. Epidemilerde hastalığın en sık görüldüğü yaş 2 ay – 2 yaş arasındır. Ancak askeri birlikler, okullar, hapisane gibi toplu yaşanan yerlerde lokal epidemiler çıkabilir (Altay, 2002).

Son 15 yıl içerisinde bakteriyel menenjitin epidemiyolojisinde büyük değişiklikler meydana gelmiştir. 1995 yılında yapılan bir çalışmada bakteriyel menenjit insidansında dramatik bir düşüş olduğu izlenmiştir. Bu düşüşün en önemli nedeni konjugat *Haemophilus influenzae type b (Hib)* aşısının rutin bebek aşılama programına girmiş olmasıdır. Hib aşılamasından sonra bakteriyel menenjit insidansı yarı yarıya azalmıştır. Aşılanmanın bir diğer etkisi olguların yaş dağılımında izlenmiştir. Hib aşılamasından önce olguların 2/3'ü ilk 5 yaş içinde görülürken artık çoğunluğu erişkin yaş grubunda gelişmektedir (Uzun ve Ünal, 2002; Özyürek ve ark, 1991).

Pnömonokoklar insanların üst solunum yolu mukozalarında yerleşme eğilimindedir. Toplumda pnömonokok taşıyan insanların sayısı mevsime bağlı olarak zaman zaman artar ve %70'e kadar ulaşabilir (Bilgehan, 2000).

Yenidoğan dönemi hariç tüm yaş grupları örnek alındığında primer sporadik menenjitlerin en başında *S. pneumoniae*'ya bağlı menenjitler yer alır. Tüm yaş grubundaki tekrarlayan menenjitlerin de en sık rastlanan etkeni *S. pneumoniae*'dır. Tekrarlayan pnömonokok menenjitlerinin başlıca nedenleri; kafatası defektleri, parameningeal infeksiyon odağı, immünglobulin ve kompleman yetmezliğidir. Pnömonoksik menenjit primer kapsüllü bakterilerle gelişen menenjit içinde en sık görülen, en çok öldüren, en çok nörolojik sekel bırakan ve geç iyileşen menenjitler türüdür (Altay, 2002; Cengiz, 1999).

2.2.3. PATOGENEZ VE PATOFİZYOLOJİ

Menenjitte neden olan bazı bakteriler (özellikle *Haemophilus influenzae* ve *Neisseriae meningitidis*) spesifik mukozal hücrelere, özellikle nazofarenks mukozasına, tutunmayı sağlayacak pili veya fimbria yapısına sahiptirler. Bu şekilde nazofarenks mukozasında kolonize olurlar. Patojen bakteriler mukozal hücrelere tutunduktan sonra fagositik vakuoller aracılığıyla hücre içine taşınırlar ve buradan dolaşıma geçerek invaziv hastalık oluşturabilirler.

Patojen bakteri hastalık oluşturabilmek için mukozal bariyeri aşıp kana karıştıktan sonra da birtakım konak savunma mekanizmalarına karşı koymalıdır. Bakteriyel kapsül yapısının varlığı bakterinin nötrofil fagositozuna ve komplemana bağlı bakterisidal aktiviteye karşı koruyabilecek ve intravasküler çoğalmasını sağlamasına yardımcı olabilecek bir yapıdır. Menenjitte neden olan çoğu bakterinin kapsül yapısına sahip olduğunu biliyoruz (örnek: *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *S. agalactiae*).

Önce lokal invazyon, daha sonra bakteriyemi ve meningeal invazyon oluşur (Tunkel ve Scheld, 2005).

Mikroorganizmaların SSS'ne ulaşma yolları:

1.) Hematojen yol ile yayılım: Mikroorganizmalar SSS'ne en sık ulaşma yoludur. Bakteriyemi odağı sıklıkla nazofarenks, trakea, bronşlar, akciğerler ve diğer organlarda oluşan apse veya inflamatuvar odaklardır. KBB her bakteriyeminin menenjitte sonuçlanmasını engeller.

2.) Direkt yayılım: Akut veya kronik otitis media, paranasal sinüzit, mastoidit, kafa kemiklerinin veya vertebranın osteomyeliti gibi durumlarda bakteriler direkt yayılım yoluyla SSS'ne ulaşabilirler. Rekürren menenjitlerin en sık nedeni olan *S. pneumoniae* de bu tür yayılım ile menenjit oluşturan bakterilerin başında gelir.

3.) Lenfatik yol ile yayılım: SSS'nde lenfatik yapı yoktur ancak spinal epidural aralıkta, retrofarenksteki lenfatik kanallardan bakteriler ilerleyerek epidural apselere neden olabilirler.

Leptomeningeal yapıya herhangi bir yolla ulaşabilen bakterilerin çoğalması ve Gram-negatif bakterilerden lipopolisakkarit, Gram-pozitif bakterilerden peptidoglikan ve teikoik asidin ortaya çıkması ile damar endotel yapısı etkilenir. Böylece KBB hasarlanır ve geçirgenliği bozulur. Endotelden BOS'a geçen lökositlerden sitokinler

(IL-1, IL-6, TNF) salgılanır. BOS emiliminin azalması sonucunda intraserebral kan akımı bozulur, BOS basıncı artar ve serebral ödem gelişir. Bunun sonucunda serebral herni riski artar, kraniyal sinir paralizileri oluşabilir (Tunkel ve Scheld 2005; Karakartal, 2002; Roos, 2004; Erol ve Çetin, 2001; Oktar-Arslan, 2006).

2.2.4. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Klinik belirti ve bulgular hastanın yaşı ve hastalığın şiddetine göre oldukça değişiklik gösterir. Erken dönemde tanı ve tedavi, prognoz açısından son derece önemli olduğundan bulguların çok dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir (Çelebi, 2001; Şahin, 1997).

Pürülan menenjitin başlangıcı genellikle ani ve yavaş olarak iki şekilde görülür. Ani başlangıç gösteren şeklinde, semptomlar akut olarak ortaya çıkar ve hızlı bir seyir gösterir. Hastalarda genellikle beyin ödemi, transtentorial ve serebellar herniasyon vardır. Yavaş başlangıç gösteren hastalarda ise semptomlar 1-7 gün içinde tedricen ortaya çıkar. Sıklıkla üst solunum yolu infeksiyonunun bazı semptomları da birlikte bulunur (Horwitz ve ark, 1980; Pfister ve ark, 1994).

Ateş, baş ağrısı, kusma (özellikle fışkırır şekilde), dalgınlık, konfüzyon, sık rastlanılan ilk belirtiler ise de bazı hastalarda konvülsiyon veya fokal nörolojik bulgular menenjitin ilk belirtileri olabilir. Menenjit tanısı atlanıp yanlış antibiyotik tedavisi uygulananlarda bu semptomlar maskelenebileceği gibi, çok hızlı seyir gösteren vakalarda bu semptomlar görülmeyebilir (Topçu-Wilke, 2002; Wenger ve ark, 1990; Kanra ve ark, 2003).

Hastalarda bulantı, kusma, iştahsızlık, fotofobi gibi belirtilerle birlikte, menengial inflamasyona bağlı olarak ense sertliği bulunur. Ense sertliği, subaraknoid boşlukta pürülan eksüdanın yarattığı irritasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Ense sertliği boyun pasif fleksiyona getirilirken ortaya çıkan dirençtir. Fleksiyona direnç tüm hareket boyunca olabileceği gibi, hareketin sonunda çene sternuma değerken de olabilir. Ense sertliği her hastada bulunmayabilir ve genellikle hastalığın ilerlemiş evresinde görülür (Şahin, 1997; Kanra ve ark, 2003).

Tek başına ense sertliği yeterli bir bulgu olmakla birlikte Kernig ve Brudzinski belirtilerinin de müspet oluşu meningeal irritasyonun varlığını destekler. Kernig belirtisi, kalçası ve dizi fleksiyonda sırt üstü yatan hastada dizler ekstansiyona

getirilmek istendiğinde, hastanın buna direnç göstermesi ve lomber bölgede ağrı olmasıdır. Brudzinski belirtisi ise; sırt üstü pozisyonda düz olarak yatan hastanın boyundan tutulup oturtulmaya çalışılırken kalça ve diz eklemlerinin spontan fleksiyona gelmesidir (Verghese ve Gallemore, 1987).

Boyun, göğüs ve konjonktivada peteşi görülmesi meningokok menenjitinin lehine yorumlanacak bir bulgudur. Diğer taraftan meningokoksemi sırasında eklem ve perikart tutulumları olabilir ve SSS belirtileri ortaya çıkmadan önce ekstremitelerde daha yaygın olmak üzere tüm vücutta purpura, peteşi ve geniş kanamalar olabilir. Hipotansiyonla birlikte seyreden, surrenal nekrozuna bağlanan Waterhouse-Friederichsen sendromu aslında bakterinin lipopolisakkaridinin tetiklediği bir endotoksik veya septik şok sonucu gelişen dissemine intravasküler koagülopati sendromudur (Tülek ve Fışkın-Taşdelen, 2008; Uzun ve Ünal, 2002; Attia ve ark, 1999).

Hastaların %15'inde kalıcı veya geçici kraniyal sinir paralizileri, hemiparezi gibi fokal nörolojik bulgular görülebilir. Optik sinir tutulumuna bağlı görme alanı kaybı nadir görülebilirse de hastalığın erken döneminde 6. sinir paralizi ve fasial paralizi gibi genellikle geçici kraniyal sinir paralizilerine rastlanabilir. Fokal nörolojik belirtiler beyin ödemeine bağlı olabileceği gibi, sekonder venöz ve arteriyel trombozlara da bağlı olabilir (Baraff ve ark, 1993).

Pürülan menenjitlerde klasik triad olan ateş, ense sertliği ve şuur değişiklikleri hastaların üçte ikisinde mevcuttur. Kernig ve Brudzinsky belirtileri akut pürülan menenjitte olan erişkin hastaların yaklaşık %50'sinde pozitifdir. Pürülan menenjitte görülen klinik belirti ve bulgular tablo-2.de belirtilmiştir (Oktar-Arslan, 2006).

Tablo 2. Pürülan menenjitli hastalarda klinik belirti ve bulgular.

Belirti ve Bulgular	Sıklığı (%)
Baş ağrısı	≥90
Ateş	≥90
Ense sertliği	>80
Bilinç değişikliği	>80
Kernig	≥50
Brudzinski	≥50
Bulantı	35
Konvülsiyon	30
Fokal nörolojik bulgular	10-20
Papilla ödemi	<5

2.2.5. AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda viral aseptik menenjit ve ansefalitler, tüberküloz menenjit, fungal menenjitler, amip meningoansefalitleri, subaraknoid kanama, intraserebral anevrizma perforasyonu ilk düşünülmesi gereken hastalıklardır. Ayrıca nörosifiliz, Lyme hastalığı, SSS belirtilerinin ağır seyrettiği tifo, infeksiyöz mononükleozis, riketsiya infeksiyonları akut pürülan menenjiti taklit edebilir. Tüm bu hastalıkların kendine özgü anamnez ve fizik muayene bulguları tanı koymada yeterli olmayabilir. Magnetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT), BOS bulguları, rutin laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde kesin tanıya gitmek mümkündür. Ancak akut bakteriyel menenjit tanısı lomber ponksiyon (LP) yapıp BOS incelenmeden konulamaz. BOS bulguları menenjit ile uyumsuz hastalarda serebral lösemik tutulum, meningeal karsinomatozis, glioma, sarkoidozis, vaskülit, infektif endokarditli hastada septik emboli hatırlanması gereken diğer hastalıklardır (Güvenir, 1990; Bonsu ve Harper, 2001). Tekrarlayan menenjit bulguları olan hastalarda herhangi bir mikroorganizma sorumlu tutulamıyorsa nadir görülen Mollaret menenjiti akla gelebilir (Altay, 2002).

2.2.6. TANI

Ateş, baş ağrısı, bulantı-kusma ve bilinç değişikliği şikayetleriyle başvuran bir hastanın ayırıcı tanısında menenjit düşünerek hareket etmek gerekir. Tanı LP yapılarak alınan BOS'un incelenmesi ile konulur.

LP yapılırken yeterli miktarda BOS alabilmek için hastaya uygun pozisyon vermek gerekmektedir. Hasta ya sert bir zeminde yan olarak, sırtı bize dönük, muayene masasının en kenarında olacak şekilde ya da oturur pozisyonda yine muayene masasının en kenarında öne doğru eğilerek pozisyon almalıdır. Hastaya uygun pozisyon verildikten sonra spinal iğne (genellikle 20 gauge veya daha ince) lomber üçüncü ve dördüncü vertebranın ortasına hastanın sırtına dik bir açı oluşturacak şekilde batırılır ve ilerledikçe iğne kısmı çıkarılarak subaraknoid boşluğa girilip girilmediği kontrol edilir. BOS geldiğinde önce açılış basıncı ölçülür (bazı kliniklerde bu şekilde BOS içerisine bakteri inoküle etme riski nedeniyle basınç ölçülmemektedir). Daha sonra BOS vidalı kapaklı steril üç tüpe her birine yaklaşık 1,5-2 ml alınır. Bu şekilde alınan BOS; kültür

ekimi, hücre sayımı, biyokimyasal testler ve gerekirse diğer tanı yöntemleri için kullanılır (Kleine ve ark, 2003; Newman, 2004; Oktar-Arslan, 2006).

Dikkatlice yapılacak LP'nin kontrendikasyonları az olup, yalnızca şu durumlarda LP yapılması geciktirilebilir veya yapılmaz.

1. KİBAS belirtilerinin olduğu hastalar; papil ödemi, bradikardi bulguları olan hastalarda herniasyon riski vardır. LP mannitol, steroid ile kafa içi basıncı düşürüldükten sonra yapılabilir.

2. Derin koma, progresif fokal nörolojik defisit, konvülziyonlar, pupil refleksi kaybı, anizokori varlığında

3. LP bölgesinde deri yumuşak doku veya epidural bölgede apse varlığı

4. Trombositopeni ($< 40.000 \text{ mm}^3$), antikoagülan kullanımı ve ileri derecede skolyoz rölatif kontraendikasyonlar olup LP geciktirilebilir.

5. Yenidoğan döneminde ileri derecede kardiyopulmoner bozukluk; boynun ve vücudun fleksiyona getirilmesi hipoksiye neden olabilir. Vital bulguları bozabilir. Bu durumlarda LP ertelenmelidir (Kanra ve ark, 2003; Altay, 2002; Tuzcu, 1992).

Her LP yapıldığında mutlaka önce BOS basıncı ölçülmeli, sonra hücre sayımı, biyokimyasal inceleme (BOS şeker ve protein) ve mikrobiyolojik incelemeler için örnekler alınmalıdır. Pürülan menenjitte BOS renginin bulanık olması, şekerin düşük olması ve parçalı nüveli lökositlerden zengin pleositoz olması temel bulgulardır (Wilson ve Sande, 2004; Şahin, 1997).

BOS normalde berrak görünümündedir. Mililitrede 200'den fazla lökosit, 400'den fazla eritrosit veya BOS protein miktarının fazla olması BOS'un bulanık görünümde olmasına yol açar (Uzun ve Ünal, 2002).

Normal BOS glukoz konsantrasyonu 45 mg/dl'den fazladır. BOS içindeki glukoz miktarının düşmesi "hipoglikorasi" olarak adlandırılır. Hipoglisemi varlığında BOS glukozu düşük, hiperglisemi olduğunda yüksek bulunacağından LP'den hemen önce kan alınarak BOS/serum glukoz oranı değerlendirilmelidir. Kan glukoz düzeyi normal (70-120 mg/dl) olduğunda normal BOS/serum glukoz oranı 0.6'dır. BOS/kan glukoz oranının 0.5'den küçük olması anormal kabul edilir. Pürülan menenjitlerde bu değer genellikle 0.3'den küçüktür. BOS protein düzeyinin 50 mg/dl üzerinde olması anormal kabul edilir. LP travmatik olduğunda BOS'taki her 1000 eritrosit için 1 mg/dl protein artışı olduğu göz önüne alınmalıdır. Çocuklarda BOS'ta 0-5/ml mononükleer hücre (lenfosit ve monosit) olabilir. Normalde BOS'ta polimorfonükleer lökosit (PMNL) yoktur. Pürülan menenjitli vakaların, %65-70'inde BOS'ta lökosit sayısı 1000/ml'den

fazladır ve PMNL hakimiyeti (total hücrenin %75-95'i PMNL'dir) vardır. Hastalığın erken döneminde lenfosit hakimiyeti görülebilir (Kanra ve ark, 2003; Goldacre, 1976). Tablo 3'te menenjit tiplerine göre BOS bulguları verildi (Altay, 2002).

Tablo 3. Menenjitli hastalarda BOS bulguları.

	Akut Pürülan Menenjit	Viral –Aseptik Menenjit	Tüberküloz Menenjit
Görünüm	Bulanık	Berrak, opakt	Berrak, opakt
Renk	Gri, yeşilimsi	Renksiz	Ksantokromik
Lökosit sayısı	> 1000/mm³	< 1000/mm³	< 1000/mm³
Lökosit tipi	PMNL	Lenfosit	Lenfosit
Protein	100-400 mg/dl	45-100 mg/dl	100-500 mg/dl
Glukoz	<40 mg/dl	Normal	< 40mg/dl

Akut pürülan menenjitli bir hastada ilk 12 saat zarfında BOS bulanık olmayabilir. Tüberküloz menenjitli hastaların BOS'larını da her zaman ksantokromik renkte görmek mümkün olmayabilir. Bazı aseptik viral menenjitli hastaların BOS'unda ilk etapta PMNL'lerin çoğunlukta olduğu görülebilir. Aksine listeria, brusellaya bağlı akut bakteriyel menenjitlerinde BOS'ta lenfositler PMNL'lerden fazladır, görünüm bulanık değildir. Glukoz konsantrasyonu normal kalabilir (Şahin, 1997).

BOS alındıktan sonra ilk yapılması gereken işlemlerden biri de 1 ml BOS'un santrifüje edilerek tüpün dipinden yayma yapıp, gram boyası ile boyanmasıdır. BOS'ta bakteri görünme oranı bakteri sayısına bağlıdır. Pnömonokoksik menenjit olgularının yaklaşık %90'ında, H. İnfluenzae menenjitlerinin %86'sında, meningokoksik menenjitlerin %75'inde Gram-negatif basil olgularının %50'sinde ve Listeria menenjitinin %30'unda gram boyamada mikroorganizma saptanabilir. Bakteriyel menenjit vakaların %80'inde BOS kültüründe üreme olur. Antimikrobiyal tedavi başlanmışsa kültürün duyarlılığı azalır (Tülek ve Fışkın-Taşdelen, 2008).

Akut pürülan menenjitli hastalarda tüm infeksiyonlarda olduğu gibi tam kan, idrar, dışkı ve balgam incelemeleri indirekt olarak tanıya yardımcı olur. Pürülan menenjitte genellikle lökositoz ve sola kayma vardır. Hastalığın ilk 48 saati içinde lökositoz görülmeyebilir. Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı olan hastalarda hiponatremi, serum ozmolaritesinde azalma, idrarla sodyum kaybında artma ve yüksek idrar ozmolaritesi görülür (Goldacre, 1976; Yılmaz ve Arıbaş, 2001).

BOS'ta yapılan özel tetkikler Counter immunelektroforez ve latex partikül aglütinasyon testi ile kapsüler polisakkarit antijenlerinin aranması, BOS'ta akut faz reaktanlarının, LDH ve laktik asit düzeylerinin saptanması olarak sayılabilir. Bir diğer özel tetkik polymerase chain reaction (PCR)'dır. PCR özellikle kültür negatif bakteriyel menenjitlerde etkenin tespiti için kullanılabilir (Güvenir, 1990; Bonsu ve Harper, 2001).

2.2.7. TEDAVİ

Akut pürülan menenjit tanısı konulan hastalarda tedaviye erken başlanması başarı oranını arttırmaktadır. Bakteriyel menenjit hızlı seyir gösterdiği için yüksek bir ölüm oranına sahiptir. LP'den sonra klinik tablo dikkate alınarak ve BOS lökosit sayımını yapıldıktan sonra, hastanın yaşı da göz önünde bulundurularak en olası enfeksiyöz etkene karşı ampirik antimikrobiyal tedaviye başlanmalıdır (Kurt, 1996).

Akut pürülan menenjit tedavisinde antibiyotikler intravenöz yoldan uygulanmalı, bakterisidal antibiyotikler tercih edilmelidir. Altta yatan hastalığı, immun yetersizliği olanlarda, travmatik ve postoperatif gelişen menenjitlerde ampirik tedavide daha geniş antibakteriyel spektrum sağlayacak antibiyotik kombinasyonu düşünülmelidir ve BOS'a iyi geçtiği bilinen antibiyotikler tercih edilmelidir. İyi bir menenjit tedavisi için kullanılan antibiyotiğin, etken patojen için saptanan minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerinin 10-20 kat konsantrasyonu BOS'ta elde edilebilmelidir. Genel olarak kabul görmüş tedavi sürelerinden önce tedavi kesilmemelidir (Altunay ve ark, 2001; Tunkel ve Scheld 2005; Tülek ve Fışkın-Taşdelen, 2008).

LP yapıp BOS metilen mavisi ve gram boyası ile boyandıktan sonra mikroskopta görülen bakteriye göre antibiyotik seçimi:

Gram boyamada Gram-pozitif diplokok görülmesi *S. Pneumoniae* düşündürmelidir. Başlangıç tedavisi seftriakson veya sefotaksim olmalıdır. Pnömonokok direnci yüksek olan bölgelerde vankomisin eklenir. Gram-negatif diplokoklarda meningokoklar düşünülmeli ve seftriakson veya sefotaksim kullanılmalıdır. Gram-pozitif basil yada kokobasil görünümünde *Listeria* enfeksiyonu düşünülerek ampisilin + gentamisin tercih edilir. Gram-negatif basil görülünce *Pseudomonas*'da göz önüne alınarak seftazidim veya sefepim + gentamisin kullanılır. Kültür sonuçlarına göre gerekirse modifikasyon yapılır (Gilbert, 2006; Tülek ve Fışkın-Taşdelen, 2008).

BOS kültüründe üreyen bakteriye göre antibiyotik seçim ilkeleri şöyledir:

I- *H. influenzae*: Seftriakson veya sefotaksim (Ampisilin+kloramfenikol uzun yıllar kullanılmıştır, ancak seftriakson veya sefotaksim BOS'u çabuk steril hale getirir ve işitme kaybını daha aza indirir).

II- *N. meningitidis*: Seçilecek antimikrobiyal ajanlar yıllar içinde değişebilse de günümüzdeki ilk seçenekler penisilin G veya ampisilindir. Penisilin MİK değeri 0,1-1,0 µg/ml arasında ise üçüncü kuşak sefalosporinlerle (sefotaksim veya seftriakson) tedavi edilebilirler.

III- *S. pneumoniae*: Penisilin duyarlı suşları (MİK: ≤0.1 µg/ml) penisilin G veya ampisilinle tedavi edilir. Diğer seçenekler; üçüncü kuşak sefalosporin (seftriakson veya sefotaksim) veya kloramfenikoldür. Penisiline drençli fakat üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlı *S. pneumoniae* suşları (MİK: 0,1-1,0 µg/ml), üçüncü kuşak sefalosporinle tedavi edilmelidir, alternatif tedavi sefepim veya meropenemdir. Penisilin MİK değeri ≥2 µg/ml olanların tedavisinde vankomisin + üçüncü kuşak sefalosporin (seftriakson veya sefotaksim) kullanılır. Vankomisin tek başına kullanılmamalıdır. Hatta dirençli suşlarda bile üçüncü kuşak sefalosporinle kombine önerilmektedir. Eğer seftriakson direnci (MİK: ≥1 µg/ml) var ise vankomisin + üçüncü kuşak sefalosporin verilir, eğer seftriakson MİK değeri ≥2 µg/ml ise bu kombinasyona rifampin eklenebilir.

IV- *L. monocytogenes*: Ampisilin+gentamisin. Diğer seçenekler trimetoprim-sulfametoksazol veya meropenemdir.

V- B grubu streptokok: Ampisilin+gentamisin. Alternatif tedavi üçüncü kuşak sefalosporinlerdir.

VI- *Enterobacteriaceae*: Seftriakson veya sefotaksim (alternatif: sefepim, meropenem).

VII- *Staphylococcus aureus*: Metisiline duyarlı suşlar nafsilin veya oksasilin ile tedavi edilir. Metisiline drençli ise vankomisin ile tedavi edilir, bu durumda rifampin eklenmesi düşünülmelidir. Tedaviye yanıt alınamıyorsa eklenir. Alternatif tedaviler trimetoprim-sulfametoksazol veya linezolidir.

VIII- *Pseudomonas aeruginosa*: Standart tedavi seftazidim veya sefepimdir. Alternatif tedavi meropenem, aztreonam veya siprofloksasin olup tedaviye aminoglikozit eklenmesi düşünülmelidir. Tedavi duyarlılık testlerine göre yönlendirilmelidir.

IX- *Staphylococcus epidermidis*: Vankomisin ile tedavi edilir. Rifampin eklenmesi düşünülmelidir. Alternatif tedavi linezolidir.

X- *Troponema pallidum*: Penisilin G, seftriakson.

XI- *Leptospira spp.*: Penisilin G (alternatif doksisiklin).

XII- *Borrelia burgdorferi*: Üçüncü kuşak sefalosporin, alternatif olarak penisilin G veya doksisiklin.

XIII- *Bacillus anthracis*: Penisilin G. Alternatif tedavide kloramfenikol, siprofloksasin, vankomisin, doksisiklin kullanılabilir (Gilbert, 2006; Tülek ve Fışkın-Taşdelen, 2008; Wilson ve Sande, 2004; Tunkel ve Scheld, 2005).

Meningokok menenjitinde 7 günlük tedavi yeterlidir. *H. influenzae type b* menenjiti için 7-10 günlük tedavi güvenli ve etkilidir. Enterik Gram-negatif basillerin neden olduğu menenjitli erişkinlerde tedavi, relapsları en aza indirmek için 3 hafta sürdürülmelidir. *S. pneumoniae*'nin neden olduğu menenjitin tedavisi için 10 ile 14 gün, *S. agalactiae* için 14 ile 21 gün ve *L. monocytogenes* için en az 21 gün tedavi süresi tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte tedavi süresi etkene, antibakteriyel verildikten sonra etkenin izolasyon süresine, duyarlılık ve klinik yanıtı ve konakçı faktörlerine bağlı olarak belirlenir (Tülek ve Fışkın-Taşdelen, 2008).

2.2.8. YARDIMCI TEDAVİ

1- Antiinflamatuvar Tedavi:

Pürülan menenjitli erişkin hastalarda, yardımcı deksametazon tedavisi son yıllara kadar rutin öneriler arasında yer almamıştır. Erişkinlerde son zamanlarda yapılan çalışmalar ve meta analizler sonucunda antibiyotiğin ilk dozundan hemen önce ya da beraber verilen deksametazonun klinik seyire olumlu etkisi olduğu, nörolojik sekeli azalttığı ve bu etkinin pnömokoksik menenjitte daha belirgin olduğu gösterilmiştir (Tülek ve Fışkın-Taşdelen, 2008). Erişkinlerde toplum kökenli menenjitlerde etkenin ne olabileceğini göz önüne almadan deksametazonun ilk antibiyotik dozuyla beraber ya da hemen öncesinde (10-20 dakika önce) verilmesi rutin önerilmektedir. Deksametazon dozu her 6 saatte bir 0.15 mg/kg (10 mg) olarak 2-4 gündür. BOS kültürlerinde patojen bakterinin üretilmediği ya da *L. monocytogenes*, *E. coli*, *S. aureus*, B gurubu streptokok gibi steroid tedavisinin etkisinin bilinmediği bakteriler ürettiğinde tedavinin 2 günde kesilmesi önerilmektedir. Geç dönemde hastaneye başvuran daha önce antibiyotik başlanmış kişilerde sonucu etkilemediği için önerilmez. Steroid kullanılmasıyla KBB'nin geçirgenliğinin azalacağı ve antibiyotiklerin BOS'a geçişinin azalacağı endişesi vardır. Vankomisin ile tedavi edilen pnömokokal menenjitli

hastalarda deksametazon BOS'a vankomisinin geçişini çok önemli oranda azalttığı için özellikle çok dikkatli olunmalıdır. Bunun ötesinde, bir tavşan modelinde, vankomisinin BOS'a penetrasyonunun birlikte verilen deksametazon tedavisi ile azaldığı ve BOS sterilizasyonunun geciktiği gösterilmiştir. Bundan dolayı, yüksek düzeyde penisilin-dirençli *S. pneumoniae*'nin prevalan olduğu ve ampirik vankomisin kullanılan yerlerde, steroid tedavisi zararlı olabilir. Kültür ve duyarlılık sonuçları çıkıncaya kadar rifampinin ampirik tedaviye eklenmesi önerilir (Tülek ve Fışkın-Taşdelen, 2008; Prober, 1995; Vatansever-Taneri, 2006).

2- Kafa içi basıncının düşürülmesi: Kafa içi basıncının düşürülmesi için birçok yöntem vardır; başın yatak seviyesinden 30 derece yukarı kaldırılarak serebral perfüzyonun minimal yetmezliği ile venöz drenajın en fazlaya çıkarılması, beyin dokusundaki sıvıyı intravasküler kompartmana göndermek için hiperozmolar ajanların kullanımı (örneğin, mannitol gibi) ve kortikosteroidlerin kullanımı gibi birçok metod vardır.

3- Cerrahi Tedavi: Kafa kaidesi kırığı ile BOS kaçağı olan hastalarda kalıcı dural yıkıma eşlik eden tekrarlayan bakteriyel menenjit epizodları olabilir. Çoğu kendiliğinden kesilse bile kaçağın haftalarca sürdüğü, gecikmeyle ve tekrarlayan enfeksiyonla başvuran hastalarda cerrahi endikasyonu vardır. Hastaların akut olarak kaçaklarının tamir edilmesi ile kendiliğinden yedi gün içinde durması karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olmadığından dolayı kaçağın akut dönemde (<7 gün) cerrahiye gitmesi endike değildir. İnfecte BOS şanti varsa, antimikrobiyal tedavinin başlangıcında tüm komponentleriyle birlikte çıkarılmalı ve ventriküli temizlemek için eksternal ventrikülostomi yerleştirilerek BOS parametreleri takip edilmelidir (Vatansever-Taneri, 2006).

2.2.9. KOMPLİKASYONLAR:

Akut pürülan menenjitlerde komplikasyon olarak, subdural ampiyem, vasküler komplikasyonlar (septik veya aseptik arteriyol ve venöz tromboz, intrakraniyel sinüs trombozları), kraniyel sinir paralizileri, işitme kaybı, görme kaybı, zeka geriliği, antidiüretik hormon salınımında artış, diabetes insipidus görülebilir (Tunkel ve Scheld, 2005; Karakartal, 2002).

2.2.10. PROGNOZ:

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

- 1- Hastanın bir günden fazla tedavisiz kalması,
- 2- Periferik kan lökosit sayısının düşük oluşu,
- 3- BOS'ta lökosit sayısı düşük olmasına rağmen kültüründe bakteri üremesi,
- 4- Hemoglobin konsantrasyonunun düşüklüğü,
- 5- BOS glukoz konsantrasyonunun düşük oluşu,
- 6- Kan kültüründe bakterinin üremesi,
- 7- BOS'un geç sterilizasyonu,
- 8- Hastanın ilk başvuruda şok veya koma halinde olması,
- 9- Vasküler komplikasyonlar, meningoensefalit,
- 10- Yaş (altı aydan küçük bebeklerde ve yaşlılarda prognoz daha kötüdür),
- 11- İmmün kompromize durumlar,
- 12- Etken mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık paterni,
- 13- Menenjitin SSS operasyonundan sonra gelişmiş olması,
- 14- LP sonrasında serebral herni gelişmesi (Tunkel ve Scheld, 2005; Karakartal, 2002; Van de Beek ve ark, 2004; Coşkun ve ark, 1997; Yamazhan ve ark, 2004).

2.2.11. PROFİLAKSİ:

1- Aşılama:

A) *Neisseria meningitidis*: Meningokokların A, C, Y ve W-135 serogruplarına karşı dörtlü polisakkarit aşısı iki yaş altı çocuklara yeterli koruma sağlamadığı için önerilmez.

Endikasyonları:

1. Epidemiyoloji söz konusu değilse:
 - a. Askeri birliklere,
 - b. İndeks vakayla yakın teması olanlara,
 - c. Aspleni veya kompleman yetersizliği durumlarında,
 - d. Epidemiyoloji bölgesine gidecekler (Hacca gidenler v.b.)
2. Epidemiyoloji varsa:

- a) Üç ayda 100000 kişide 10 vaka görülen yerde yaşayanlara,
- b) Bir iki hafta içinde vaka sayısının artması durumunda toplu yerdeki herkese,
- c) Kemoprofilaksi yapılmış olsa da indeks vaka ile teması olanlara aşı önerilir.

Aşıyla koruyucu antikor düzeyi 7-10 günde kazanılır. Her dört polisakkaritin antikor yanıtı seroguruba özgüdür, tekrarlayan C polisakkaritiyle aşılama immünolojik toleransa neden olabilir. Bebeklerde ve beş yaş altı çocuklarda tek doz aşı sonrası ilk 3 yılda antikor seviyesi azalır. Erişkinlerde de azalır ama on yıla dek antikor tespit edilebilir. Risk devam ediyorsa 3-5 yılda bir yeniden aşılama düşünülebilir. Serogrup A ve C aşısı epidemileri kontrol etmede %85-90 etkin görünmektedir.

B) *Streptococcus pneumoniae*: Mevcut 23 valan pnömokok aşısı bazı yüksek risk guruplarında bakteriyemi ve invaziv hastalığı engellemek için önerilir. Erişkinlerde invaziv hastalığı engellemede etkinliği %38-53 olarak bulunmuştur. Aşının pnömokok menenjitini engellemede etkinliği tam olarak gösterilmiş değildir. Aşının iki yaşından küçüklerde oluşturduğu immün yanıt yetersizdir. Son yıllarda konjuge pnömokok aşısı iki yaş altındaki çocuklarda önerilmektedir.

Endikasyonları:

1. İki yaş ve üstünde kronik solunum yolu ve kardiyovasküler hastalığı olanlar,
2. >65 yaşındakiler,
3. Bağışıklığı baskılanmış olanlar (HIV, hematolojik veya yaygın malignitesi olanlar, kronik renal yetmezliği olanlar gibi),
4. Asplenikler,
5. BOS rinoresi olanlar.

C) *Haemophilus influenzae*: Konjuge Hib aşısı doğumdan sonra bebeğe 2.,4.,6. ve 12. ya da 18. aylar arasında olmak üzere dört doz halinde uygulanır. Ülkemizde de rutin aşı takviminde yer almaktadır. Aşı sadece tip b enfeksiyonlarına karşı koruyucudur. Beş yaşından sonra rutin aşı önerilmez. Ancak orak hücreli anemi, IgG2 subgurup yetmezliği, malignite nedeniyle kemoterapi alımı, kemik iliği transplantasyonu yapılması, lösemi, HIV enfeksiyonu, aspleni gibi risk gurubu varsa beş yaş üzerinde de tek doz önerilir. İndeks olguyla temas sonrası aşı önerisi yoktur.

2. Kemoprofilaksi:

H. influenzae ve *N. meningitidis* menenjitlerinde indeks vakayla yakın teması olanlara antibiyotik profilaksisi uygulamak gerekir. *N. meningitidis* için tüm ev halkına, hastanın kreşteki veya okuldaki sıra arkadaşına profilaksi uygulamak gerekir. Ancak bu durumda tüm sınıfa veya askeri birliğe profilaksi uygulamaya gerek yoktur. Her iki mikroorganizmanın profilaksisi için rifampisin kullanılır. *N. meningitidis* profilaksisi için iki gün süreyle 600 miligram (mg) oral günde iki kez ikişer tablet, bir aydan büyük çocuklarda 10 mg/kg oral yoldan günde iki kez, bir aydan küçük çocuklarda ise 5 mg/kg şeklindedir. Salgınlarda rifampin kullanımı dirence yol açabilir, bu nedenle siprofloksasin veya seftriakson tercih edilmelidir. Gebelerde seftriakson tercih edilmelidir. Erişkinlerde siprofloksasin 500 mg tablet tek doz veya seftriakson 250 mg, çocuklarda 125 mg intramüsküler tek doz şeklinde de uygulanabilir. *H. influenzae* için eğer ev içinde dört yaştan küçük ve aşısız bir çocuk varsa tüm ev içi temaslılarına rifampin; 20 mg/kg/gün olarak, dört gün uygulanır. Kreşte iki yaşından küçüklerde aşı ve profilaksi düşünülebilir, iki yaş üstündekilere önerilmez. Yalnız aynı kreşten iki ay içinde iki vaka çıkarsa kreş çocuklarından aşılammamış olanlar ve kreş çalışanlarına profilaksi önerilir. Rifampin gebelikte önerilmez (Tülek ve Fışkın-Taşdelen, 2008; Tunkel ve Scheld, 2005; Karakartal, 2002; Alison ve Bartfield, 2000).

2.3. TÜBERKÜLOZ MENENJİT

Tüberküloz gerek dünyada ve gerekse Türkiye’de önemli bir sağlık problemi olmaya devam eden, bilinen en eski hastalıklardan biridir (Bilgiç, 1991). Tüberkülozun en ağır klinik formu, SSS tüberkülozudur. Tüberküloz menenjit olgularının çoğunluğunda etken *Mycobacterium tuberculosis*’dir. Bovin tipi tüberküloz basili çok az vakada etkindir. Atipik mikobakteriler de nadiren menenjit etkeni olabilirler. HIV ile infekte hastalarda en sık mikobakteriyel etken *M.avium kompleks*’tir.

Tüberküloz menenjitin görülme sıklığı toplumda tüberkülozun prevalansına paraleldir. Her yaşta görülebilir. Çocukluk çağında, özellikle ilk 5 yaşta sık görülür. Genellikle primer infeksiyonun komplikasyonu olarak gelişir. Erişkin yaş gurubunda ise, her yaşta görülmesine rağmen en fazla 25-45 yaş arasında görülmektedir. HIV ile infekte kişilerde tüberküloz önemli bir enfeksiyondur. HIV ile infekte tüberküloz

hastalarda, tüberküloz menenjit gelişme oranı, HIV ile enfekte olmayan tüberkülozlu hastalara göre daha yüksektir (Karakartal, 2002; Marra, 2004; Thwaites ve ark, 2002; Thwaites ve Tran, 2005).

2.3.1. PATOGENEZ VE PATOLOJİ

Tüberküloz menenjit primer infeksiyonun erken veya geç komplikasyonu olarak gelişir. Kronik tüberküloz seyri esnasında veya tedavi edilmeyen hastalarda terminal komplikasyon olarak da gelişebilir. Her iki durumda da infeksiyon SSS'ne dolaşım yoluyla ulaşır.

Beslenme bozukluğu, alkolizm, diyabet ve hücrel immüitenin baskılanması tüberküloz insidansını arttırmaktadır. Bu faktörlerin tüberküloz menenjit gelişmesindeki rolü tam açık değildir. HIV ile enfekte hastalarda ekstrapulmoner tüberküloz görülme sıklığında artış gözlenmektedir. Tüberküloz menenjitte lezyon daha çok beynin bazal yüzündeki meninksleri tutar, konveks kısmı pek etkilemez. Kalın bir eksuda interpedinküler ve pontin sisternaları doldurur. Bu, lateral sulkuslara ve sisterna ambiens, arkada sisterna magna ve önde de kiazmatik sisternaya kadar uzanır. Bazal kısımda kafa çiftleri ve büyük damarlar, ventriküllerde koroid pleksuslar eksuda ile kaplanır. Mikroskopik olarak, eksuda kazeifikasyon odakları ile lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin bir özellik gösterir. Vaskülit, tüberküloz menenjitin önemli karakteridir. Bazal damarlar, hem arterler hem de venler tutulur. Lokal ven ve arteriyel vaskülitler anevrizmalara, trombozis ve fokal hemorajik infarktlara yol açabilir. Eksuda ile kaplı alanların altında beyin dokusunda da iltihabi değişiklik gözlenir; ödem, perivasküler infiltrasyon ve mikroglial reaksiyon. Vaskülitte bağlı iskemik değişikliklerden infarktüse kadar giden beyin dokusu patolojisi gözlenir. Hemen hemen bütün tüberküloz menenjit vakalarında az da olsa hidrosefali gözlenir. Eksudaya bağlı BOS dolaşımı bozulur. Hastalığın geç döneminde ise araknoid yapışıklığa bağlı hidrosefali gelişir. (Doğanay, 2002; Dastur ve ark, 1995; Leonard ve Des Prez, 1990).

2.3.2. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Tüberküloz menenjit yetişkinlerde genellikle sinsi bir şekilde başlar. Hastaların çoğunda semptomlar 2-3 haftadan beridir mevcuttur. Bazen hastalığın başlangıcı 2-3

güne kadar inebileceği gibi, 6-9 aya kadar da uzayabilir. Başlangıç semptomları nonspesifiktir; halsizlik, depresyon, konfüzyon, kişilik ve davranış değişiklikleri görülebilir. Meninks irritasyon belirtilerinin başlaması ile baş ağrısı ve kusma hastanın en önemli şikayetlerindendir. Hastalarda daha sonra ağır bilinç bozuklukları, stupor ve hastalığın ilerlemesi ile koma oluşur. Tüberküloz menenjit, yetişkin hastalarda pürülan menenjitlerdeki gibi hızla gelişen akut menenjit tablosu şeklinde de görülebilir (Karakartal, 2002).

Tüberküloz menenjitte klinik tablodan sorumlu faktörler; **(a)** yoğun baziler eksudasyon (kraniyal sinir tutulumu, hidrosefali); **(b)** vaskülit ve vasküler tıkanma (fokal nörolojik defisitler) (Dastur ve ark, 1995); **(c)** serebral ödem (bilinç değişiklikleri, epileptik nöbet, artmış kafa içi basıncı); **(d)** yer kaplayıcı lezyon olarak etki eden tüberkülozların varlığı (Leonard ve Des Prez, 1990).

Klinik özellikleri sistematize etmek amacıyla 1947'de British Medical Council hastalığı evrelendirmiştir (Doğanay, 2002; Thwaites ve Tran, 2005):

Evre I: Bilinç açık, nonspesifik belirti ve bulgular mevcut, nörolojik semptom yok.

Evre II: Meninks irritasyon belirtileri, hafif şuur değişikliği, minör nörolojik defisit var.

Evre III: Ciddi şuur değişiklikleri, stupor veya koma, konvülsiyon, belirgin parezi ve istemsiz hareketler vardır.

Hastaların % 20-30'unda kraniyal sinir paralizileri vardır. Kraniyal sinir felçleri arasında en sık 6. kafa çifti (Nervus abducens) paralizisi daha az sıklıkla 4., 3., 7., 8. ve 2. kafa çiftleri paralizisine rastlanır. Kafa çifti tutulumu baziler menenjiti destekleyen en önemli bulgudur. Paraliziler tek taraflı veya çift taraflı olabilir (Abigail, 2004; Doğanay, 2002; Salman, 1989).

Tüberküloz menenjitte en sık görülen nörolojik defisit hemiparezi ve hemiplejidir. Kuadripleji ve monopleji ilerlemiş olgularda görülür. Parapleji oldukça nadirdir. Tüberküloz menenjitte, inflamasyonun spinal meninkslere yayılması ile radikülomiyelopati gelişir. Eksuda spinal blok, ilerleyen parapleji veya kuadriplejiye yol açar. Bazen de infeksiyon spinal bölgeden başlar. Spinal kord etrafındaki eksuda tam veya kısmi blok yapar. Erken dönemde hastada paralizi gelişir. Bunu baş ağrısı, konfüzyon, ense sertliği ve meninks irritasyon belirtileri izler. Bu klinik tablo oldukça nadirdir. HIV ile enfekte hastalarda gelişen tüberküloz menenjitte klinik tablo önemli bir farklılık göstermez (Abigail, 2004; Büke ve ark, 2000; Donald ve ark, 2005).

2.3.3. TANI VE AYIRICI TANI

Tüberküloz menenjitinde kesin tanı koymak zordur. Rutin laboratuvar testleri çok yardımcı olmaz. Hafif anemi ve çoğunlukla normal lökosit sayısı gözlenir. Sedimentasyon hızı genellikle yüksektir. Uygunsuz antidiüretik hormon salınımına bağlı hiponatremi ve hipokloremi görülebilir. PPD deri testi vakaların çoğunda negatiftir. Akciğer grafisinde, erişkinlerde %25-30 oranında yeni veya eski akciğer tüberkülozuna ait bulgular saptanır.

Tüberküloz menenjitinde BOS incelemesi tanı için büyük önem taşır. BOS basıncı artar. Görünüm renksiz veya ksantokromik olabilir. Hücre sayısında orta derecede artış olur. Genellikle hücre sayısı 500/mm³ altındadır. Nadiren 1200/mm³ üstüne çıkabilir. Hücrelerin çoğunluğunu lenfositler oluşturur. Erken dönemde polimorfonükleer lökositler hakim olabilir, ancak tekrar edilen ponksiyonlarda lenfositlerin arttığı gözlenir. BOS'ta protein seviyesi yüksek, genellikle 100-500 mg/dl arasındadır. BOS oda ısısında bekletildiğinde fibrin ağı oluşumu gözlenir. Glukoz seviyesi düşer, genellikle 40 mg/dl altındadır. BOS sedimentinde aside dirençli bakteri (ARB) gösterilmesi erken tanı için çok önemlidir. BOS sedimentinin Ziehl-Neelson metoduyla boyanan preparatlarında ARB pozitifliği %10-40 arasında değişir. Üst üste dört ayrı BOS örneğinin incelenmesi ile ARB pozitifliği oranı %90'a çıkmaktadır. BOS sedimentinin auramin-rodamin fluokrom boyası ile boyanarak incelenmesi, ARB pozitiflik oranını arttırmaktadır. Tüberküloz menenjitin kesin tanısı BOS kültüründeki tüberküloz basilinin üretilmesi ile konur. Ancak erken tanıda yardımcı değildir. Otomatize sistemlerle yapılan kültürlerde, bakterinin üremesi 1-2 haftaya kadar inmektedir (Tunkel ve Scheld, 2005; Marra, 2004; Thwaites ve ark, 2002; Thwaites ve Tran, 2005; Büke ve ark, 2000).

Tüberküloz menenjitin erken tanısında BOS'ta adenoazin deaminaz aktivitesinin yükselmesinin gösterilmesi, latex aglütinasyonu veya ELISA yöntemi ile BOS'ta mikobakteriyel antijenlerin gösterilmesi erken tanıda yardımcıdır. BOS'ta Gen-Probe teknolojisi ve PCR yöntemleri ile *M. tuberculosis* DNA'sı aranması erken tanı yöntemleri arasında rutin kullanıma girme aşamasındadır (Erol ve ark, 1998). Moleküler teknikler; mikobakterilere ait DNA dizisinin çoğaltılarak saptanması mümkündür. Bu amaçla en sık PCR kullanılır. Tüberküloz menenjitinde PCR, sensitivitesi % 56 ve spesifitesi % 98 olarak bildirilir (Pai ve ark, 2003). ADA pürin metabolizmasında rol

alan bir enzimdir. ADA aktivitesindeki artış, tüberküloz menenjit virale ve diğerk bakteriyel menenjitlerden ayırmada yardımcı olur (Piras ve Gakis, 1973).

Radyodiagnostik görüntüleme yöntemleriyle (BT ve MR) tüberküloz oluşumu, hidroşefali gelişmesi, baziller araknoidit ve serebral enfarktüs görülebilir. MR görüntüleme yöntemi ile özellikle leptomeninks ve kranial sinirlerin tutulumu, arka çukur lezyonlarının, ufak granülomları ve tüberkülomları çevresindeki ödemi ya da tüberküloz infeksiyonuna bağlı infarktları göstermesi bakımından BT'den daha duyarlıdır (Jenkins ve ark, 1995).

Tüberküloz menenjitin ayırıcı tanısında; fungal menenjitler, iyi tedavi edilmemiş pürülan menenjitler, viral menenjit ve ansefalitler, beyin apsesi, nörosifiliz, listeria meningoansefaliti, nörobruselloz, nöroborelyoz, santral sinir sistemi sarkoidozu, lenfoma ve lösemik infiltrasyonlar düşünölmelidir (Doğanay, 2002).

2.3.4. PROGNOZ

Modern antitüberküloz ilaçlara rağmen, tüberküloz menenjitte ölüm ve kalıcı sekel oranı yüksektir. Değişik çalışmalarda çocuklarda ve erişkinlerde ölüm oranı %15-50 ve kalıcı sekel oranı %10-30 arasında bildirilmektedir. Bu nedenle bugünkü çalışmalar ölüm ve kalıcı sekel oranını azaltmaya yöneltmiştir. Ölüm oranı ve kalıcı sekellerin azaltılmasında, tedaviye erken başlanılmasının önemi ortaya konulmuştur. Hastalığın üçüncü klinik evresinde, ölüm ve sekel oranı yüksektir. Bir ve ikinci evrede ise ölüm sekel oranı daha azdır. Tedaviye başlamadan önce komada olan hastalarda ölüm oranı %50-70 arasındadır. Tedavide gecikme olan hastalarda nörolojik sekel oranı daha yüksektir. Prognozu kötü yönde etkileyen diğerk faktörler ise; ileri yaş, beslenme bozukluğu, miliyer tüberkülozla beraber menenjit bulunması, bir alt hastalığın olması, hidroşefali, kafa içi basıncının artmasına ait belirtiler, BOS'ta düşük glukoz ve yüksek protein (300 mg/dl üstünde) seviyesi bulunmasıdır.

HIV ile infekte hastalarda, semptomların iki haftadan daha uzun olması, CD4+ sayısının 200/mm³ az olması yaşam süresini kısaltmaktadır. Tedavi edilen hastalarda, HIV ile infekte ve infekte olmayan tüberküloz menenjitlerde ölüm oranı açısından fark yoktur (Berenguer ve ark, 1992).

Tüberküloz menenjitli hastalarda, tedavi tamamlandıktan sonra değişik kalıcı sekeller kalabilir. En sık görme bozukluğu ve işitme kaybıdır. Daha az sıklıkla motor defisit (hemipleji, parapleji) görülür (Doğanay, 2002).

2.3.5. TEDAVİ

Klinik ve laboratuvar bulguları tüberküloz menenjitli destekleyen hastalarda kültür sonuçları geç çıktığından ampirik tedavi hemen başlanmalıdır. Tüberküloz menenjit tedavisi BOS'a geçen antitüberküloz ilaçlar ile yapılır.

Antitüberküloz ilaçların BOS'a geçişi

İzoniazid, meninkslerde inflamasyon olsun veya olmasın kolayca BOS'a geçer. BOS konsantrasyonu serum değerinin %20-90'ına ulaşır. Bu değer duyarlı suşların MİK değerinin üstündedir. Rifampisin meningeal inflamasyon yokluğunda BOS'a geçişi zayıftır. Tüberküloz menenjitli hastalarda serum seviyesinin %10-20 konsantrasyonuna ulaşır. Ethambutolün normal bireylerde BOS'a geçişi az veya yoktur. Menenjitli hastalarda serum seviyesinin %10-50 konsantrasyonuna ulaşır. Streptomisin ise menigeal inflamasyon yokluğunda BOS'a geçişi çok az veya yoktur. Menenjitli hastalarda BOS'a serum konsantrasyonunun %20'si seviyesinde ulaşır. Etionamid ve sikloserin normal meninksli ve tüberküloz menenjitli hastalarda, BOS'a serum seviyesine yakın konsantrasyonda geçer. Pirazinamid de normal ve tüberküloz menenjitli hastalarda BOS'ta serum konsantrasyonuna yakın bir konsantrasyona ulaşır (Doğanay , 2002).

Birinci seçenek ilaçlar grubu: İzoniazid (INH), rifampisin (R), pirazinamid (Z), streptomisin (S) ve etambutol (E). Etambutol dışındaki birinci seçenek ilaçlar bakterisidal etkiye sahiptir. Birinci seçenek ilaçlar daha az toksik ve kombine şekilde kullanıldıklarında oldukça etkilidirler.

İkinci seçenek ilaçlar grubu: Sikloserin, etionamid, tiasetazon, kanamisin, kapreomisin, paraaminosalisilik asit, amikasin, ofloksasin, siprofloksasin girmektedir. Bu gruptaki ilaçlar birinci seçenek ilaçlara göre daha az etkili, daha çok toksik ve daha az tolere edilebilen ilaçlardır. Hastanelerde deneyimli hekimlerce ve genellikle dirençli tüberküloza sahip hastalarda kullanılırlar (Öger, 1991; Kocabaş, 1996).

Tüberküloz menenjit tedavisinde kullanılan antitüberküloz ilaçlar ve önerilen en yüksek günlük dozları:

İsoniazid 5 mg/kg veya 300 mg/gün
Rifampisin 10 mg/kg veya 600 mg/gün
Pirazinamid 15-30 mg/kg veya 2 gr/gün
Ethambutol 15-25 mg/kg gün veya 1,5 gr/gün
Streptomisin 15 mg/kg veya 1 gr/gün

Birçok klinik çalışmaların ışığında, tüberküloz menenjitte bugün önerilen tedavi rejimleri;

İki ay süreyle 4'lü kombinasyon (izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve streptomisin veya ethambutol), bu süre sonunda pirazinamid, streptomisin veya ethambutolün kesilmesi, hastalarda alınan klinik cevaba göre izoniazid ve rifampisine 10 ay süreyle devam edilmesi önerilmektedir. İsoniazide bağlı periferik nöropati gelişmesini önlemek için tedaviye 25-50 mg/gün piridoksin ilave edilmelidir. Bu rejimlerde tedavi süresinin 18-24 aydan az olmamasını öneren çalışmalar da vardır (Doğanay, 2002; Vatansever-Taneri, 2006).

Antitüberküloz ilaçlara primer dirençliliğin az olduğu ülkelerde, izoniazid, rifampisin ve pirazinamid, ilki iki ay üçlü, daha sonra izoniazid ve rifampisin verilerek kısa süreli tedavi uygulanabilir. Ülkemizde primer dirençlilik nedeniyle bu rejime mutlaka streptomisin veya ethambutol ilave edilmelidir. Eğer basil izolasyonu yapılır ise duyarlılık durumuna göre tedavi rejimi yeniden gözden geçirilmelidir.

HIV ile enfekte hastaların tedavisinde de aynı rejimler başarı ile uygulanmaktadır. Dörtlü tedavide, başlangıçta streptomisin yerine gerekirse ethambutol verilebilir. Rifabutin, *Mycobacterium avium complex* profilaksisi için kullanılan bir ilaçtır. *M. tuberculosis*'e de etkilidir. Rifabutinin önemli bir avantajı rifampine göre sitokrom p450 sistemini daha az indüklemesidir. Bu özellik, HIV ile enfekte kişilerin tüberküloz tedavisinde önemlidir. Rifampisine dirençli tüberküloz olgularında rifabutin kullanılacaksa duyarlılık test sonucuna göre kullanılmalıdır. HIV ile enfekte hastalarda tedavi süresi tamamlandıktan sonra izoniazid profilaksisinin hayat boyu verilmesi önerilmektedir (Doğanay, 2002; Thwaites ve Tran, 2005; Sarıbaş, 2006).

Steroid tedavisinin, şuur değişikliği, fokal nörolojik bozukluklar, BOS basıncının 300 mmH₂O basıncının üstünde olması, spinal blok durumlarında verilmesi

önerilmektedir. Başlangıçta, erişkinler için 60 mg/gün dozda verilen prednizolon tedavisinin hastanın semptomlarının düzelme durumlarına göre 1-2 hafta sonra tedricen azaltılarak 4-6 hafta süreyle uygulanması önerilmektedir (Doğanay, 2002; Zugar ve Lowi, 1997; Leonard ve Des Prez, 1990).

Tüberküloz menenjitli hastalarda uygun tedaviye rağmen 1-2 hafta içinde klinik durumda iyiye gidiş gözlenmez veya tedaviye iyi yanıt alınmış hastalarda takip altında şuur değişikliği gözlenir ise hidrosefali akla gelmelidir. Teşhis, BT veya radionükleid sisternografi ile doğrulanmalıdır. Hidrosefali gelişen hastalarda ventrikül basıncını azaltmaya yönelik cerrahi tedavi uygulanabilir (Doğanay, 2002; Donald ve ark, 2005).

2.4. ASEPTİK MENENJİTLER

Aseptik menenjit sendromu enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz nedenlerden dolayı meydana gelen, lenfositik pleositozla karakterize, rutin BOS boyamaları ve kültürleri ile bir neden bulunamayan menenjitlere verilen addır (Sawyer ve Rotbart, 2004; Tunkel ve Scheld, 2005).

Virüsler aseptik menenjit sendromunun en sık nedenidirler. Sıklıkla aseptik menenjit sendromuna neden olan virüsler şunlardır:

a) Enterovirüsler: Viral menenjitin en sık nedenidirler ve sorumlu patojen bulunabilen viral menenjitlerin %85-95'inden sorumludurlar. Enterovirüslerden azalan sıklıkla Echovirus 18 ve 16, Coxsackievirus B1 ve B3, Enterovirüs 71, Coxsackievirus B4 ve Echovirus 25 menenjite neden olurlar. Enterovirüs enfeksiyonu açısından en duyarlı yaş grubu, önceden karşılaşmamaya bağlı bağışıklık olmaması nedeniyle, süt çocukları ve küçük çocuklardır (Baum ve Koll, 2004; Sawyer, 1999; Tunkel ve Scheld, 2005).

b) Arbovirüsler: Vektör aracılığıyla oluşan aseptik menenjitin en sık nedeni St. Louis ensefalit virüsüdür. Arbovirüslerin yol açtığı menenjit vakaları genellikle Kuzey Amerika'da görülür (Tunkel ve Scheld, 2005; Baum ve Koll, 2004).

c) Kabakulak virüsü: Kabakulak, aşısız bir toplumda, aseptik menenjit ve ensefalitin önde gelen nedenlerindendir. Kabakulak vakalarının %10-30'unda semptomatik aseptik menenjit görülür. Kabakulak hastalığının en sık nörolojik tutulumu menenjittir. Kabakulak menenjiti vakalarının %40-50'sinde parotis bezi inflamasyonu görülmemektedir. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan iki-beş kat daha fazladır. En sık 5-9 yaş arasındaki çocukları etkiler (Tunkel ve Scheld, 2005; Arısoy, 2002).

d) Herpesvirüsler: Herpes simplex virüsleri (HSV) tüm aseptik menenjit vakalarının %0,5-3'ünü oluşturur. HSV tip 2 genellikle menenjite neden olurken, HSV tip 1 virüsü ensefalite neden olur. Varisella zoster virüs (VZV) ensefalit yaparken, Human herpes virüs (HHV) 6 enfeksiyonunda (roseola infantum) menenjit ve ensefalit yapabilir. Sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein barr virüs (EBV) mononükleoz sendromu sırasında menenjite neden olabilir (Eisenstein ve ark, 2004; Kimberlin, 1998; Arısoy, 2002).

e) Human immunodeficiency virus (HIV): HIV enfeksiyonunda menenjit veya meningoensefalit gelişebilir. HIV meninksleri erken dönemde enfekte edebilir ve ilk enfeksiyon sonrasında SSS'nde kalıcı olabilir. HIV menenjiti primer enfeksiyonun bir parçası olabildiği gibi enfekte bireylerde sonradan da gelişebilir.

f) Diğer: Lenfositik koryomenenjit virüsü (LCV), adenovirüsler, influenza A ve B, parainfluenza virüsleri, rotavirüs, koronavirüs ve parvovirüs B19 enfeksiyonlarında menenjit olabilir (Romero ve Newland, 2003; Arısoy, 2002; Sawyer ve Rotbart, 2004).

2.4.1. PATOGENEZ VE PATOFİZYOLOJİ

Mukozal yüzeyler virüslerle kolonize olabilir. Ancak, konak virüs girişini önlemeyi amaçlayan birçok engelle sahiptir. Bunlar, solunum sisteminde ince bir mukus tabakası, mukosiliyer aktivite, alveolar makrofajlar, mide asiditesi, mide-barsak enzimleri, salgısal IgA olarak özetlenebilir. Konak savunma sisteminden kurtulan virüsler çoğalabilir ve yayılabilir. Virüsler önce ektranöral giriş yerinde çoğalır, daha sonra viremi yapar ve KBB engelini aşarak SSS'ne ulaşır (Tunkel ve Scheld, 2005; Sawyer ve Rotbart, 2004).

2.4.2. KLİNİK BULGULAR

Viral menenjitlerde klinik tablo, hastanın yaşına ve immünite durumuna bağlıdır. Bazen meningeal tutulum bulguları, bazen de diğer organ tutulumlarına ait bulgular ön planda olabilir.

Enterovirüslerin neden olduğu menenjitler yenidoğan dönemi hariç iyi seyirlidir. Başlangıç anidir ve hastaların %76-100'ünde ateş mevcuttur ve 5 gün sürer. Hastaların yarısından çoğunda ense sertliği görülür. Baş ağrısı hastaların genellikle tamamında

görülür ve buna fotofobi de eşlik edebilir. Ayrıca kusma, iştahsızlık, döküntü, ishal, öksürük, üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ve miyalji gibi nonspesifik semptomlar da görülebilir. Hastalık genellikle bir hafta kadar sürer ve çoğu hastanın şikayetleri lomber ponksiyondan sonra muhtemelen intrakranyal basınçta azalmaya bağlı olarak azalır. Humoral immünitelerinde sorun olan hastalarda enterovirüs enfeksiyonu kronik menenjitte veya meningoensefalite neden olabilir ve bu durumda mortalite yüksektir (Sawyer ve Rotbart, 2004).

Kabakulak menenjitinde semptomlar, parotitis varlığında, genellikle parotitisi izleyen beş gün içinde ortaya çıkar. En sık karşılaşılan bulgular ateş, kusma ve baş ağrısı üçlüsüdür. Ateş genellikle yüksektir ve 3-4 gün sürer. Ense sertliği, letarji ve karın ağrısı görülebilir. Meningeal bulgular çoğu hastada mevcuttur, ancak kortikal işlev bozukluğu beklenmez. Hastalık 7-10 gün sonunda tam klinik düzelme ile sonlanır.

HSV tip 2 menenjitinde genellikle ense sertliği, baş ağrısı ve ateş görülür. Hastaların yaklaşık %30'unda nörolojik sorunlar gelişebilir. Üriner retansiyon, dizestezi, paresteziler, nöralji, motor zayıflık, paraparezi, işitme bozukluğu ve konsantrasyon bozuklukları şeklinde olabilen bu sorunlar bütün hastalarda altı ay içinde gerileyebilir. HSV tip 1 virüsü ensefaliti, insanda fatal ensefalitin en sık nedenidir. Tedavisiz kalanlarda hastalık %70-80 fatal seyreder ve hayatta kalanlarda ciddi nörolojik sekel kalır. Asiklovirin uygun kullanımıyla mortalite %20 -30'lara düşmüştür.

Menenjitli hastalarda farenjit, lenfadenopati ve splenomegali varlığı EBV, yaygın vezikülopüstüler döküntü varlığı VZV infeksiyonlarını düşündürmelidir.

HIV ile infekte hastalarda, genellikle infeksiyöz mononükleoz benzeri akut bir infeksiyon tablosu eşliğinde aseptik menenjit görülebilir. Öte yandan, bazı hastalarda atipik bir aseptik menenjit tablosu gelişebilir. Bu hastalarda sıklıkla tekrarlayıcı, kronik, genellikle V, VII ve VIII. kranial sinir tutulumlarının yer aldığı bir menenjit ortaya çıkar. Baş ağrısı, ateş ve meningeal bulgular sık görülür. Hastalık ilerleyici olmaktan çok, tekrarlayıcı ve kendiliğinden düzelen bir seyir gösterir (Arısoy, 2002; Eisenstein ve ark, 2004; Sawyer ve Rotbart, 2004).

2.4.3. TANI

Kabakulak menenjitinde hemen daima BOS pleositozu vardır. Hücre sayısı genellikle 500/mm³'ten azdır ve %80'den fazlası lenfositir. BOS protein düzeyleri

hastaların yarısında normal sınırlardadır. BOS glukozu çoğunlukla normaldir. Akut ve konvalesan serum örneklerinde antikor titrelerinde dört katlık artış tanısai değeri taşıır. PCR tanıda kullanılabilir.

Enteroviral menenjitlerde hemen daima mononükleer pleositoz görülür. Hücre sayısı 100-1000/mm³tür. BOS glukozundaki düşme ve proteinindeki yükselme genellikle hafiftir. Enteroviral menenjitin özgül tanısı BOS'tan virüsün doku kültüründen izolasyonu ile konulur. Ayrıca enteroviral "reverse transcription-PCR" testi %94-100 özgül bulunmuştur.

HSV tip 2 menenjitli hastalarda hücre sayısının 500/mm³ün altında olduğu lenfositik bir menenjit ve normal bir BOS glukoz düzeyi görülür. Tanıda PCR yöntemi kullanılabilir. HIV ile infekte hastalarda akut retroviral hastalık sırasında, BOS hücre sayısının genellikle 200/mm³ün altında olduğu hafif bir lenfositik pleositoz görülür. Protein düzeyi hafif yükselmiştir. HIV RNA BOS'ta belirlenebilir (Tunkel ve Scheld, 2005; Sawyer ve Rotbart, 2004; Oktar-Arslan, 2006).

2.4.4. TEDAVİ

Günümüzde enterovirüsler, kabakulak virüsü, arbovirüsler ve lenfositik koryomenenjit virüsü için özgül antiviral kemoterapi yoktur. Tedavi destekleyicidir.

HSV tip 2 menenjitli hastalarda iyileşme genellikle tamdır ve nörolojik sekelsizdir. Antiviral tedavinin hafif menenjitin seyrine etkisi açık değildir. Genital HSV infeksiyonuna menenjit eşlik ediyorsa intravenöz asiklovir kullanılır (Sawyer, 1999; Tunkel ve Scheld, 2005). HIV infeksiyonlu olgularda spesifik antiretroviral tedavi düşünülmelidir.

2.4.5. ÖNLEME

Yaşamın ilk yılından sonra kabakulak aşısı uygulamasıyla bireylerin %97'sinden çoğunda koruyucu serum antikor düzeyleri gelişir. Kabakulak aşısının yaygın olarak uygulandığı ülkelerde kabakulak ve kabakulak meningoansefaliti sıklığı oldukça azalmıştır. Viral menenjitin önde gelen diğer etkenleri için özgül bir koruyucu önlem yoktur (Arısoy, 2002).

2.5. BRUSSELLA MENENJİTİ (NÖROBRUSELLOZ)

Bruselloz özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak görülen zoonotik bir enfeksiyondur. Hastalık başta retikülo-endoteliyal sistem olmak üzere iskelet-kas sistemi, gastro-intestinal, kardiyovasküler, lenforetiküler ve santral sinir sistemi olmak üzere pek çok sistemi tutabilir (Sözen, 1996).

Nörobruselloz, brusella bakterilerinin BOS'ta bulunması ile gelişen, brusellozun SSS komplikasyonudur. SSS tutulumu olguların %5'inden azında görülür ve sıklıkla akut veya kronik menenjit şeklindedir (Pedro-Pons ve ark, 1972).

2.5.1. PATOGENEZ

Brusella, intrasellüler yerleşim gösteren bir bakteridir. Fagositik hücrelerde uzun süre canlı kalabilirler. Girdiği yerde üreyen brusella bakterileri, lenf kanallarını izleyerek bölgesel lenf bezlerine gidip yerleşirler. Bölgesel lenf bezlerinden, ductus thoracicus yoluyla kana karışarak bakteriyemi meydana getirirler ve retiküloendotelyal sisteme tropizm göstererek organlara yayılırlar. Hematojen yayılımı, bakterilerin karaciğer, dalak, lenf nodları, kemik iliği, böbrekler gibi retiküloendotelyal sistem organlarına yerleşimi izler (Karsen, 2006).

Brusellozun SSS tutulumu patojenin hematojen yolla BOS'a direk invazyonu yoluyla oluşur. Brusellozda Standart Tüp Aglütinasyon (STA) testinin pozitif sonuç vermesini sağlayan antijen lipopolisakkarit (LPS) yapısındadır (Gotuzzo ve Celillo, 1992). LPS, cyclic β -1,2-glukan ile beraber enfeksiyon esnasında virülanstan sorumludur (Lopez-Goni ve Moriyon, 2005). LPS, non-endotoksik olup, mikrobial saldırılara karşı rezistanstan ve immün cevabın oluşmasından da sorumludur. LPS aynı zamanda klasik ve alternatif kompleman yolunu aktive eder (Lapaque ve ark, 2005).

Bazı araştırmacılar nörobrusellozun akut toksik yollarda oluşabileceğini ifade etmişler ve bu durumda pleositoz olmadığını, BOS protein ve glikozun da değişmediğini belirtmişlerdir. (Karsen, 2006; Karsen ve ark, 2007).

Bakterinin hücre içi yaşamını sürdürme yeteneğinin olması veya demiyelinizasyona yol açan immün mekanizmaların tetiklenmesi sonucunda kronik süreçlerin geliştiği düşünülmektedir (Akdeniz ve ark, 1998).

2.5.2. KLİNİK

Nörobruselloza bağlı olarak hastalarda konvülzyon, paralizi, ataksi, işitme bozukluğu, baş dönmesi, baş ağrısı, oryantasyon bozukluğu, kişilik değişiklikleri gibi semptom ve bulgular gelişebilir (Sözen, 1996; Kalkan ve ark, 2000). Nörobrusellozda semptom ve bulgular nonspesifik olduğundan tanısı zor olabilir. Kronik SSS enfeksiyonları ile ya da migren, konvülzyon, hemipleji, geçici parkinsonizm, tremor, genel rijidite, psikoz ve nöroz tabloları ile karışalabilir (Felek ve ark, 1993). Nörobruselloz, hastalığın başlangıcında görülebildiği gibi, hastalığın nekahat döneminde, hatta akut enfeksiyonun düzelmesinden aylar veya yıllar sonra da ortaya çıkabilir (Bucher ve ark, 1990). Nörobrusellozun klinik spektrumu çok heterojendir. SSS tutulumu mikroorganizmanın direkt invazyonu sonucu akut, kronik menenjit, meningoensefalit, meningomyelit, epidural apse, beyin apsesi, radikülit, kraniyal ya da periferik sinir tutulumu şeklinde olabilir (Duygu ve ark, 2009).

Akut toksik bulgular ani başlangıçlı baş ağrısı, boyun ağrısı, ateş ve ense sertliği ile karakterizedir. Klinik tabloya insomnia, depresyon gibi psikiyatrik bulgular kas güçsüzlüğü ve işitme bozuklukları eşlik edebilir. Meningoensefalitte papillit, papil ödemi, retrobulber nevrit, optik atrofi, III, IV, VI. kranial sinir paralizilerine bağlı oftalmopleji görülür. Nörobrusellada SSS tutulumuna bağlı gelişebilecek diğer bulgular; araknoidit, serebellar sendrom, posterior fossa tutulumu, nöropsikiyatrik sendromlar, rüptüre baziller anevrizma, hemiparkinsonizm, kore ve poliomyelittir. Motor bulgular değişen düzeylerde parezi ve yürüme bozukluğu şeklinde görülür. Duysal semptomlar ise parestezi ve yürüme apraksisi şeklindedir (Karsen, 2006; Duygu ve ark, 2009; Sözen, 1996; Akdeniz ve ark, 1998; Bozdemir, 2006).

Nörobrusellozun çoğu *B. melitensis*'e bağlı gelişir. Bu da *B. melitensis*'in menengial tropizminin fazla olduğunu göstermektedir. Nörobrusellozda meningomyelit gelişebilmektedir. Myelit gelişimi büyük olasılıkla inflamatuvar demiyelinize bir süreç olarak gelişmesine rağmen invaziv mikroorganizmanın direk etkisine bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Nörobrusellar miyelitte sfinkter disfonksiyonu da gelişebilmektedir. Posterior fossa tutulumunda ataksi ve kraniyal sinir felci gelişebilir. Ataksik sendrom, nörobrusellozun tek başına bulgusu olabildiği gibi, beyin sapı veya serebellum tutulumuyla ilişkili bir bulgu da olabilir. Nöropsikiyatrik sendromlar akut veya kronik

brusellozda görülebilir. Bu durum kronik vakaların %5'inde görülür. Nonspesifik depresyon, uyku ve konsantrasyon bozukluğu, yaygın olarak görülür (Karsen, 2006).

Brusella menenjitini diğer kronik menenjitlerden ayıran en önemli özellik prognozunun iyi olmasıdır. Mortalite düşüktür ve mortalite genellikle komplikasyonlar nedeniyle olmaktadır (Duygu ve ark, 2009; Buzgan ve ark, 2009).

2.5.3. NÖROBRUSELLOZ TANISI

Nörobrusellozda tanı; kliniği SSS brusellozu ile uyumlu hastada BOS'ta bakterinin üretilmesi, BOS'ta herhangi bir düzeyde *Brucella* spp. antikorlarının varlığı ve BOS bulguları ile konulur (Duygu ve ark, 2009; Thomas ve ark, 1993).

Nörobrusellozun anormal BOS bulguları, BOS proteininde yükselme, hipoglikorazi (BOS glikozunda düşme) ve lenfositler pleositozudur. Rose Bengal testi brusellozun hızlı tanısında kullanılmaktadır; ancak BOS'ta antikorlar düşük titrelerde olduğu için negatif olabilir. Özellikle BOS'ta brusella STA testi ve/veya Coombs'lu STA testi mutlaka yapılmalıdır. BOS'ta düşük titrelerde tek pozitif değer bile anlamlıdır. Nörobruselloz düşünülen olgularda seronegatif test sonuçları tek başına tanıyı dışlama kriteri olmamalıdır. Klinik olarak şüphelenilen olgularda, özellikle endemik bölgelerde kültür alınmalı ve aralıklı test tekrarı yapılmalıdır (Duygu ve ark, 2009; Sanchez-Sousa ve ark, 1990).

Sanchez-Sousa ve ark, İspanya'dan yaptıkları 6 nörobrusellozlu olgu sunumlarında 6 hastanın 5'inde BOS'ta brusella STA ve Coombs'lu STA testini pozitif olarak saptamışlar. Bir hastanın BOS'unda ise sadece Coombs'lu STA testi pozitif olarak saptanmıştır. Nörobruselloz tanısı konulmasında, Coombs'lu STA testi veya eşdeğer testlerin mutlaka yapılması önerilmektedirler (Sanchez-Sousa ve ark, 1990).

Brusella bakterisinin BOS'tan izolasyon oranı düşük olup hastaların %20'sinden azında BOS kültüründe üreme saptanabilir. Adenozin deaminaz enzimi spesifik olmamakla birlikte, nörobruselloz olgularında BOS'ta yüksek olarak saptanır. Bu enzim tüberküloz menenjit, lenfoma ve sarkoidozun nörolojik tutulumunda da yüksek olarak saptanabilir. (Gripshover ve Eliner, 2000; Kalkan ve ark, 2000).

PCR gibi nükleik asit amplifikasyon yöntemleride tanıda kullanılmakla birlikte maliyet etkin değildir (Duygu ve ark, 2009). Yapılan birçok çalışmada nörobruselloz

tanısında ELISA'nın Coombs'lu STA testine bir üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir (Akdeniz ve ark, 1998).

2.5.4. NÖROBRUSELLOZ TEDAVİSİ

Nörobrusellozun tedavisinde karşılaşılan zorluklar günümüzde de devam etmektedir. Mikroorganizmanın intrasellüler yerleşmesi ve verilecek antibiyotiklerin BOS'ta yeterli doza ulaşma gerekliliği bu zorluğun temelini oluşturmaktadır. Tedavide kullanılacak tedavi rejimleri ve süreleri konusunda görüş birliği yoktur (Duygu ve ark, 2009). Çoğu araştırmacı doksisisiklin içeren ikili, üçlü kombinasyonları cevaba göre uzun süre önermektedir. Doksisisiklin, diğer tetrasiklin grubu antibiyotiklere göre kan beyin bariyerini 5–10 kat daha fazla geçer. Trimetoprim-sülfametoksazol ve/veya rifampisin ile kombine edilerek kullanılabilir (Bucher ve ark, 1990; Tucker ve Ellner, 1991; Bouza ve ark, 1987). Rifampisinin BOS konsantrasyonunun iyi olması ve intrasellüler penetrasyonunun fazlalığı nedeniyle brusellar menenjit olgularında mutlaka olması gerektiği vurgulanmaktadır (Bouza ve ark, 1987). Üçüncü kuşak sefalosporinler BOS'ta yeterli konsantrasyona ulaşır ve *B. melitensis* klinik örnekleri üzerine iyi bir invitro aktiviteye sahiptir. Nörobrusellozun başlangıç tedavisinde seftriakson kullanımı önerilmektedir (Buzgan ve ark, 2009).

Nörobrusellozun tedavisinde tam bir fikir birliği olmasa da rifampisin ve doksisisiklin ile beraber trimetoprim-sülfametoksazol, seftriakson, streptomisin, gentamisin veya siprofloksasin antibiyotiklerinin ikili veya üçlü olarak 3-9 ay süre kullanılması önerilmektedir (Duygu ve ark, 2009). Nörobrusellozda tedavi süresinin hastanın kliniğine ve verdiği cevaba göre değişmekle beraber ortalama üç aydan az olmaması gerektiği konusunda görüş birliği vardır. Tedaviye cevabın geç olduğu kronik ve problemlili hastalarda ise süre altı aya kadar uzatılabilir (Mc Lean ve ark, 1992). Bouza ve ark. olgularında tedavi süresini 8,5 ay olarak belirtmişlerdir (Bouza ve ark, 1987). Hastalığın progresyonunun takibinde ve tedavi süresinin kararlaştırılmasında BOS antikor seviyesinin takibi önerilmemektedir. Çünkü klinik iyileşmeye rağmen uzun süre antikor varlığı devam edebilir. Antibiyotik tedavisinin başlarında Jarisch-Herxheimer reaksiyonu oluşabilir. Bu durumda klinik kötüleşir ve BOS hücre tipi lenfositlerden polimorfonükleer tipe doğru kayar.

2.5.5. PROGNOZ

Tedavi sonrası prognoz genel olarak iyidir. Nörolojik değişiklikler tedaviden sonra gerilemekle beraber minor motor, duysal ve mental sekeller sıklıkla bildirilmektedir. Kronik olgularda major sekel olarak genelde miyelopati rapor edilmektedir (Bucher ve ark, 1990; Bouza ve ark, 1987). Sekizinci kraniyal sinir tutulumu sonucu sensorio-nöral işitme kaybı da rapor edilmektedir (Kalkan ve ark, 2000).

2.6. ADENOSİN DEAMİNAZ (ADA)

Adenosin deaminaz (ADA), pürin nükleotidlerinin katabolizmasında rol oynayan, adenosin ve deoksiadenosini geri dönüşümsüz olarak inozin ve deoksiinozine dönüşümünü katalize eden bir enzimdir (Ateş ve ark, 2005; Hatipoğlu ve ark, 2003).

İnsanda ADA, farklı optimal pH, substrat spesifite paterni ve molekül ağırlıklarına sahip 3 izoenzimden oluşmuştur (Veena, 1996; Ungerer ve ark, 1992; Valdes ve ark, 1996). Bu izoenzimler, ADA-1, ADA1+CP ve ADA-2 olarak adlandırılmıştır. ADA-1'in monomerik bir protein olduğu ve 20 numaralı kromozom tarafından kontrol edildiği anlaşılmıştır. ADA-1+CP'nin bir bağlayıcı protein (CP:Compounding Protein) ile birleşen iki ADA-1 molekülünden oluştuğu, 2 ve 6 numaralı kromozomlarca kontrol edildiği düşünülmektedir. ADA-2 ise ayrı bir protein olup, hangi kromozom tarafından kontrol edildiği bilinmemektedir.

ADA aktivite düzeyi, elektroforetik ya da spektrofotometrik yöntemlerle saptanabilir. İzoenzim aktivitelerinin tayini için ise, ortama, sadece ADA-1'i inhibe eden, ADA-2'yi inhibe etmeyen E.H.N.A. [erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenine] ayırıcı eklenir. Yeniden ölçüm yapılarak yalnızca ADA-2 aktivitesi, bu aktivitenin total ADA aktivitesinden çıkarılmasıyla da ADA-1 aktivitesi elde edilir (Ungerer ve ark, 1992).

İnsan dokularının hemen hepsinde bulunan ADA'nın majör fizyolojik rolü lenf nodları, dalak ve timus gibi lenfoid sistemin farklılaşması ve olgunlaşması ile ilgilidir. Bu enzim, lenfositlerin, özellikle T-lenfositlerin farklılaşmasında ve proliferasyonunda önemli rol oynamaktadır. ADA aktivitesi lenfositlerin antijenik uyarıya cevap vermeleri sırasında artmaktadır. Özellikle T lenfositlerin çoğalması ile beraber ADA aktivitesinin

de artığı bilinmektedir. ADA aktivitesi lenfositik hücrelerde, eritrositlere kıyasla 10 kat daha fazla bulunmaktadır. T lenfosit ADA aktiviteleri B lenfositlere göre daha yüksektir (Ateş ve ark, 2005; Alataş ve ark, 2003; Örmən ve ark, 2005).

En yüksek total ADA aktivitesine lenfositler, özellikle aktive olmuş T lenfositler ve monositler sahiptir. ADA aktivitesi, T4 lenfositlerde, T8 lenfositlere oranla daha yüksek düzeyde bulunur. Aktivite düzeyi, lenfositlerin ve monosit-makrofaj sistemi hücrelerinin mitojenik cevabı sürecinde artar.

ADA ile T lenfositlerin olgunlaşması, çoğalması ve farklılaşması arasında köklü bir ilişki vardır. Özellikle bu durum, T lenfositlerin çoğalmasıyla meydana gelen hücrel immün cevabın uyarılmasında, makrofaj aktivitesinin, ADA aktivitesinin artmasıyla gösterilmiştir. Buna zıt olarak sayısal ve fonksiyonel T lenfosit defektlerine bağlı immün sistem bozukluklarında ADA aktivitesinin de beraber azaldığı görülmüştür. Bu nedenle ADA hücrel immünitenin bir göstergesi olarak görülmektedir. Çalışmalarda, tüberküloz plörezili hastaların plevral sıvısında ADA düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve bu yükseklik hastaların plevral sıvısında artan CD4 T lenfositlerine bağlanmaktadır. Nitekim, hücrel immünitenin uyarıldığı ve T hücrelerinin aktif olarak yer aldığı pek çok hastalıkta serumda artmış ADA aktivitesi gösterilmiştir (Ungerer ve ark, 1992; Ateş ve ark, 2005; Hatipoğlu ve ark, 2003; Alataş ve ark, 2003).

Hipoksi ve iskemi gibi patolojik koşullarda, muhtemelen adenozin taşıyıcılarının işlev görememesi ve adenozin kinaz aktivitesinin baskılanması nedeniyle adenozin deaminaz aktivitesi önem kazanmaktadır. Santral sinir sisteminde adenozin salınımını arttıran etkenler şunlardır:

- 1) Fizyolojik etkiler; enerji kullanımının artması, hipoksi, eksitatör aminoasitler, uykusuzluk, serbest radikallerin artması, potasyum depolarisasyonu.
- 2) Patolojik etkiler; hipoksi, anoksi, ateş, serbest radikaller, hipoglisemi, nöbet geçirme.
- 3) Farmakolojik etkiler; adenozin kinaz inhibitörleri, lipopolisakkaritler, nitrik oksit donerleri, glutamat ve serotonin gibi çeşitli reseptörlerin aktive olması (Kayır ve Uzbay, 2004).

2.6.1. ADENOZİN DEAMİNAZİN DOKU DAĞILIMI

ADA çeşitli insan ve hayvan dokularının hemen hepsinde bulunur. Özellikle ADA aktivitesi ölçümleri enzimin lenfoid dokularda diğer dokulardan daha fazla olduğunu göstermiştir. İnsanda timus, dalak, lenf nodu, kemik iliği ve periferik kan lenfositlerinde daha fazla ADA aktivitesi görülmektedir. Periferik lenfoid dokuda ADA aktivitesi timusa göre daha düşük bulunmuş ve bu durumun dokudaki T lenfositlerin oranı ile ilgili olduğu tespit edilmiştir.

İnsanda lenfoid olmayan dokular arasında özellikle duodenal epitelyal hücre villuslarında, daha az olarak gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinde, santral sinir sisteminin tüm hücre tiplerinde, kas, akciğer, pankreas ve böbrek gibi organlarda çeşitli miktarlarda ADA aktivitesi bulunur (Ateş ve ark, 2005; Ungerer ve ark, 1992).

2.6.2. ADENOZİN DEAMİNAZİN KLİNİK ÖNEMİ

ADA aktivitesi immün fonksiyonun değerlendirilmesinde bir kriter olmaktadır. İmmünitinin arttığı durumlarda ADA aktivitesi artmakta, immünitinin zayıfladığı durumlarda ise ADA aktivitesi azalmaktadır. Lenfositlerde özellikle T lenfositlerinde yüksek aktivitede bulunan enzimin kalıtsal eksikliği, T ve B lenfositlerinin fonksiyonlarının bozulması ile şiddetli kombine immün yetmezlik durumuna öncülük etmektedir (Köylüoğlu ve ark, 2002; Kane ve ark, 1992).

Eklem hastalıklarında eklem sıvısı ADA aktivitesi yüksek bulunmaktadır. Seropozitif romatoid artrit, seronegatif poliartrit ve juvenil kronik artritlerde eklem sıvısı ADA aktivitesinde artma görülmektedir (Pettersen ve ark, 1988).

Tüberküloz hastalarında serum ADA aktivitesinde artış saptanır. Tüberküloz hastalarında immünitinin hücresel düzeyde olması nedeniyle, gerek lenfositlerdeki ADA enziminin artışı, gerekse bu hücrelerin turnoverinin yüksekliği bu hastalardaki serum ADA enziminin yüksekliğinden sorumlu olabilir. Aynı zamanda tüberküloz basilinden etkilenmiş doku ve organ boşluklarında da (tüberküloz menenjitinde BOS'ta, tüberküloz peritonitinde peritonda, tüberküloz plörezide plevrada, tüberküloz perikarditte perikard sıvısında) ADA enziminde artış gözlenir (Köylüoğlu ve ark, 2002; Kocagöz, 1996; Arıbaş ve ark, 1997; Hatipoğlu ve ark, 2003).

Hücrel immunitenin uyarıldığı; tifo, enfeksiyöz mononükleoz, sarkoidoz, karaciğer hastalıkları, akut lösemi, bruselloz, riketsia, akut pnömoni ve çeşitli maligniteler ile romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve behçet hastalığı gibi otoimmün hastalıkların aktivasyon döneminde serumda artmış ADA aktivitesi gösterilmiştir (Hatipoğlu ve ark, 2003; Köylüoğlu ve ark, 2002).

2.7. C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

CRP; karaciğerde sentezlenen, pnömokokların C kapsül polisakkaridine karşı oluşan proteinlere benzeyen ve inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda kanda yükselen alfa-globulin yapısında bir akut faz reaktanıdır. CRP, beş polipeptid subünitinden müteşekkil, mol ağırlığı 120.000 dalton olan homojen bir proteindir. Otomatize lazer nefelometrik assay ile immün komplekslerin belirlenmesi 15-30 dk içinde, 0.04 mg/lt lik bir hassasiyetle hızla yapılabilir. Doku hasarını takiben 4-6 saat içerisinde serum konsantrasyonları hızla yükselmektedir (Yılmaz, 2000). İnflamatuvar cevabın gerilemesiyle birlikte, CRP düzeyleri hızla normal konsantrasyonuna dönmektedir. Kandaki yarılanma ömrü yaklaşık 5 saattir (Wilson, 1995). CRP, en karakteristik akut faz proteinidir ve 24-48 saat içerisinde en yüksek seviyesine yükselen değerler, doku yapısının ve fonksiyonunun restorasyonu ile normal düzeylere gerilemektedir (Yalçın ve Dökmetaş, 1996).

Normal serum konsantrasyonu 1 mg/ml değerinden düşük olan CRP düzeyi, akut faz cevabı sırasında birkaç yüz kat artar. CRP, C1q ile başlayan klasik kompleman yolunun önemli bir aktivatörüdür. Kompleman aktivasyonu en az IgG antikorlu ile olduğu kadar etkilidir. Sonunda eğer ligand hücre yüzeyinde ise hücrenin lizisine neden olur. Bu arada komplemanın sıvı fazda aktif olan fragmanları da meydana gelir ve böylece CRP antikorlar gibi ligandlara bağlanabilir, fagositoz için opsonizasyon yapabilir. Hücre hasarı ve inflamasyon reaksiyonları başlatır (Philip ve Baker, 1983; Tüysüz, 1990).

CRP için tarif edilen diğer aktiviteler, T-lenfositlerine selektif bağlanma ve bunların bazı fonksiyonlarını değiştirme; platelet agregasyonu ve aktivasyon reaksiyonlarını aktive etme; fagositik hücrelerin aktivite ve mortalitesini değiştirmeyi içerir (Bakırcı, 2001; Tüysüz, 1990).

CRP'nin normal fonksiyonu organizmaya faydalıdır ve bu da patolojik mikroorganizmaların ürünlerini erken tanıma mekanizması gibi davranmakla gerçekleşebilir. CRP'nin esas rolü zedelenmiş dokulardan salıverilen ve toksik potansiyeli bulunan maddeleri tanımak, onları bağlayarak zararsız hale getirmektir. CRP kompleman sisteminin klasik yolunu aktive ederken, alternatif yolu baskılar. CRP'nin asıl düzenleyici faktörünün IL-6 olduğu düşünülmektedir. CRP'nin yükselmiş serum konsantrasyonu, aktif doku hasarı yapan bir olayın kesin bir kanıtıdır. CRP ölçümü böylece organik hastalık için kolayca yapılabilen bir test sağlar. İnflamatuvar hastalıklarda CRP cevabı genellikle yüksektir ve hastalık aktivitesi için bir objektif indeks olarak ya da tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılabilir. Ancak CRP üretimi doku hasarına nonspesifik bir cevap olduğundan; CRP değerleri ayrıntılı klinik bilgilerin ışığı altında yorumlanmalıdır.

CRP cevabı steroidler de dahil olmak üzere genel antienflamatuvar ya da immünsüpresif ilaçlardan, bunlar altta yatan hastalığın aktivitesini etkilemediği sürece etkilenmez (Agrawal, 2005; Öztürk, 1988).

2.7.1. C-REAKTİF PROTEİNİN KLİNİK ÖNEMİ

CRP ölçümlerinin inflamatuvar süreçlerin tanısı ve izlemindeki değeri kanıtlanmıştır. CRP'nin klinik uygulamadaki en önemli değeri, ağır bakteriyel infeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarının değerlendirilmesi ve komplikasyon olarak gelişen hastalıkların belirlenmesindeki rolüdür. CRP'nin infeksiyonların dışlanması ve gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılmasındaki rolü de önemlidir. Ayrıca nötropenik ve maligniteli hastalarda komplikasyon olarak gelişen infeksiyonların erken tanısı, belli aralıklarla yapılan ölçümler sayesinde olmaktadır (Wilson, 1995; Yılmaz, 2000). CRP seviyeleri her büyük operasyondan sonra yükselir, ancak komplikasyon olmadan postoperatif iyileşme gerçekleşirse 7-10 günde normal seviyesine iner. Bu düşüş olmaz veya ikinci bir yükselme olursa bu durum sekonder enfeksiyon ya da tromboembolik komplikasyonlar açısından erken uyarı sağlar (Öztürk, 1988).

CRP ölçümleri çoğunlukla inflamatuvar olayların tanıya yönelik incelemeleriyle, değişik tiplerde kronik hastalığı olanların izlenmesinde kullanılmaktadır. Ağır infeksiyon riski altındaki hastalarda tekil ölçümlerin yerine, günlük CRP ölçümleri

ayırıcı tanı ve tedavinin izlenmesi bakımından önerilmektedir. Sonuçlar daima hastanın klinik tablosuyla birlikte değerlendirilmelidir. Enfeksiyon şüphesi durumunda tanı ve tedavinin izlenmesinde, CRP belki de varolan testlerin içerisinde hızlı uygulanabilme, ucuzluk ve yararlılık bakımından en önemli testtir (Yılmaz, 2000; Niklasson ve ark, 1971).

2.7.2. MENENJİTLERDE CRP ÖLÇÜMÜNÜN ÖNEMİ

Artan CRP üretimi bir çok enfeksiyon türüne oldukça erken ve duyarlı bir cevaptır. CRP'nin özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda hızlı bir artış gösterdiği, bu artışın serumda olduğu gibi enfeksiyondan etkilenmiş olan doku ile ilişkili sıvılarda, örneğin periton, sinovya ve BOS'ta olabileceği bildirilmiştir.

CRP, inflamasyonun akut fazında üretilen en önemli proteindir ve kandaki yoğunluğu genellikle bakteriyel enfeksiyonun şiddetiyle orantılıdır. SSS enfeksiyonunun akut döneminde serum CRP tespiti tanısız değeri söz konusudur, çünkü CRP artışı pürülan bir olayın göstergesidir. Özellikle menenjit olgularında, bakteri ve virüs enfeksiyonlarının birbirinden ayırt edilmesinde, BOS CRP düzeyi de kullanılabilir. BOS CRP düzeyindeki yükseklik genellikle bakteriyel enfeksiyon lehine bir göstergedir. Kısa sürede sonuç alınabilmesi de acil koşullarda önemli bir avantaj sağlamaktadır (Tüysüz,1990; Sormunen ve ark, 1999).

Yapılan çalışmalarda araştırmacılar; bakteriyel ve viral menenjit ayırımında serum CRP'nin, BOS CRP'sine göre daha iyi bir gösterge olduğunu belirtmişlerdir (Sormunen ve ark, 1999; Rajs ve ark, 2002).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde 2006-2009 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen akut pürülan menenjitli, tüberküloz menenjitli, aseptik menenjitli ve brusella menenjitli hastalardan rutin tanı ve takip amacıyla alınan 3 ml beyin-omurilik sıvıları eppandorflar içinde – 86 C° de saklandı.

Bu çalışmayla 15 akut pürülan menenjitli, 15 tüberküloz menenjitli, 15 aseptik menenjitli ve 7 brusella menenjitli olmak üzere toplam 52 hastanın saklanan beyin-omurilik sıvısında adenoazin deaminaz ve CRP düzeyleri ölçülmüştür.

Akut menenjit tanısı, öykü, fizik muayene bulguları (ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, ense sertliği, Kernig ve Brudzinsky bulguları, konvülziyon, döküntü, fokal nörolojik bulgular) ve BOS bulguları (basınç, görünüm, hücre sayısı ve tipi, Pandy reaksiyonu, protein, glukoz seviyeleri, BOS'un Gram, Giemsa, Erlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyamaları, BOS kültürü, BOS'un serolojik incelenmesi) ile konuldu.

Akut pürülan menenjit olgularının tanısında; pürülan menenjiti düşündüren BOS bulgularının (pürülan görünüm, polimorfonükleer lökosit hakimiyeti, protein yüksekliği, şeker düşüklüğü) yanı sıra, BOS gram boyama ve/veya BOS kültüründe etkenin izole edilmesi, etken izole edilemeyen olgularda ise BOS bulguları ve klinik gidiş göz önünde bulundurulmuştur.

Tüberküloz menenjit olgularında BOS'un Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyamasında asidorezistan basil görünmesi ve Löwenstein-Jensen besiyerinde *Mycobacterium tuberculosis*'in izole edilmesi, subakut başlangıç, BOS sitokimyasal özellikleri (protein yüksekliği, şeker düşüklüğü ve lenfosit hakimiyeti) ve antitüberküloz tedaviye cevabı ile tanı konuldu.

Nörobruselloz olgularında öykü ve fizik muayene ile uygun kliniği olan hastada BOS'tan *Brucella spp.* izolasyonu veya anormal BOS bulguları olan hastanın kan veya kemik iliğinden *Brucella spp.* izolasyonu ve/veya anormal BOS bulguları olan hastanın BOS'unda herhangi bir titrede STA test pozitifliği ile tanı konuldu [STA testi için Cromatest (Linear Chemicals, Barcelona, Spain) firmasından temin edilen *Brucella abortus* 99S antijenleri kullanıldı ve brusella STA testi 1/5 BOS dilüsyonu ile başlatıldı].

Aseptik menenjit olgularında ise klinik gidiş ve BOS bulgularının (berrak görünüm, tekrarlanan LP'de BOS'ta lenfosit hakimiyeti, BOS şeker düzeyinin eş zamanlı kan şekerine oranının ≥ 0.6 olması, proteinin normal düzeylerde veya hafif artmış olması) yanı sıra akut pürülan menenjite yönelik uygun antibiyotik tedavisine yanıt alınamaması ile tanı konuldu. Ayrıca tüm olgularda BT ve/veya MR görüntüleme yöntemlerinden yararlanıldı.

BOS Adenozin deaminaz aktivitesi kolorimetrik yöntemle Shimadzu UV 1240 marka spektrofotometre cihazı ile ölçüldü. BOS CRP ise, nefelometrik yöntemle, Dade Behring-BN II adlı cihazda ölçüldü.

Çalışma 15 akut pürülan menenjitli, 15 tüberküloz menenjitli, 15 aseptik menenjitli ve 15 brusella menenjitli hasta gurubu ile yapılması planlanmıştır. Ancak 15 brusella menenjitli hasta sayısına ulaşılamadığından çalışma brusella menenjitli 7 hasta üzerinden yapılmıştır.

Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Analiz: Üzerinde durulan özellikler bakımından tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilmiştir. BOS ADA ve CRP değerleri bakımından menenjit grupları arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla; tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) ve bunu takiben farklı menenjit grupları belirlemede Duncan çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Tüberküloz ile pürülan menenjit, tüberküloz ile aseptik menenjit ve tüberküloz ile brusella menenjit gruplarını ayırmada BOS ADA için kesim (cut-off) değeri bulmak amacıyla ROC eğrisi analizi yapılmıştır. Hesaplamalarda anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 52 menenjitli hasta alınmıştır. Tüm hastaların 28'i (%53.9) kadın, 24'ü (%46.1) erkekti. Akut pürülan menenjitli hastaların 3'ü (%20) kadın, 12'si (%80) erkek, tüberküloz menenjitli hastaların 10'u (%66.7) kadın, 5'i (%33.3) erkek, aseptik menenjitli hastaların 10'u (%66.7) kadın, 5'i (%33.3) erkek ve brusella menenjitli hastaların 5'i (%71.4) kadın, 2'si (%28.6) erkekti.

Akut pürülan menenjitli hastalarda ortalama yaş 32.66 ± 16.92 , tüberküloz menenjitlerde 34.26 ± 21.32 , aseptik menenjitlerde 26 ± 7.64 ve brusella menenjitlerde 40.14 ± 23.08 idi. Tüm hastaların yaş ortalaması 32.21 ± 17.42 olup yaşları 13 ile 85 arasında değişmekteydi.

Olgularda klinik bulguların başlamasından bize başvurana kadar geçen ortalama süre; akut pürülan menenjitlerde 3.2 ± 1.9 gün, aseptik menenjitlerde 5.8 ± 2.9 gün, brusella menenjitlerde 9.8 ± 8.5 gün, tüberküloz menenjitlerde 12.8 ± 6.2 gün olarak bulundu. Tüberküloz menenjit vakalarında kliniğe başvuru süresi diğer gruptakilerden daha uzundu.

Tablo 4'te etkenlere göre olguların bulguları verildi.

Tablo 4. Etkenlere göre menenjit olgularının semptomları ve fizik muayene bulguları.

Semptomlar ve Fizik Muayene Bulguları	Akut Pürülan Menenjit		Tüberküloz Menenjit		Aseptik Menenjit		Brusella Menenjit		Tüm Olgular	
	N: 15	%	N: 15	%	N: 15	%	N: 7	%	N: 52	%
Ateş	13	86.6	10	66.6	12	80	5	71.4	40	76.9
Baş ağrısı	15	100	15	100	15	100	7	100	52	100
Bulantı-Kusma	13	86.6	11	73.3	11	73.3	4	57.1	39	75
Bilinç değişikliği	13	86.6	12	80	8	53.3	5	71.4	38	73
Ense sertliği	12	80	10	66.6	10	66.6	5	71.4	37	71.1
Kernig-Brudzinski belirtisi	3	20	2	13.3	2	13.3	2	28.5	9	17.3
Babinski	3	20	0	0	1	6.6	0	0	4	7.6

Tablo 5-8'de menenjit tiplerine göre BOS ve radyolojik bulgular verildi.

Tablo 5. Akut pürülan menenjitli hastaların BOS ve radyolojik bulguları.

No	Olgu	BOS Hücre Sayısı (mm ³)	BOS Hücre Tipi (%)	BOS Proteini (mg/L)	BOS/Kan Glukoz (mg/dl)	BOS Gram Boyama	BOS Kültürü	BBT/ MRG
1	M.D.	2.000	85 PNL	826	44/121	-	-	Sağ mastoidit
2	Ö.A.	1.700	60 PNL	568	37/117	-	-	Normal
3	H.K.	60.000	90 PNL	9.978	1/125	Gram (+) kok	-	Sol mastoidit
4	İ.K.	300	90 PNL	1.136	60/123	-	-	Normal
5	E.G.	4.500	95 PNL	3.633	3/210	Gram (+) kok	<i>S. pneumoniae</i>	Normal
6	E.Y.	20.000	85 PNL	5.253	0/120	-	-	Sol mastoidit
7	M.T.A	900	90 PNL	5.150	1.5/157	-	-	Normal
8	A.Y.	490	80 PNL	950	47/105	-	-	Normal
9	A.D.	380	60 PNL	700	42/110	-	-	Normal
10	İ.Ç.	1.250	95 PNL	1.296	173/356	-	-	İskemik Gliotik değişikli k
11	F.S.	500	70 PNL	7.768	11/85	Gram (+) diplokok	-	Normal
12	H.Ö.	12.000	70 PNL	3.734	7/153	Gram (+) diplokok	-	Multipl Serebral Apse
13	M.D.	4.000	80 PNL	571	38/95	Gram (+) kok	-	Sağ temporal lobda apse
14	A.Y.	280	80 PNL	3.492	6.4/160	-	-	Serebral ödem
15	M.E.	5.550	80 PNL	1.124	31/130	-	-	Serebral ödem

Tablo 6. Tüberküloz menenjitli hastaların BOS ve radyolojik bulguları.

No	Olgu	BOS Hücre Sayısı (mm ³)	BOS Hücre Tipi (%)	BOS Proteini (mg/L)	BOS/Kan Glukoz (mg/dl)	BOS ARB	BOS Kültürü	BBT/ MRG
1	S.İ.	180	70 Lenfosit	3.459	25/118	(+)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tüberküloz menenjit, Tüberkülomlar
2	A.Ç.	260	70 Lenfosit	1.326	16/89	-	-	Tüberkülom
3	M.Y.	120	90 Lenfosit	3.963	14/150	-	-	Normal
4	Z.K.	420	90 Lenfosit	1.481	4/91	(+)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Leptomeningial kontrast tutulum
5	T.B.	140	80 Lenfosit	1.260	26/96	-	-	Sağ frontal lobda serebrit
6	Ş.A.	550	75 Lenfosit	1.854	162/372	-	-	Kommunikan hidrosefali
7	K.B.	165	60 Lenfosit	1.103	57/138	-	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Normal
8	S.D.	270	80 Lenfosit	1.002	25/90	-	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tüberküloz menenjit ?
9	C.K.	150	80 Lenfosit	1.430	36/94	-	-	Normal
10	İ.A.	350	80 Lenfosit	859	39/127	-	-	Ponsta serebrit ?
11	G.T.	1.000	95 Lenfosit	2.984	15/150	-	-	İskemik-gliotik değişiklikler
12	O.T.	370	80 Lenfosit	1.108	44/87	-	-	Normal
13	R.İ.	830	75 Lenfosit	2.957	9.6/101	(+)	-	Normal
14	Z.A.	390	80 Lenfosit	1.882	28/87	-	-	Bazal gangliyonlar ve çevresi hafif hiperintendir
15	S.A.	250	90 Lenfosit	5.540	37/90	-	-	Hidrosfali, Tüberküloz menenjit

Tablo 7. Aseptik menenjitli hastaların BOS ve radyolojik bulguları.

No	Olgu	BOS Hücre Sayısı (mm ³)	BOS Hücre Tipi (%)	BOS Proteini (mg/L)	BOS/Kan Glukoz (mg/dl)	BBT/MRG
1	Ç.G.	850	65 Lenfosit	611	36/100	Normal
2	S.Y.	330	90 Lenfosit	1.200	40/92	Normal
3	N.S.	2.000	90 Lenfosit	1.743	53/114	Normal
4	S.Ç.	200	90 Lenfosit	653	39/96	Normal
5	B.Ö.	1.300	95 Lenfosit	913	37/129	Normal
6	E.D.	100	90 Lenfosit	352	47/110	Normal
7	G.T.	290	90 Lenfosit	704	66/114	Normal
8	H.A.	180	80 Lenfosit	449	40/84	Normal
9	S.Y.	20	100 Lenfosit	361	84/100	Normal
10	A.T.	1.200	90 Lenfosit	282	51/102	Normal
11	N.T.	10	100 Lenfosit	675	57/80	Normal
12	S.U.	110	80 Lenfosit	1720	47/105	Normal
13	Ş.E.	900	80 Lenfosit	584	42/102	Bifrontal lobda hafif kontrast tutulum
14	A.E.	290	90 Lenfosit	1.000	54/100	Normal
15	S.S.	500	90 Lenfosit	894	57/120	Normal

Tablo 8. Nörobrusellozlu hastaların BOS ve radyolojik bulguları.

No	Olgu	BOS Hücre Sayısı (mm ³)	BOS Hücre Tipi (%)	BOS Proteini (mg/L)	BOS/Kan Glukoz (mg/dl)	BOS Coombs'lu STA Testi	Serum Coombs'lu STA Testi	BOS Gram Boyama	BOS Kültürü	BBT/ MRG
1	F.K.	30	90 Lenfosit	421	63/126	1/20	1/2560	-	-	Normal
2	M.D.	2300	80 Lenfosit	2.785	23/120	1/20	1/1280	-	-	Serebellar Atrofi
3	C.S.	1.800	90 Lenfosit	1.207	61/145	-	1/160	-	-	Normal
4	H.A	300	90 Lenfosit	1.232	33/101	1/20	1/640	-	-	Normal
5	M.O.	580	80 Lenfosit	919	11/83	1/320	1/1280	-	-	Normal
6	K.K.	220	90 Lenfosit	727	47/143	1/10	1/2560	-	-	Normal
7	S.T.	100	80 Lenfosit	419	54/96	1/10	1/1280	-	-	Normal

Tablo 9-12'de menenjit tiplerine göre BOS ADA ve CRP, serum CRP ve beyaz küre sonuçları verildi.

Tablo 9. Akut pürülan menenjitli hastaların BOS ADA ve CRP, serum CRP ve beyaz küre bulguları.

No	Olgu	BOS ADA (U/L)	BOS CRP (mg/L)	Serum CRP (mg/L)	Beyaz Küre (mm ³)
1	M.D.	5.7	10.4	123	12.600
2	Ö.A.	8.9	3	15	13.650
3	H.K.	10	15.6	203	20.300
4	İ.K.	3.9	8.9	92	13.100
5	E.G.	5.4	22	310	23.800
6	E.Y.	2.1	3	43	28.000
7	M. T. A.	7.3	18.1	197	23.000
8	A.Y.	4.5	3	41	15.400
9	A.D.	6.7	3	38	8.800
10	İ.Ç.	4.4	15.8	314	21.340
11	F.S.	7.7	8.7	79	17.400
12	H.Ö.	5.3	13.9	113	11.700
13	M.D.	6	11.6	162	21.800
14	A.Y.	4.4	14.7	332	30.000
15	M.E.	3.6	3	64	11.830

Tablo 10. Tüberküloz menenjitli hastaların BOS ADA ve CRP, serum CRP ve beyaz küre bulguları.

No	Olgu	BOS ADA (U/L)	BOS CRP (mg/L)	Serum CRP (mg/L)	Beyaz Küre (mm ³)
1	S.İ.	27.6	6.1	24	6.900
2	A.Ç.	51.3	3	8	12.300
3	M.Y.	38	3	2	5.900
4	Z.K.	18	8.4	35	17.800
5	T.B.	6.8	16.4	252	5.500
6	Ş.A.	7.1	12.5	91	5.300
7	K.B.	27	5.4	28	6.700
8	S.D.	15.7	3	3	4.500
9	C.K.	16.7	3	3	11.000
10	İ.A.	13.3	3	5	6.740
11	G.T.	26	3	16	9.300
12	O.T.	21.4	3	1	6.290
13	R.İ.	27.3	3	6	7.300
14	Z.A.	22.6	3	20	8.240
15	S.A.	23.8	5.2	42	9.300

Tablo 11. Nörobrusellozlu hastaların BOS ADA ve CRP, serum CRP ve beyaz küre bulguları.

No	Olgu	BOS ADA (U/L)	BOS CRP (mg/L)	Serum CRP (mg/L)	Beyaz Küre (mm ³)
1	F.K.	9.4	6.3	30	7.900
2	M.D.	11	8.3	57	17.900
3	C.S.	4.2	3	7.4	12.200
4	H.A	23.5	3	5.8	8.800
5	M.O.	13.3	4.7	3	8.800
6	K.K.	11.7	3	17	10.400
7	S.T.	9.9	10.9	45	6.200

Tablo 12. Aseptik menenjitli hastaların BOS ADA ve CRP, serum CRP ve beyaz küre bulguları.

No	Olgu	BOS ADA (U/L)	BOS CRP (mg/L)	Serum CRP (mg/L)	Beyaz Küre (mm ³)
1	Ç.G.	2.4	3	12	16.660
2	S.Y.	0.8	3	3	6.600
3	N.S.	0.8	3	3	8.400
4	S.Ç.	4	3	3	7.100
5	B.Ö.	1.2	3	3	10.500
6	E.D.	1.7	3	4	6.100
7	G.T.	2.4	3.8	3	13.800
8	H.A.	2.7	3	10	5.900
9	S.Y.	1.2	3	3	10.000
10	A.T.	0.8	3	3	10.500
11	N.T.	0.8	3	3	14.600
12	S.U.	0.8	3	1	10.000
13	Ş.E.	1.6	3	5	8.200
14	A.E.	0.8	3	2	8.500
15	S.S.	1.4	3	2.7	8.100

Çalışmamızın istatistik sonuçları aşağıda tablolar halinde verilmiştir.

Tablo 13. Menenjit gruplarına göre BOS ADA verilerinin tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları.

Gruplar	Adenozin Deaminaz (ADA)				
	Ortalama Değer	Standart Sapma	Minimum Değer	Maksimum Değer	% 95 Güven Aralığı
Pürülan Menenjit	5,73 c*	2,105	2,1	10,0	4,561 - 6,893
Tüberküloz Menenjit	22,84 a*	11,404	6,8	51,3	16,524 -29,156
Aseptik Menenjit	1,64 c*	0,877	1,0	4,0	1,155 -2,125
Nörobruselloz	11,86 b*	5,872	4,2	23,5	6,426 -17,288
	p = 0.001				

* Farklı harfi alan ortalamalar arasındaki fark anlamlıdır.

Menenjit gruplarının BOS ADA düzeylerini istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda; nörobruselloz ve tüberküloz menenjitleri ile diğer menenjitler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken, pürülan ve aseptik menenjit arasında istatistiksel fark yoktu. Tüberküloz menenjitleri ile nörobruselloz arasında da anlamlı fark mevcuttu.

Tablo 14. Menenjit gruplarına göre BOS CRP verilerinin tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları.

Gruplar	C- Reaktif Protein (CRP)				% 95 Güven Aralığı
	Ortalama Değer	Standart Sapma	Minimum Değer	Maksimum Değer	
Pürülan Menenjit	10,32 a*	6,328	3,0	22,0	6,817 -13,827
Tüberküloz Menenjit	5,41 b*	4,080	3,0	16,4	3,152- 7,671
Aseptik Menenjit	3,06 b*	0,214	3,0	3,8	2,937- 3,174
Nörobruselloz	5,61 b*	3,083	3,0	10,9	2,756 - 8,459
	p = 0.001				

* Farklı harfi alan ortalamalar arasındaki fark anlamlıdır.

Menenjit gruplarının BOS CRP düzeylerini istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda; pürülan menenjit ile diğer menenjitler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken, tüberküloz menenjit, nörobruselloz ve aseptik menenjit arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 15. Tüberküloz ve pürülan menenjit olgularında BOS ADA düzeylerinin tüberküloz menenjit tanısı için farklı cut-off değerlerindeki sensitivite ve spesifite oranları.

Cut-off Değeri (U/L)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
6.75	100	73.3
7.50	86.7	80
9.45	86.7	93.3
11.65	86.7	100
14.50	80	100

Tablo 16. Tüberküloz ve aseptik menenjit olgularında BOS ADA düzeylerinin tüberküloz menenjit tanısı için farklı cut-off değerlerindeki sensitivite ve spesifite oranları.

Cut-off Değeri (U/L)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
3.35	100	93.3
5.40	100	100
6.95	93.3	100
10.20	86.7	100
14.50	80	100

Tablo 17. Tüberküloz ve nörobruselloz olgularında BOS ADA düzeylerinin tüberküloz menenjit tanısı için farklı cut-off değerlerindeki sensitivite ve spesifite oranları.

Cut-off Değeri (U/L)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
10.45	86.7	42.9
11.35	86.7	57.1
12.50	86.7	71.4
14.50	80	85.7
16.2	73.3	85.7

5. TARTIŞMA

Hızlı tanı tekniklerindeki gelişmelere ve antimikrobiyal ajanlara rağmen menenjitler halen mortalitesi ve kalıcı sekel oranı yüksek hastalık gruplarından biri olmaya devam etmektedir (Tunkel, 2005). Mortalite ve morbidite oranının azaltılabilmesi için menenjit tanısının en kısa sürede konulması, etkenin belirlenmesi ve uygun antimikrobiyal tedavinin bir an önce başlanması gereklidir (Segreti ve Harris, 1996).

Menenjitlerde klinik belirti ve bulgularla, BOS'un rutin biyokimyasal ve mikrobiyolojik tetkikleriyle büyük ölçüde tanı konulabilir. Ancak pek çok olguda etiyolojik ayırıcı tanı yapılması pratikte problem olmaya devam etmektedir. BOS'un hücrel ve biyokimyasal analiz sonuçları benzerlik gösterebilmektedir. Bu durum tüberküloz menenjit prevalansı yüksek olan toplumlarda daha da sıktır, çünkü tüberküloz basilinin rutin tekniklerle tanımlanması veya izole edilmesi oldukça zordur. Laboratuvar tablosu henüz oturmamış erken dönem olguların veya uygunsuz protokollerle tedavi edildikten sonra klinik ve laboratuvar bulguları karışmış akut bakteriyel, tüberküloz ve viral menenjitlerin ayırımında klasik yöntemler yetersiz kalabilmektedir (Ribeiro ve ark, 1992; Gören ve ark, 1996; Yılmaz ve Arıbaş, 2001). Bu nedenle menenjitlerin erken tanısına yardımcı, yeni ve hızlı tanı yöntemlerinin geliştirilmesi amacı ile çalışmalar sürmektedir. Son zamanlarda BOS ADA aktivitesinin ölçümü ve BOS CRP düzeyi ölçümünün SSS infeksiyonlarının tanısındaki değerleri hakkında birçok araştırma yapılmıştır.

ADA, lenfoid doku ve serebral korteksi de içeren çeşitli vücut dokularında bulunur (Chawla ve ark, 1991). Hücrel immün cevabın aktif olarak eşlik ettiği belli infeksiyonlarda plazmatik ADA düzeyinde artış gözlenmiştir (Galanti ve ark, 1981; Piras ve ark, 1982). Ayrıca tüberküloz basilinden etkilenmiş doku ve organ boşluklarında (plevra, periton, perikard ve BOS gibi) ADA düzeylerinin yükselmiş olduğu belirlenmiştir (Kocagöz, 1996; Pettersson ve ark, 1991; Martinez-Vazquez ve ark, 1986).

Farklı nedenlere bağlı menenjitlerde BOS'ta ADA saptanmasının tanı değeri çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Tüberküloz menenjit, bakteriyel ve viral menenjitlerde, santral sinir sistemi malignitelerinde BOS ADA ölçümleri yapılmış ve tüberküloz menenjitli grupta anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ancak tüberküloz

menenjitin ayırıcı tanısında ADA aktivitesinin cut-off değeri halen tartışmalıdır (Ribera ve ark, 1987; Arıbaş ve ark, 1997).

Bakteriyel ve viral menenjit ayrımında serum CRP ölçümünün değerine ilişkin çalışmalar vardır. Ancak BOS'ta CRP ölçümüne ilişkin çalışmalar az sayıda ve çelişkilidir (Jaye ve Waites, 1997; John ve ark, 1990). Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda, akut bakteriyel menenjit ve viral menenjit enfeksiyonlarının birbirinden ayırt edilmesinde BOS CRP düzeyinin değerli olduğu vurgulanmıştır (Przyjalkowski ve ark, 1995; Diculencu ve ark, 1995).

Kliniğimizde yaptığımız bu çalışmayla, farklı etyolojiye sahip toplam 52 menenjitli hastanın BOS ADA ve CRP düzeylerini ölçerek menenjitlerin erken tanısındaki önemlerini araştırmayı amaçladık.

Baheti ve ark. 24 tüberküloz menenjit, 7 pürülan menenjit, 7 aseptik menenjit ve nörolojik semptomu olmayan 11 kontrol olgusunda yaptıkları çalışmada; tüberküloz menenjitli grupta BOS ADA seviyesini pürülan, aseptik menenjit ve kontrol guruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (ortalama 12.23 ± 4.92). Tüberküloz menenjit tanısında BOS ADA aktivitesi cut-off değeri 6.5 IU/L alındığında testin duyarlılığını %95.83 ve özgüllüğünü %92.85 olarak bildirmişlerdir. Sonuç olarak BOS'ta ADA aktivitesinin saptanması tüberküloz menenjitini diğer menenjitlerden ayırmada güvenli ve değerli bir parametre olduğunu belirtmişlerdir (Baheti ve ark, 2001).

Bizde kliniğimizde 15 pürülan menenjitli, 15 tüberküloz menenjitli, 15 aseptik menenjitli ve 7 brusella menenjitli olmak üzere toplam 52 menenjitli olguda yapmış olduğumuz çalışmada; tüberküloz ve brusella menenjitli olgularda BOS ADA aktivitesini, pürülan ve aseptik menenjitli olgulara göre yüksek olarak gözlemledik (Tablo 13). Bununla beraber tüberküloz menenjitli olguların BOS ADA aktivitesini, diğer 3 gurup menenjitli olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk ($p<0.01$). Brusella menenjitli olguların da BOS ADA aktivitesi, pürülan ve aseptik menenjitli olgulara göre istatistiksel olarak yüksekti ($p<0.01$). Pürülan ve aseptik menenjit olguların BOS ADA aktiviteleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Arıbaş ve ark. 14 tüberküloz menenjitli, 20 bakteriyel menenjitli ve 20 menenjit bulgusu olmayan kontrol olgularında yapmış oldukları çalışmada, en yüksek ADA aktivitesini tüberküloz menenjitli hastalarda (ortalama 17.95 ± 6.56 U/L) gözlemişlerdir. Tüberküloz ve bakteriyel menenjitli hastalarda BOS ADA aktivitesini kontrol gurubuna

kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Bakteriyel menenjit olguların tamamında BOS ADA düzeyini 8 U/L altında bulurken, tüberküloz menenjitli olguların ise tamamında 8 U/L üzerinde değerler bulmuşlardır. Böylece tüberküloz menenjitli olguların BOS ADA değerlerini bakteriyel menenjitli olgulara göre de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. BOS ADA testinin tüberküloz menenjitin erken tanısında kullanılabilecek bir test olduğu kanaatine varmışlardır (Arıbaş ve ark, 1997).

Malan ve ark. yapmış oldukları çalışmada, hem tüberküloz menenjitte hem de bakteriyel menenjitte BOS ADA aktivitesinde artış saptamışlar ve iki menenjit tipini ayırmada BOS ADA aktivitesinin yararlı olduğunu, 6 U/L'den yüksek değerlerin tüberküloz menenjit, 6 U/L'den düşük değerlerin de bakteriyel menenjit için karakteristik olduğunu iddia etmişlerdir (Malan ve ark, 1984).

Biz yaptığımız çalışmada tüberküloz ve pürülan menenjitli olguların BOS ADA aktivitelerini karşılaştırdığımızda; tüberküloz menenjitli olgularda BOS ADA değerini en düşük 6.8 U/L, en yüksek 51.3 U/L (ortalama 22.84 ± 11.40 U/L), pürülan menenjitli olgularda ise BOS ADA aktivitesini en düşük 2.1 U/L, en yüksek 10 U/L (ortalama 5.73 ± 2.10 U/L) olarak saptadık. Pürülan menenjit için bulduğumuz sonuçlar Arıbaş ve ark.'nın bulduğu sonuçlar gibi diğer çalışmalara göre çok daha yüksektir. Ancak tüberküloz menenjitli olguların BOS ADA aktivitelerini pürülan menenjitli olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk ($p < 0.01$). Tüberküloz ve pürülan menenjit ayırımında BOS ADA aktivitesi cut- off değerini 6.75 U/L olarak aldığımızda tüberküloz menenjit tanısı için testin spesifitesini %73.3, sensitivitesini %100 saptadık. Cut-off değerini 11,65 U/L olarak aldığımızda ise testin spesifitesini %100, sensitivitesini %86.7 olarak saptadık (Tablo 15). Böylece tüberküloz menenjiti ile pürülan menenjit ayırımında; diğer çalışmalarda (Malan ve ark, 1984; Arıbaş ve ark, 1997) göz önüne alındığında 10 U/L cut- off değeriyle BOS ADA testinin güvenli bir test olduğunu düşünmekteyiz.

Ribera ve ark. 40 sağlıklı kontrol ve 205 hastada yaptıkları çalışmada (tüberküloz menenjit, bakteriyel menenjit, viral menenjit, neoplazma, inme vb.), BOS ADA aktivitesini tayin etmişler ve tüberküloz menenjitli hastalar için anlamlı derecede yüksek değerler (ortalama 15.7 U/L) bulmuşlardır. Tüberküloz menenjitli hastaların hiçbirisinde BOS ADA seviyesi 9 U/L altında değilken, diğer hastalıklardaki değerler (ortalama 1.40 U/L) oldukça düşük bulunmuştur. Tüberküloz menenjit tanısı için testin cut-off değeri 9 U/L alındığında duyarlılık 1.0 ve özgüllük 0.99 olarak bildirmişlerdir

(Ribera ve ark, 1987). Piras ve Gakis'in çalışmaları da bu sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Onlar da tüberküloz menenjitli hastalarda BOS ADA aktivitesini 8 U/L üzerinde bulmuşlardır (Piras ve Gakis, 1973).

Yetişkul ve ark. tüberküloz menenjitli olgularda BOS ADA aktivitesini ortalama 15.93 ± 10.93 U/L olarak saptamışlardır. Bu değer pürülan, aseptik menenjitli olgular, santral sinir sistemi patolojisi olan ve olmayan olguları içeren kontrol grubunun BOS ADA düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Yetişkul ve ark, 1997).

Erdinç ve ark.'nın tüberküloz menenjitli 5, bakteriyel menenjitli 14, viral menenjitli 6 ve febril konvülsiyonlu 9 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada; tüberküloz menenjitli hastaların BOS ADA aktivitelerini öteki gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. BOS ADA aktivitesi için 11.0 U/L'lik bir cut-off değeri kullanıldığında testin tüberküloz menenjitin tanısında duyarlılığı % 100, özgüllüğü ise % 96 olarak saptamışlardır (Erdinç ve ark, 1997).

Pettersson ve ark. tüberküloz menenjitli, bakteriyel menenjitli, malign lenfomalı, serebrovasküler hastalıklı ve nöroşirürjikal hastalıklı olgularda BOS ADA aktivitesini ölçmüşler ve tüberküloz menenjitli hastaların tamamında 20 U/L üzerinde BOS ADA aktivitesi saptamışlardır. Tüberküloz menenjit tanısı için testin spesifitesini %99, sensitivitesini %100 olarak bildirmişlerdir (Pettersson ve ark, 1991).

Yüzsekseniki menenjit olgusunun incelendiği diğer bir çalışmada, cut-off değeri 7 U/L alındığında tüberküloz menenjit grubu ile viral-aseptik menenjitler karşılaştırıldığında duyarlılık 0.83 ve özgüllük 0.95 olarak bulunmuştur. Ayrıca tüberküloz menenjit dışı olguların tümünde BOS ADA değerleri < 15 U/L saptanmıştır. Buna dayanarak 15 U/L'nin üzerindeki sonuçların tüberküloz menenjitin güçlü bir tanısal göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (Choi ve ark, 2002).

Biz çalışmamızda ki tüberküloz ve aseptik menenjitli olguların BOS ADA aktivitelerini karşılaştırdığımızda; aseptik menenjitli hastalarda BOS ADA aktivitesini en düşük 1 U/L, en yüksek 4 U/L (ortalama 1.64 ± 0.87 U/L) olarak saptadık. Bizde tüberküloz menenjitli olguların BOS ADA aktivitelerini aseptik menenjitli olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptadık ($p < 0.01$). Tüberküloz ve aseptik menenjit ayırımında BOS ADA aktivitesi cut- off değerini 5.40 U/L olarak aldığımızda tüberküloz menenjit tanısı için testin spesifitesini %100, sensitivitesini %100 saptadık (Tablo 16). Böylece özellikle elde ettiğimiz bu yüksek spesifite ve sensitivite oranları nedeniyle BOS'un sitokimyasal analizlerinin kısmen benzerlik gösterebileceği bu iki

gurup menenjit olgularında, BOS ADA aktivitesinin tüberküloz menenjitini aseptik menenjitten ayırmada güvenli bir test olarak kullanılabileceği kanısındayız.

Baki ve ark. bakteriyel menenjitli, viral meningoensefalitli ve febril konvülziyonlu 28 çocukta ADA serum ve BOS değerlerini araştırmışlar ve bakteriyel menenjitte diğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte BOS ADA aktiviteleri saptamışlardır. Serum ADA değerleri arasında ise fark bulamamışlardır. Sonuç olarak BOS ADA seviyelerinin bakteriyel ve viral menenjit ayırıcı tanısında faydalı olabileceğini göstermişlerdir (Baki ve ark, 1992).

Biz çalışmamızda aseptik menenjit ile pürülan menenjitli olguların BOS ADA aktivitelerini karşılaştırdığımızda; pürülan menenjitli olguların BOS ADA aktivitelerini aseptik menenjitli olgulara göre daha yüksek bulduk. Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Baheti ve ark.' da pürülan menenjit ile aseptik menenjit olgularının BOS ADA aktiviteleri arasında bizim çalışmamızda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır (Baheti ve ark, 2001). Zaten bu iki gurup menenjit, BOS'un sitokimyasal analizi ile kolaylıkla ayırt edilebilmektedir.

Nörobrusellozda ADA aktivitesi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma olmasına karşın bu enzim spesifik olmamakla birlikte, nörobruselloz olgularında BOS'ta yüksek olarak saptanır (Gripshover ve Eliner, 2000).

Da Cunha ve ark. nörobrusellozlu 2 olguda BOS ADA aktivitesini ölçmüşler ve 2 olguda da enzimi yüksek olarak tespit etmişlerdir. Olguların ilkinde hem BOS'ta hemde serumda etkeni üretirken, diğer olguda sadece serumda etkeni üretmişlerdir. Her iki olgunun hem BOS hemde serum brusella serolojisini pozitif olarak tespit etmişlerdir (Da Cunha ve ark, 1990). Kalkan ve ark. BOS'ta etkeni üreterek kesin nörobruselloz tanısı koydukları bir olgu sunumunda, olgunun BOS ADA değerini 13.75 U/L olarak yüksek düzeyde bildirmişlerdir (Kalkan ve ark, 2000).

Lopez-cortes ve ark. BOS parametreleri normal nörolojik hastalığı olan ve olmayan 118 hasta ile 20 tüberküloz menenjit, 30 pürülan menenjit, 29 viral menenjit, 62 etyolojisi saptanamayan aseptik menenjit, 8 neoplastik menenjit ve 31 diğer enfeksiyonlarla ilişkili (brusella, sifiliz, leptospiroz, kriptokok ve toksoplazma) menenjit olmak üzere toplam 180 yetişkin menenjit hastasında yaptıkları 3 yıllık bir çalışmada; BOS ADA aktivitelerini araştırmışlardır. Farklı guruplarda seçilen bazı menenjit hastalarının tedavilerine başladıktan sonra da takiplerinde ADA aktivitelerini tekrar test etmişlerdir. Elde ettikleri çalışma sonuçlarına dayanarak BOS ADA aktivitesi için 10 IU/L bir cut-off değeri seçmişlerdir. Yaptıkları çalışmada 20 tüberküloz menenjitli

hastanın 10'da (%50), 30 pürülan menenjitli hastanın 9'da (%30) ve 5 nörobrusellozlu hastanın 2'sinde seçtikleri cut-off değerinin üzerinde BOS ADA aktivitesi tespit etmişlerdir. Kontrol gurubuyla diğer menenjit guruplarında ise 10 IU/L altında BOS ADA aktivitesi ölçmüşlerdir. Tedaviye başladıktan sonra 6 tüberküloz menenjitli hastanın takiplerinde 6 hastanın da BOS ADA aktivitelerini seçilen cut-off değerinin üzerine çıktığını gözlemlemişlerdir. Diğer menenjit guruplarında ise böyle bir artış gözlemlememişlerdir. Nörobrusellozlu 2 hastanın BOS ADA değerleri 11 ve 41 IU/L iken başka bir nörobrusellozlu hastanın BOS ADA seviyesi ise seçilmiş olan cut-off değerine çok yakındı (9.4 IU/L). Bu çalışmanın sonucunda Lopez-cortes ve ark; seçilmiş cut-off değerinde tüberküloz menenjitli hastalarda, diğer menenjit formlarının bulunduğu tüm hastalardan istatistiksel olarak daha yüksek BOS ADA seviyeleri tespit etmişlerdir (Lopez-Cortes ve ark, 1995).

Bizim çalışmamızda Lopez-Cortes ve ark.'nın çalışmalarıyla uyumlu olup 7 nörobrusellozlu olgunun dördünde 10 U/L üzerinde BOS ADA aktivitesi tespit ettik (Tablo 11). İki nörobrusellozlu olgumuzunda BOS ADA aktivitesi 10 U/L cut-off değerine çok yakındı (9.4 ve 9.9 U/L). Nörobrusellozlu olguların BOS ADA aktivitesini en düşük 4.2 U/L, en yüksek 23.5 U/L (ortalama 11.86 ± 5.87 U/L) olarak saptadık. Nörobrusellozlu olguların BOS ADA aktivitelerini, pürülan ve aseptik menenjitli olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk ($p<0.01$). Nörobrusellozlu olgularda yüksek BOS ADA düzeyleri tespit etsek de tüberküloz menenjitli olguların BOS ADA aktiviteleri, nörobrusellozlu olgulara göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0.01$). Tüberküloz menenjit ve nörobruselloz ayırımında BOS ADA aktivitesi cut- off değerini 12.5 U/L olarak aldığımızda tüberküloz menenjit tanısı için testin spesifitesini %71.4, sensitivitesini %86.7 saptadık. Cut- off değerini 14.5 U/L olarak aldığımızda ise testin spesifitesini %85.7, sensitivitesini %80 olarak saptadık (Tablo 17). Sonuç olarak, BOS ADA aktivitesinin tüberküloz menenjitin yanında nörobruselloz olgularında da yüksek olarak saptanabileceği göz önüne alınarak tüberküloz menenjitin ayırıcı tanısında nörobruselloz düşünülmelidir. Özellikle bu iki menenjit tipinde klinik görünüm ve BOS sitokimyasal analizleri (protein artışı, glukoz düşüklüğü ve lenfositik pleositoz) de benzerlik gösterebileceğinden dolayı BOS ve serumda Coombs'lu STA testi mutlaka bakılmalıdır. Çalışmamızdaki nörobrusellozlu 7 olgunun, 6'sında BOS'ta ve serumda Coombs'lu STA testi pozitif idi. Sadece 1 olguda BOS'ta Coombs'lu STA testi negatif iken serumda pozitif olarak tespit edildi.

Biz çalışmamızda 15 tüberküloz menenjitli olgunun 13’de 10 U/L üzerinde, 9 olguda ise 20 U/L üzerinde BOS ADA değeri saptadık (Tablo 10). Arıbaş ve ark. 14 tüberküloz menenjitli olgunun 13’de 10 U/L üzerinde, 5’inde de 20 U/L üzerinde BOS ADA değeri saptamışlardır (Arıbaş ve ark, 1997). Pettersson ve ark. ise çalışmalarında, tüberküloz menenjitli grubun tamamında BOS ADA aktivitesini > 20 U/L olarak bildirmişlerdir (Pettersson ve ark, 1991). Tüberküloz menenjitli olgularda bulduğumuz bu yüksek değerler çeşitli çalışmaların sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir (Pettersson ve ark, 1991; Ribera ve ark, 1987; Arıbaş ve ark, 1997; Piras ve Gakis, 1973).

Örmen ve ark. 20 tüberküloz menenjit ve 20 kontrol olgusunda yaptıkları çalışmada; tüberküloz menenjitli olgularda BOS ADA aktivitesini (ortalama 16.02 ± 10.95 U/L), kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Cut-off değerini 7 U/L aldıklarında testin spesifitesini %100, sensitivitesini %90 olarak bildirmişlerdir. Tüberküloz menenjit olgularında, BOS direkt preparatında ARB (+) saptanan ve/veya BOS kültüründe basil izole edilen 7 olguda BOS ADA aktivitesini ≥ 10.63 U/L saptamışlar ve BOS ADA testi için 10 U/L değerini uygun bir cut-off değeri olabileceği kanaatine varmışlardır (Örmen ve ark, 2005). Arıbaş ve ark. ise BOS’ta ARB pozitif saptanan 7 olguda BOS ADA aktivitesini ≥ 14.33 U/L saptamışlardır (Arıbaş ve ark, 1997). Bizim çalışmamızda bu iki çalışma ile uyumlu olup BOS direkt preparatında ARB (+) saptanan ve/veya BOS kültüründe basil izole edilen 5 olguda BOS ADA aktivitesini ≥ 15.7 U/L olarak saptadık. Bu bulgu, kesin tüberküloz menenjit tanısı almış hastalarda yüksek BOS ADA aktivitesi görülmesi nedeniyle önemlidir.

Tüberküloz menenjitin ayırıcı tanısında, BOS ADA aktivitesinin ileri bir test olan PCR ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, cut-off değeri 8 U/L alındığında her iki testin duyarlılık ve özgüllüğü yakın bulunmuştur (sırasıyla; duyarlılık 0.80, 0.80 ve özgüllük 0.91, 0.97) (Correa ve ark, 2001).

Çalışmamızda pürülan menenjitli olgularda 10 U/L üzerinde BOS ADA aktivitesi saptanmaması, kesin tüberküloz menenjit tanısı almış olguların BOS ADA aktivitelerinin 10 U/L üzerinde olması ve yukarıda bahsettiğimiz çalışmalarda dikkate aldığımızda tüberküloz menenjit tanısı için BOS ADA testinin en uygun cut-off değerinin 10 U/L olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda farklı etyolojiye sahip menenjit olgularında BOS CRP düzeylerindeki ölçtük. CRP, inflamasyonun akut fazında üretilen en önemli proteindir. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda hızlı bir artış gösterir. Bu artışın serumda olduğu

gibi enfeksiyondan etkilenmiş olan doku ile ilişkili sıvılarda, örneğin periton, sinovya ve BOS'ta olabileceği bildirilmiştir (Martinez-Martin ve ark, 1990; Sormunen ve ark, 1999). Bakteriyel menenjitlerde BOS'ta CRP düzeylerini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve BOS CRP pozitifliği % 18-100 arasında bildirilmektedir (Jaye ve Waites, 1997; Pemde ve ark, 1996; John ve ark, 1990). BOS CRP düzeyindeki yükseklik genellikle bakteriyel enfeksiyon lehine bir göstergedir. Kısa sürede sonuç alınabilmesi de acil koşullarda önemli bir avantaj sağlamaktadır (Gendrel ve ark, 1999; Kushner ve ark, 1984).

Uysal ve ark. bakteriyel ve viral menenjitlerin ayırıcı tanısında serum ve BOS'ta CRP ve interlökin-6 ölçümünün önemini araştırdıkları bir çalışmada; 27 bakteriyel menenjitli ve 20 kabakulağa bağlı viral menenjitli çocuk olgularda semikantitatif olarak serum ve BOS CRP düzeylerini ölçmüşler. Bakteriyel menenjitli grupta serum CRP değerlerini 82.7 ± 23.4 mg/L ve BOS CRP değerlerini ise 5.6 ± 18.5 mg/L olarak saptamışlardır. Serum CRP değerlerini bakteriyel menenjitli olguların %100'ünde, viral menenjitli olgularında %10'unda pozitif bulmuşlardır. BOS CRP düzeylerini ise bakteriyel menenjitli olguların 7'sinde (%26) pozitif iken viral menenjitli olguların hepsinde negatif saptamışlardır. Bakteriyel menenjitli olguların serum ve BOS CRP düzeylerini viral menenjitli olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Serum ve BOS'ta CRP ölçümünün, bakteriyel ve viral menenjit ayırımında çok yardımcı testler olduğu kanaatine varmışlardır (Uysal ve ark, 1999).

Biz çalışmamızda akut pürülan menenjitli olguların BOS CRP değerlerini 10.32 ± 6.32 mg/L, tüberküloz menenjitli olguların 5.41 ± 4.08 mg/L, aseptik menenjitli olguların 3.06 ± 0.21 mg/L ve brusella menenjitli olguların ise 5.61 ± 3.08 mg/L olarak saptadık. Aseptik menenjitli gruptaki olguların tamamında BOS CRP düzeyleri negatif idi. Akut pürülan menenjitli olguların BOS CRP değerlerini; tüberküloz, aseptik ve brusella menenjitli olgulara göre istatistiksel olarak yüksek bulduk ($p < 0.01$). Tüberküloz, aseptik ve brusella menenjitli olguların BOS CRP değerleri arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı fark saptamadık ($p > 0.05$).

Ayaz ve ark. 40 bakteriyel, 27 tüberküloz, 3 viral menenjitli ve 15 kontrol olgunun BOS örneklerinde semikantitatif aglütinasyon yöntemi ile CRP düzeylerini ölçmüşler ve bakteriyel menenjitli olgularda yüksek, tüberküloz menenjitli olgularda orta derecede ve viral menenjitli olgularda ise hafif artış saptamışlardır. Kontrol olgularında CRP aktivitesi saptamamışlardır (Ayaz ve ark, 1992).

Ben Gershom ve ark. toplam 126 bakteriyel ve viral menenjitli hastalarda BOS CRP değerlerini incelemişler; yüksek CRP düzeylerinin bakteriyel menenjitin, negatif CRP'nin de viral menenjitin göstergesi olacağını vurgulamışlar (Ben Gershom ve ark, 1986). Patıroğlu ve ark. bakteriyel menenjitli olguların %69,04'de BOS CRP düzeylerini yüksek bulmuşlar (ortalama 23.24 ± 5.10 mg/L), aseptik menenjitli olgularda ise 6 mg/L'den düşük saptamışlardır (Patıroğlu ve ark, 1988). Bizim çalışmamızdaki pürülan ve aseptik menenjitli olguların BOS CRP düzeyleride, Patıroğlu ve ark.'nın çalışmalarıyla uyumludur. Bizde pürülan menenjitli olgularımızın %66.66'da BOS CRP düzeylerini pozitif saptarken, aseptik menenjitli olguların ise BOS CRP düzeylerini 5 mg/L'den düşük bulduk.

Philip ve Baker nefelometri yöntemi kullanarak bakteriyel menenjitli 11 yenidoğanın sadece 2'sinde BOS'ta CRP'nin yükseldiğini göstermişlerdir (Philip ve Baker, 1983). Bir grup araştırmacı da benzer olarak menenjitte BOS'ta CRP'yi araştırmışlar ve bakteriyel menenjitli hastalarda önemli bir farklılık bulamamışlardır (De Zegher ve ark, 1984).

Yine bazı araştırmacılar da BOS'taki CRP düzeyinin ölçümünün bakteriyel ve viral menenjit ayırımında güvenilir olmadığını ifade etmişlerdir (Karna ve ark, 2003; Kaplan, 1999).

Rajs ve ark. 8 Gram-pozitif, 9 Gram-negatif menenjitli ve 8 kontrol olgusunda immuniturbidimetrik yöntemle BOS ve kan CRP düzeylerini ölçtükleri çalışmada; Gram-negatif bakteriyel menenjitli olgularda 143 ± 2.1 mg/L, gram pozitif bakteriyel menenjitli olgularda 4.0 ± 0.9 mg/L ve kontrol olgularında da 0.2 ± 0.1 mg/L BOS CRP düzeyi ölçmüşlerdir. Böylece Gram-negatif menenjitli olguların BOS CRP düzeylerini, hem Gram-pozitif menenjitli hemde kontrol olgularına göre istatistiksel olarak daha yüksek saptamışlardır. Bu durumun Gram-pozitif bakterilerde olmayan ve sadece Gram-negatif bakterilerde olan lipopolisakkarit endotoksinin, KBB'nin permabilitesini arttırmasına bağlamışlardır. Ayrıca Gram-negatif menenjitli olguların kan CRP düzeyleride, Gram-pozitif menenjitli olgulara göre yüksek bulmuşlar ancak aralarında istatistiksel olarak fark saptamamışlardır. Menenjitlerin ayırıcı teşhisinde, serum CRP'nin BOS CRP'sine göre daha iyi bir gösterge olduğunu ifade etmişlerdir. Sonuç olarak CRP'nin bakteriyel menenjitlerin hızlı tanısına katkı sağlayabileceği kanısına varmışlardır (Rajs ve ark, 2002).

Yılmaz ve Arıbaş 28'i akut bakteriyel, 13'ü tüberküloz ve 20'si aseptik menenjitli olgular ile 30 kontrol olgusunda serum CRP düzeylerini ölçmüşler. Akut

bakteriyel menenjitli olguların tamamında serum CRP değerleri çok yüksek iken aseptik menenjitli olguların %75’de serum CRP değerlerini negatif saptamışlardır. Tüberküloz menenjitli olguların serum CRP değerleri ise aseptik menenjit ile akut bakteriyel menenjit arasında yer almıştır (Yılmaz ve Arıbaş, 2001).

Bizde Yılmaz ve Arıbaş’ın çalışmalarına benzer olarak akut pürülan menenjitli olguların tamamında (%100) serum CRP değerlerini pozitif bulurken aseptik menenjitli olguların %86.66’da serum CRP değerlerini negatif saptadık. Tüberküloz menenjitli olguların %66.66’da ve brusella menenjitli olgularında %85.71’de serum CRP değerleri pozitif idi.

Bakteriyel menenjitlerde serumda erken dönemde saptanan CRP pozitifliğinin, muhtemelen menenjit öncesindeki bakteriyemi sırasında IL-1b ve IL-6’nın sistemik salınımı sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (Roine ve ark, 1992; Uysal ve ark, 1999). BOS’ta CRP pozitifliğinin ve düzeylerinin düşüklüğü ise, sistemik sitokin salınımından sonra karaciğerde CRP sentezlenmesi ve pik düzeye ulaşması için 24 saat kadar süre gerekmesine ve daha sonra BOS’ta saptanabilmesine bağlanmıştır (Jaye ve Waites, 1997; Saez-clorens ve Lagrutta, 1993; Heney ve ark, 1992; Uysal ve ark, 1999).

Bakteriyel ve aseptik menenjit ayırımında, çalışmamıza ve bu konuda yapılan diğer çalışmalara dayanarak ister BOS’ta isterse de serumda CRP testinin pozitif olması olayın büyük ihtimalle bakteriyel kaynaklı olduğunu göstereceği serum CRP’nin bu ayırıcı teşhiste daha iyi bir gösterge olduğu kanısındayız.

Sonuç olarak; menenjitli hastalarda BOS ADA seviyelerindeki yüksekliğin tüberküloz menenjite özgü olmadığını, brusella menenjit olgularında da yükselebileceğini ve en uygun cut- off değerini 10 U/L olabileceğini belirledik. Bununla birlikte tüberküloz prevalansının yüksek ve ileri tanısal testlerin pahalı olduğu ülkemizde, BOS ADA aktivitesinin ucuz ve kolay bir test olarak tüberküloz menenjitinin erken tanısında rutin laboratuvar testleri arasına girebileceği kanaatindeyiz. Menenjitli hastalarda BOS ve serumda CRP ölçümünün ise pürülan ve aseptik menenjit ayırımında kullanılabilecek yol gösterici yardımcı bir test olduğu, ancak serum CRP değerlerinin bu ayırımda kullanılmasının yeterli olacağı görüşündeyiz.

6.SONUÇ

Menenjit hızlı tanı ve erken tedavi yapılması gereken, morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir infeksiyon hastalığıdır.

Bu çalışmada; ülkemizde infeksiyon hastalıklarının ve özellikle menenjitlerin çokluğu, hastaların sağlık kuruluşlarına geç müracaatı, yaygın ve yanlış antibiyotik kullanılması sonucu santral sinir sistemi infeksiyonlarının tanısında karşılaştığımız güçlükler nedeniyle farklı etyolojiye sahip menenjitli hastaların beyin omurilik sıvılarında adenoazin deaminaz ve C-reaktif protein düzeylerini ölçerek, ayırıcı tanıdaki önemlerini araştırmayı amaçladık.

Özellikle tüberküloz menenjit tüberkülozun en ağır klinik formudur. Günümüzde modern antitüberküloz ilaçlara rağmen mortalite ve nörolojik sekel oranlarının yüksek olması nedeniyle erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Tüberküloz menenjit tanısında BOS sedimentinde ARB görülmesi erken tanı için çok önemlidir. Ancak ARB pozitifliği %10-40 arasında değişmektedir. Kesin tanı BOS kültüründe tüberküloz basilinin üretilmesi ile konulsada 4-6 hafta gibi çok uzun bir sürede sonuç alındığından erken tanıda yardımcı değildir. Bu nedenle tüberküloz menenjit tanısında hızlı sonuç veren ve duyarlılığı yüksek testlere gereksinim vardır. Bu amaçla, bu çalışmada; menenjitli olguların beyin-omurilik sıvısında adenoazin deaminaz aktivitesini ölçerek tüberküloz menenjit tanısına katkısı değerlendirildi.

Yaptığımız çalışmada; tüberküloz menenjitli olgularda BOS ADA düzeylerini, pürülan, aseptik ve brusella menenjitli olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Bunun yanında brusella menenjitli olguların BOS ADA düzeyleri de pürülan ve aseptik menenjitli olgulara göre anlamlı olarak yüksekti. Pürülan ve aseptik menenjit olguların BOS ADA düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark yoktu. Çalışmamızda ayrıca BOS direkt preparatında ARB (+) saptanan ve/veya BOS kültüründe basil izole edilen olguların BOS ADA değerlerini 10 U/L üzerinde tespit ettik.

Sonuç olarak; bu konuda yapılan diğer literatür çalışmaları da göz önüne alındığında BOS ADA testi için uygun cut- off değerinin 10 U/L olduğuna ve brusella menenjitinin ayırıcı tanıda düşünülmesi kaydıyla tüberküloz menenjitinin erken tanısında kullanılabilecek güvenli bir test olduğu kanaatine vardık.

Akut bakteriyel ve aseptik menenjitlerin ayırıcı tanısının hızla yapılması, tedavi yaklaşımı, prognoz, hospitalizasyon süresi ve maliyet açısından büyük önem

taşımaktadır. CRP ölçümü, infeksiyonun şiddetini belirlemede, viral hastalıkları bakteriyel olanlardan ayırmada, antimikrobiyal tedavinin etkinliğini izlemede ve komplikasyonları saptamada yararlıdır. İnflamasyona uğramış meninkslerden, pasif difüzyon şeklinde serumdan beyin omurilik sıvısına geçen C-reaktif proteinin tesbiti, menenjitin bakteriyel kaynaklı olduğunun göstergesidir.

Çalışmamızdaki menenjitli olguların BOS C-reaktif protein düzeylerini karşılaştırdığımızda ise; pürülan menenjitli olguların BOS CRP düzeylerini, diğer üç grupta menenjit olgularına göre anlamlı olarak yüksek tespit ettik. Tüberküloz, aseptik ve brucella menenjitli olguların BOS CRP düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Özellikle aseptik menenjitli gruptaki olguların tamamında BOS CRP düzeyleri negatif idi. Menenjit gruplarını serum CRP düzeyleri açısından kıyasladığımızda ise, pürülan menenjitli olguların tamamında serum CRP değerleri pozitif iken aseptik menenjitli olguların %86.66'da serum CRP değerleri negatifti. Tüberküloz ve brucella menenjitli olguların serum CRP değerleri ise pürülan ve aseptik menenjitler arasında bir değerde tespit edildi.

Sonuç olarak; menenjitli hastalarda serum ve BOS CRP yüksekliğinin menenjitin bakteriyel kaynaklı olduğunun bir göstergesi olduğu ve pürülan ve aseptik menenjit ayırımında yol gösterici yardımcı testler olduğu düşüncesindeyiz.

7. ÖZET

Yapıcı K. Menenjitli hastalarda beyin-omirilik sıvısında adenoazin deaminaz ve C-reaktif protein düzeylerinin araştırılması, Y.Y.U.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Tezi, Van, 2010.

Menenjitler değişik yaşlarda, değişik mikroorganizmalar tarafından meydana getirilen SSS infeksiyonlarıdır. Erken tanı ve uygun antimikrobiyal tedavi hem mortalite hem de nörolojik sekel oranını azaltmaktadır.

SSS infeksiyonları ve menenjitlerde klinik belirti ve bulgularla birlikte BOS'un rutin biyokimyasal ve mikrobiyolojik tetkikleriyle büyük ölçüde tanı konulabilir. Tedavinin başarısı etyolojik ajanın erken ortaya çıkarılması ve özgül tedavinin derhal başlaması ile yakından ilgilidir. Ancak ülkemizde yaygın ve yanlış antibiyotik kullanımının ve laboratuvar olanaklarının yetersizliği nedeniyle BOS kültürü, BOS'un boyalı mikroskopik incelemesi ve serolojik yöntemler ile menenjitlerin yarısından fazlasında etken saptanamamaktadır. O halde erken ve uygun bir tedaviye başlamada mikrobiyolojik sonuçları beklemeden hekime yol gösterebilecek; erken tanıda daha çabuk ve güvenilir laboratuvar yöntemlerinin geliştirilmesinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu yöntemler arasında BOS ADA ve BOS CRP ölçümü sayılabilir.

Bu çalışmada, 2006–2009 yılları arasında kliniğimizde takip ettiğimiz 15 akut pürülan menenjitli, 15 tüberküloz menenjitli, 15 aseptik menenjitli ve 7 brusella menenjitli olmak üzere toplam 52 menenjitli hastada BOS ADA ve BOS CRP düzeylerini ölçülerek menenjitlerin ayırıcı tanısındaki önemleri araştırılmıştır.

Çalışmamıza aldığımız menenjit gruplarındaki olguların BOS ADA düzeylerini istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda, tüberküloz menenjitli olguların BOS ADA düzeyleri diğer 3 grup menenjit olgularına göre anlamlı olarak yüksekti. Brusella menenjitli olguların BOS ADA düzeyleri de pürülan ve aseptik menenjitli olgulara göre anlamlı olarak yüksekti. Pürülan ve aseptik menenjit olguların BOS ADA düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca kesin tüberküloz menenjiti tanısı almış olguların BOS ADA değerlerini de >10 U/L olarak bulduk.

Çalışmamızdaki menenjit olgularının BOS CRP düzeylerini karşılaştırdığımızda ise pürülan menenjitli olguların BOS CRP düzeylerini diğer üç grup menenjit olgularına göre anlamlı olarak yüksek tespit ettik. Aseptik menenjitli gruptaki olguların tamamında BOS CRP düzeyleri negatif idi.

Bu çalışmayla; menenjitli hastalarda BOS ADA seviyelerindeki yüksekliğin tüberküloz menenjitte özgü olmadığını, brusella menenjit olgularında da yükselebileceğini ve en uygun cut- off değerin 10 U/L olabileceğini belirledik. Bununla birlikte tüberküloz prevalansının yüksek ve ileri tanısal testlerin pahalı olduğu lkemizde, BOS ADA aktivitesinin ucuz ve kolay bir test olarak tüberküloz menenjitinin erken tanısında rutin laboratuvar testleri arasına girebileceği kanaatindeyiz. Menenjitlerde BOS CRP lmnn ise özellikle pürülan ve aseptik menenjit ayırımında yol gösterici yardımcı bir test olduğu, ancak serum CRP'nin bu ayırmada kullanılmasının yeterli olacağı dşnncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Adenozin deaminaz, C-reaktif protein, beyin-omirilik sıvısı, menenjit, tanı

8. SUMMARY

Yapıcı K. Investigation of adenosine deaminase and C-reactive protein levels of cerebrospinal fluid in patients with meningitis, Infectious Diseases and Clinical Microbiology of Specialization Thesis, Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Van, 2010.

Meningitis are the CNS infections that are caused by different microorganisms at variable ages. Early diagnosis and accurate antimicrobial therapy reduce mortality and neurological defects.

The diagnosis of CNS infections and meningitis can be done with clinic manifestations and findings and routine biochemical and microbiological examinations of CSF. The success of the therapy is closely related with early revealing of the agent and accurate therapy. However, in our country, because of the widespread and incorrect use of the antibiotics and insufficiency in laboratory possibilities, in more than half of meningitis the agent could not be determined by CSF culture, painted microscopic examination of CSF and serological methods. Therefore, for early diagnosis, more rapid and reliable laboratory methods that can help the clinicians in order to start an early and accurate therapy before microbiological results, need to be developed. Among these methods, measurement of CSF ADA and CSF CRP levels can be considered.

In this study, in 15 acute purulent meningitis, 15 tuberculous meningitis, 15 aseptic meningitis and 7 brucellosis meningitis patients we followed in our clinic, the significance of CSF ADA and CRP levels, between 2006-2009 years, were investigated.

When CSF ADA levels compared statistically between cases in meningitis groups in our study, CSF ADA levels were significantly higher in tuberculous meningitis than other 3 meningitis groups, CSF ADA levels were significantly higher in cases with brucellosis meningitis than the other cases with purulent and aseptic meningitis. CSF ADA levels were not meaningfully different between cases with purulent and aseptic meningitis. Also, in patients that had been determined as exact tuberculous meningitis, CSF ADA levels were >10 U/L.

When we compared CSF CRP levels of the meningitis cases in our study, we determined that CSF CRP levels of the cases with purulent meningitis were

significantly higher than other three groups of meningitis cases. CSF CRP levels were negative in all cases with aseptic meningitis.

By this study, we determined that, increased CSF ADA levels in patients with meningitis is not specific for tuberculous meningitis, it can also be increased in brucellosis meningitis and the most acceptable cut-off value is 10 U/L. In addition, we believe that CSF ADA activity may be one of the routine laboratory tests used for early diagnosis of tuberculous meningitis with its inexpensiveness and convenience, in our country where tuberculous has a high prevalence and diagnostic tests are expensive. We consider that, measurement of CSF CRP in meningitis may be useful as a helper test for differential diagnosis of purulent and aseptic meningitis, but serum CRP levels is enough for this differentiation.

Key Words: Adenosine deaminase, C-reactive protein, cerebrospinal fluid, meningitis, diagnosis

KAYNAKLAR

- ❖ Abigail Z. Tuberculosis. Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM eds. Infections of the Central Nervous System Third ed. Philadelphia. Liippincott Williams and Wilkins 2004: 441-60.
- ❖ Agrawal A. CRP after 2004. Molecular Immunology 2005; 42: 927-930.
- ❖ Akdeniz H, Irmak H, Anlar Ö, Demiröz AP: Central nervous system brucellosis: Presentation, diagnosis and treatment. J Infect, 1998; 36: 297-301.
- ❖ Alataş F, Uslu S, Moral M, et al. Akciğer tüberkülozunda serum adenozin deaminaz aktivitesi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2003; 51: 277-81.
- ❖ Alison A, Bartfield MD. Bacterial Meningitis. Primary Care Update OB/GYNS 2000; 7: 49-54
- ❖ Allan R, Tunkel W, Sheld M. Acute meningitis. İn: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Eds. Principles and Practice of Infectious disease. 4th. ed. New York. Churchill Livingstone. 1995: 831-864.
- ❖ Altay G. Akut Bakteriyel Menenjitler. Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 991-07.
- ❖ Altunay H, Öncül O, Çavuşlu Ş. Reküran Menenjitler: 14 olgu nedeniyle. Klimik Dergisi 2001; 14: 150-153.
- ❖ Arıbaş Türk E, Özcan M, Ay M, et al. Tüberküloz menenjitte beyin omurilik sıvısı adenozin deaminaz düzeyinin tanı değeri. Flora 1997; 2: 127-31.
- ❖ Arısoy ES. Akut viral menenjitler. Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M. ed. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 1007-14.
- ❖ Ateş Y, Ergün H, Tüzün A, et al. Ailesel akdeniz ateşi olan hastalarda lenfosit alt grupları ve serum adenozin deaminaz düzeyleri. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2005; 4: 112-6.
- ❖ Attia J, Hatala R, Cook DJ et. al. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? JAMA 1999; 282: 175-181.
- ❖ Ayaz C, Gül K, Hoşoğlu S, Arıtürk S. Menenjit olgularında C-reaktif protein değerlerinin araştırılması. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 1992; 6(3): 179-181.
- ❖ Baheti R, Laddha P, Gehlot RS. CSF - Adenosine Deaminase (ADA) Activity in Various Types of Meningitis. Journal, Indian Academy of Clinical Medicine. October-December 2001. Vol. 2, No. 4: 285-287.

- ❖ Bakırcı Y. İskemik stroklu hastalarda fibrinojen ve C-reaktif protein düzeylerinin belirlenmesi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği, İhtisas tezi, Erzurum 2001.
- ❖ Baki A. Uçar B. Değer O. The value of CSF adenosine deaminase levels in the differential diagnosis of childhood meningitis. *Türk J Pediatr* 1992; 34: 99-101.
- ❖ Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 389-394.
- ❖ Baum SG, Koll B. Acute viral meningitis and encephalitis. İn: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. *Infectious Diseases*. Third ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004: 1286-1292
- ❖ Behlau I, Ellner JJ. Chronic meningitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Sixth ed. New York: Churchill Livingstone, 2005: 1132-1141.
- ❖ Ben Gershom E, Briggeman-Mol GJ, de Zegher F. Cerebrospinal fluid C- reactive protein in meningitis: Diagnostic value and pathophysiology. *Eur J Pediatr* 1986; 145:246-9.
- ❖ Berenguer J, Moreno S, Laguna F, et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992; 326: 668-672.
- ❖ Bilgehan H. Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi-İZMİR 2000; 310.
- ❖ Bilgiç H. Tüberküloz epidemiyolojisi. Kocabaş A (ed). *Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü*. Ankara, Emel mat. 1991: 401-37.
- ❖ Bonsu BK, Harper MB. Fever interval before diagnosis, prior antibiotic treatment and clinical outcome for young children with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 566-572.
- ❖ Bouza E, Torre MG, Parras F, et al. Brucellar menengitis. *Revi Infect Dis*, 1987; 9: 810-822.
- ❖ Bozdemir H, Aslan K, Sarıca Y. Santral sinir siteminde demiyelizasyonla seyreden sistemik hastalıklar: Nörobrusella. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Arşiv 2006; 15: 413-417.
- ❖ Bucher A, Gaustad P, Pape E: Chronic neurobrucellosis due to brucella melitensis. *Scand J Infect Dis*, 1990; 22: 223-226.

- ❖ Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis*, 2009 Nov 10.
- ❖ Büke AÇ, Saydam CÇ, Çavuşoğlu C, et al. Tüberküloz Menenjit Tanısında Klinik ve Laboratuar Bulgularının Değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2000; 14: 307-10.
- ❖ Cengiz TA. *Streptococcus pneumoniae*. Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi-Ankara 1999; 365-69.
- ❖ Chawla RK, Seth RK, Raj B, et al. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in tuberculosis and bacterial meningitis. *Tubercle* 1991; 72: 190-2.
- ❖ Choi SH, Kim YS, Bae IG, et al. The possible role of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 10-15.
- ❖ Correa MF, Armas E, Diaz D, et al. Diagnosis of tuberculous meningitis by detection of adenosine deaminase activity and amplification of nucleotide sequences with PCR. *Acta Cient Venez* 2001; 52: 52-4.
- ❖ Coşkun D, Göktaş P, Özyürek S. Akut pürülan, viral ve tüberküloz menenjitlerde prognoz ile prognoza etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. *Flora*. 1997; 3: 188-194.
- ❖ Çelebi G. Bakteriyel-viral menenjit ayırımında erken dönemde serum prokalsitonin ve akut faz yanıtlarının değeri. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İhtisas Tezi, İstanbul. 2001.
- ❖ Çelik İ, Özden M, Kılıçoğlu A. Yüzyirmibir menenjit olgusunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Klinik Derg* 2003; 16(1): 11-14.
- ❖ Da Cunha S, Gaspar E, Meliço-Silvestre A, et al. Neurobrucellosis-another cause of increased adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 1990; 161: 156-7.
- ❖ Dastur DK, Manghani DK, Udani PM. Pathology and pathogenetic mechanisms in neurotuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 733-52.
- ❖ De Zegher F, Ben Gershom E, Briggeman-Mol GJ. CRP in case of consecutive bacterial and viral meningitis. *The Lancet* 1984; 2: 1465-1466.
- ❖ Diculencu D, Miftode E, Turcu T, et al. The value of C-reactive protein in differentiation of bacterial meningitis from viral meningitis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1995; 99: 144-50.

- ❖ Doğanay M. Tüberküloz menenjit. Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M. ed. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 1014-18.
- ❖ Donald PR, Schaaf HS, Schoeman JF. Tuberculous Meningitis and Miliary Tuberculosis: The Rich Focus Revisited. The Journal of Infection 2005; 50: 193-5.
- ❖ Duygu F, Koruk Tekin S, Gürsoy B, et al. Bölgemizde sık görülen bir hastalığın nadir klinik formu: Nörobruselloz-olgu sunumu. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2009; 6(2): 13-14.
- ❖ Eisenstein LE, Calio AJ, Cunha BA. Herpes Simplex (HSV-1) Aseptic Meningitis. Heart Lung 2004; 33: 196-7.
- ❖ Erdiñç L, Işık B, Mete M, Bircan Z, Batun S. The value of cerebrospinal fluid adenosine deaminase determination in the diagnosis of tuberculous meningitis. İnfek Derg 1997; 11: 49-52.
- ❖ Erol S, Çetin K. Bakteriyel Menenjitlerde İnflamatuvar Mekanizmalar. Flora 2001; 6: 22-9.
- ❖ Erol S, Kaya A, Yılmaz Ş. Tüberküloz menenjitte beyin omirilik sıvısında Antijen 60'a karşı oluşan Ig G antikorlarının tanı değeri. Flora 1998; 3(4): 248-52.
- ❖ Fazlı ŞA. Neisseria ve Branhamella. Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi-Ankara 1999; 371-86.
- ❖ Felek S, Kılıç SS, Akbulut A, et al. Kronik rekürren Brucella meningoensefaliti: Bir olgu bildirisi. Klimik Derg 1993; 6: 42-4.
- ❖ Galanti B, Nardiello S, Russo M, et al. Increased lymphocyte adenosine deaminase in typhoid fever. Scand J Infect Dis 1981; 13: 47-50.
- ❖ Gendrel D, Raymond J, Coste J et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 875-81.
- ❖ Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 36th ed Antimicrobial Therapy Inc 2006, USA.
- ❖ Goldacre MJ. Acute bacterial meningitis in childhood. Incidence and mortality in a defined population. Lancet 1976; 1: 28-31.
- ❖ Gotuzzo E, Celillo C: Brucella. Infectious diseases. Eds: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. Harcourt Brace Jovanovich Inc. Philadelphia, 1992: 1513-1518.
- ❖ Göktaş P, Ceran N, Coşkun D, et al. Onbeş rekürren menenjit olgusu. Flora 1998; 3 (1): 53- 60.

- ❖ Görenek L, Yuluğ G, Dizer U. Beyin omurilik sıvısında haptoglobülin, orosomukoid, fibronektin, C-reaktif protein ve laktik dehidrogenaz ölçümünün menenjitlerin ayırıcı tanısındaki değeri. *Türk Hij Den Biy Derg* 1996; 53: 33-8.
- ❖ Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clinical Microbiology Reviews* 1992; 5: 130-45.
- ❖ Gripshover MB, Elinor JJ. Chronic meningitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Vol 1. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 997-1006.
- ❖ Güçlü AÜ, Kılıç A, Küçükarslan A, et al. Beyin-omurilik sıvılarından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005; 47: 204-208.
- ❖ Güvenir T. Çocukluk çağı menenjitlerinde beyin omurilik sıvısında C-reaktif protein ve tümör nekroz faktör alfanın tanısındaki değeri. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İhtisas Tezi*, Adana, 1990.
- ❖ Hatipoğlu K, Yüksekol İ, Özkan M, et al. Tüberküloz tanısında serum adenoazin deaminaz ölçümünün önemi. *Gülhane Tıp Dergisi*, 2003; 45(2) :165-168.
- ❖ Heney D, Lewis IJ, Evans SW, et al. Interleukin-6 and its relationship to C-reactive protein and fever in children with febrile neutropenia. *J Infect Dis* 1992; 165: 886-90.
- ❖ Horwitz SJ, Boxerbaum B, O'Bell J. Cerebral herniation in bacterial meningitis in childhood. *Ann Neurol* 1980, 7: 524-528.
- ❖ Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-47.
- ❖ Jinkins JR, Gupta R, Chang KH, et al. MR imaging of central nervous system tuberculosis. *Radiol Clin. Nort Am* 1995; 33: 771- 786.
- ❖ John M, Raj IS, Macaden R, et al. Cerebrospinal fluid C-reactive protein measurement. A bedside test in the rapid diagnosis of bacterial meningitis. *J Trop Pediatr* 1990; 36: 213-7.
- ❖ Kalkan A, Bulut V, Bulut S, et al. Neurobrucellosis: Case report. *İnfek Derg* 2000; 14: 131-4.
- ❖ Kane BJ, Kuhn JG, Roush MK. Pentostatin: an adenosine deaminase inhibitor for the treatment of hairy cell leukemia. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 939-947.
- ❖ Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit I: Etiyopatogenezi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 57-66.

- ❖ Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit II: Klinik bulgular ve tanı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 128-138.
- ❖ Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am 1999; 13: 579-594.
- ❖ Karakartal G, Altay G, Arısoy ES, Doğanay M. Menenjitler. Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M editörler. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 985-1018.
- ❖ Karsen H. Nörobruselloz tanısıyla takip edilen hastaların değerlendirilmesi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilimdalı, İhtisas Tezi, Van, 2006.
- ❖ Karsen H, Akdeniz H, Karahocagil MK, et al. Toxic-febrile neurobrucellosis, clinical findings and outcome of treatment of four cases based on our experience. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2007; 39: 990-995.
- ❖ Kayır H, Uzbay İT. Santral Adenozinerjik Sistem ve Klinik Önemi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 2004; 14(3): 159-167.
- ❖ Kimberlin DW. Human herpesviruses 6 and 7: Identification of newly recognized viral pathogens and their association with human diseases. Pediatr Infect Dis J 1998; 17:59-68.
- ❖ Kleine TO, Zwerenz P, Zöfel P, Shiratori K. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). Brain Research Bulletin 2003; 61: 287-97.
- ❖ Kocabaş A: Akciğer Tüberkülozu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, Kocabaş A (Edi). Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1996; 396-443.
- ❖ Kocagöz T. Tüberküloz tanısında yeni laboratuvar yöntemleri. Enfeksiyon Bülteni 1996; 1(1): 30-3.
- ❖ Köylüoğlu O, Meram İ, Özdemir Y. Adenozin Deaminaz Metabolizması ve Klinik Önemi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi, 2002; 19(2): 153-160.
- ❖ Kurt H. Akut Bakteriyel Menenjitler. Flora. 1996; 1(3): 177-187.
- ❖ Kushner I, Peltola H, Valmari P. C-reactive protein in meningitis. The Lancet 1984; 323: 741-2.
- ❖ Lapaque N, Moriyon I, Moreno E, Gorvel JP: Brucella lipopolysaccharide acts as a virulence factor. Curr Opin Microbiol, 2005; 8(1): 60-66.
- ❖ Leonard JM, Des Prez RM. Tuberculous meningitis. Infect Dis Clin North Am 1990; 4: 769-87.

- ❖ Lopez-Cortes LF, Cruz-Ruiz M, Gomez-Mateos J, et al. Adenosine deaminase activity in the CSF of patients with aseptic meningitis: Utility in the diagnosis of tuberculous meningitis or neurobrucellosis. *Clin Infect Dis*, 1995; 20(3): 525-30.
- ❖ Lopez-Goni I, Moriyon I: *Brucella: Molecular and cellular biology*. J Antimicrob Chemother, 2005; 56(2): 443-444.
- ❖ Malan C, Donald PR, Golden M et al. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in the diagnosis of tuberculous meningitis. *J Trop Med Hyg* 1984; 87: 33-40.
- ❖ Marra CM, Whitley RJ, Scheld WM. Approach to the Patient With Central Nervous System Infection. Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM eds. *Infections of the Central Nervous System Third ed*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins 2004: 1-4.
- ❖ Martinez-Martin P, Herreros A, Tellez A, et al. Meningitis of viral or possible viral etiology in adults: Study of 325 cases. *Neurologia* 1990; 5: 4-10.
- ❖ Martinez-Vazquez JM, Ocana I, Ribera E, et al. Adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous peritonitis. *Gut* 1986; 27: 1049-53.
- ❖ McLean DR, Russell N, Yousuf-Khan M. Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 582-590.
- ❖ Newman DH. Evidence-based emergency medicine. Clinical assessment of meningitis in adults. *Annals of Emergency Medicine* 2004; 44: 71-3.
- ❖ Niklasson PM, Lundbergh P, Strandell T. Prognostic factors in meningococcal disease. *Scand. J. Infect. Dis*. 1971; 3: 17-25.
- ❖ Oktar-Arslan M. Kliniğimizde son altı yıldır izlenen menenjit olgularının değerlendirilmesi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İhtisas Tezi, İstanbul, 2006.
- ❖ Onul M. Sinir Sistemi Enfeksiyonları. Sistemik Enfeksiyon Hastalıkları, Ankara: Ayyıldız Matbaası, 1983; 195-215.
- ❖ Öger O. Günümüzde Tüberküloz Tedavisi. In: Kocabaş A. Tüberküloz kliniği ve Kontrolü. Adana: Basımevi 1991: 295-304.
- ❖ Örmən B, Örmən M, Türker N, et al. Tüberküloz menenjitte beyin-omirilik sıvısında adenosin deaminaz aktivitesi. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2005; 19 (4): 415-418.
- ❖ Öztürk A. Akut otitis mediada C-reaktif proteinin değerlendirilmesi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İhtisas Tezi, Erzurum 1988.

- ❖ Özyürek S, Yaylı G, Kazgöl N, et al. 311 menenjit olgusunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol. Cem. Derg.* 1991; 21: 29-36.
- ❖ Pai M, Flores LL, Pai N et al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification test for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 633-43.
- ❖ Patıroğlu T, Koca Y, Hasanoğlu E, Üstündağ HB. Bakteriyel ve aseptik menenjit ayırımında beyin omirilik sıvısı C-reaktif proteinin önemi. *Erciyes Tıp Dergisi* 1988; 10:25.
- ❖ Pedro-Pons A, Foz M, Codina A, Rey C: Neurobrucellosis, study of 41 cases. *Cah Med.* 1972; 13: 855-62.
- ❖ Pemde HK, Harish K, Thawrani YP, et al. C-reactive protein in childhood meningitides. *Indian J Pediatr* 1996; 63: 73-7.
- ❖ Petterson T, Klockars M, Weber TH, et al. Adenosine deaminase activity in joint effusions. *Scand J Rheumatol* 1988; 17: 365-369.
- ❖ Pettersson T. Klockars M, Weber TH, et al. Diagnostic value of cerebrospinal fluid adenosine deaminase determination. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 97-100.
- ❖ Pfister HW, Fontana A, Tauber MG. et al. Mechanism of brain injury in bacterial meningitis: Workshop summary. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 463-479.
- ❖ Philip AG, Baker CJ. Cerebrospinal fluid C-reactive protein in neonatal meningitis. *J Pediatr* 1983; 102(5): 715-7.
- ❖ Piras MA, Gakis C. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in tuberculous meningitis. *Enzyme* 1973; 14: 311-7.
- ❖ Piras MA, Gakis C. Budroni M, et al. Immunological studies in mediterranean spotted fever. *Lancet* 1982; 1: 1249.
- ❖ Prober CG. The role of steroids in the management of children with bacterial meningitis. *Pediatrics* 1995; 95: 29-31.
- ❖ Przyjalkowski W, Lipowski D, Kolasa T, et al. C-reactive protein (CRP) and its significance in purulent meningitis. *Neurol Neurochir Pol* 1995; 29: 687-93.
- ❖ Rajs G, Finzi-Yeheskel Z, Rajs A, Mayer M. C-reactive protein concentrations in cerebral spinal fluid in gram-positive and gram-negative bacterial meningitis. *American Association for Clinical Chemistry*, 2002; 48(3): 591-592.
- ❖ Ribeiro MA, Kimura RT, Irulegui I, et al. Cerebrospinal fluid levels of lysozyme, IgM ve C-reactive protein in the identification of bacterial meningitis. *J Trop Med Hyg* 1992; 95: 87-94.

- ❖ Ribera E, Martinez-Vazquez JM, Ocana I, et al. Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. *J Infect Dis* 1987; 155: 603-7.
- ❖ Roine I, Foncea LM, Cofre J, et al. Serum C-reactive protein vs. tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta of the cerebrospinal fluid in diagnosis of bacterial meningitis with low cerebrospinal fluid cell count. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 1057-8.
- ❖ Romero JR, Newland JG. Viral Meningitis and Encephalitis: Traditional and Emerging Viral Agents. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2003; 14: 72-82
- ❖ Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute Bacterial Meningitis. Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM eds. *Infections of the Central Nervous System Third ed.* Philadelphia. Liippincott Williams and Wilkins 2004: 346-422.
- ❖ Saez-clorens X, Lagrutta F. The acule phase host reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 83-7.
- ❖ Salman N. Miliyer tüberküloz ve tüberküloz menenjit. *Klimik Derg.* 1989; 2: 22-4
- ❖ Saribaş Z. Tüberküloz tedavisinde yeni ilaç geliştirme çalışmaları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37:159-163.
- ❖ Sawyer MH. Enterovirus infections: Diagnosis and treatment. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1033-9.
- ❖ Sawyer MH, Rotbart HA. Viral Meningitis and Aseptic Meningitis Syndrome. Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM eds. *Infections of the Central Nervous System Third ed.* Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins 2004: 75-93.
- ❖ Segreti J, Harris AA. Acute bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 797-809.
- ❖ Sormunen P, Kallio MJ, Kilpi T, et al. C-reactive protein is useful in distinguishing gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr* 1999; 134: 725-729.
- ❖ Sanchez-Sousa A, Torres C, Campello MG, et al. Serological diagnosis of neurobrucellosis. *J Clin Pathol*, 1990; 43: 79-81.
- ❖ Sözen HS. Bruselloz. Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M, ed. *İnfeksiyon Hastalıkları'nda.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 486-490.
- ❖ Şahin M. 1993-1996 yılları arasında kliniğimize yatırılan akut bakteriyel menenjit vakalarının retrospektif incelenmesi. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Hastanesi II. Çocuk Kliniği, İhtisas Tezi, İstanbul, 1997

- ❖ Thomas R, Kameswaran M, Murugan V. et al. Clinical records: sensorineural hearing loss in neurobrucellosis. J Laryngol Otol 1993; 107: 1034-6.
- ❖ Thwaites GE, Chau TT, Stepniowska K, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. Lancet 2002; 360: 1287-92.
- ❖ Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous Meningitis: Many Questions, Too Few Answers. The Lancet Neurology 2005; 4: 160-70.
- ❖ Torun MM, Bahar H, Vural S. Erişkinlerde bakterili menenjit etkenleri. İnfeksiyon Derg. 1997; 11 (1): 37-41.
- ❖ Tucker T, Ellner TT: Chronic Meningitis. Scheld WM, Whitley RJ, David TD Eds. Infections of the central Nervous System. Raven Press, New York, 1991; 703-728.
- ❖ Tunkel AR, Scheld WM. Meningitis. In: Betts RF, Chapman SW, Penn RL eds. Reese and Betts. A Practical Approach to Infectious Diseases. Fifth ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003: 173-204.
- ❖ Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth ed. New York: Churchill Livingstone, 2005: 1083-1126.
- ❖ Tuzcu M, Tuzcu S. Beyin omirilik sıvısı (BOS). Teşhiste laboratuvar testleri. Yüce yayınları. 1992: 279-88.
- ❖ Tülek N, Fışkın-Taşdelen N. Akut Bakteriyel Menenjitler. Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri Cilt 2, İstanbul, 2008: 1390-1422.
- ❖ Tüysüz A. Beyin omurilik sıvısında C-reaktif protein ve laktat dehidrogenazın akut bakteriyel menenjit tanısındaki değerleri. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İhtisas Tezi, Erzurum, 1990.
- ❖ Ungerer JP, Oosthuizen HM, Bissbort SH, Vermaak WJ. Serum adenosine deaminase: Isoenzymes and diagnostic application. Clin Chem. 1992 Jul; 38(7): 1322-6.
- ❖ Uysal G, Tülek N, Yüksel G, Yüksel S. Menenjitlerde Serum ve Beyin-Omurilik Sıvısında C-Reaktif Protein ve İnterlökin-6 Düzeyi. Klimik Dergisi 1999; 12(3): 89-92.
- ❖ Uzun Ö. Akut Bakteriyel Menenjit. Hacettepe Tıp Derg 2001; 32(3): 260-271.

- ❖ Uzun Ö, Ünal S. Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları, Bölüm 10: MSS İnfeksiyonları. Bilimsel tıp yayınevi 2002; Cilt 2: 691-707.
- ❖ Valdes L, San Jose E, Alvarez D, Valle JM. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. Eur Respir J. 1996 Apr; 9(4): 747-51.
- ❖ Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. The New England Journal of Medicine 2004; 351: 1849-59.
- ❖ Van Deuren M, Brandtzaeg P, Van Der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 144-166.
- ❖ Vatansever-Taneri N. İnfeksiyon Hastalıkları Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde Yatırırlarak İzlenen Menenjitli Olguların Değerlendirilmesi. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İhtisas Tezi, İzmir, 2006.
- ❖ Veena B. Adenosine deaminase isoenzymes and pleural tuberculosis. J Lab Clin Med 1996; 127: 326-7.
- ❖ Verghese A, Gallemore G. Kernig's and Brudzinski's signs revisited. Rev Infect Dis 1987; 9: 1187-1192.
- ❖ Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1986: Report of a multistate surveillance study. The Bacterial meningitis study group. J Infect Dis 1990; 162: 1316-1323.
- ❖ Wilson C. Acute phase responses. İn: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Disease. 4.th. ed. New York. Churchill Livingstone. 1995: 111-112.
- ❖ Wilson R, Sande A. Current İnfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi, Bölüm 7: MSS İnfeksiyonları. Nobel Tıp Kitabevleri Cilt 1, 2004: 65-85.
- ❖ Yalçın AN, Dökmetaş İ. Erişkinlerde pnömokoksik menenjitler: 34 olgunun retrospektif incelenmesi. İnfeks Derg. 1996; 10(1): 29-31.
- ❖ Yamazhan T, Arda B, Taşbakan M ve arkadaşları. Akut pürülan menenjitli 94 olgunun analizi. Klimik Dergisi 2004; 17: 95-98.
- ❖ Yetişkul F, Yücel N, Fincancı M, Nazlıcan Ö. Tüberküloz menenjit tanısında beyin omurilik sıvısında adenoazin deaminaz aktivitesi ölçümünün değeri [Özet]. 8.

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (1999, Antalya)
Özet Kitabı'nda. İstanbul: KLİMİK Derneği, 1997: 388

- ❖ Yılmaz A, Arıbaş E. Menenjitlerin tanı ve izleminde serum C-reaktif protein. Genel Tıp Dergisi 2001; 11: 99-103.
- ❖ Yılmaz A. Menenjitlerin tanı ve izleminde serum C-reaktif proteinin rolü ve prognoza etkili faktörler. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İhtisas Tezi, Konya, 2000.
- ❖ Zugar A, Lowi FD. Tuberculosis of the central nervous system. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. Infections of the central nervous system, 2nd ed. Philadelphia: Lipincott-Raven Publishers, 1997: 417-43.