



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE LUMBAR PONSİYON YAPILAN  
HASTALARDA GERİYE YÖNELİK KÜLTÜR  
SONUÇLARININ ANALİZİ**

Dr. MEHMET FATİH KORÇAK

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2017



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE LUMBAR PONSİYON YAPILAN  
HASTALARDA GERİYE YÖNELİK KÜLTÜR  
SONUÇLARININ ANALİZİ**

Dr. MEHMET FATİH KORÇAK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. ARZU DENİZBAŞI

İSTANBUL, 2017



## ÖNSÖZ

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak iyi bir hekim olmamız için emek veren ve bugünlere gelmemi sağlayan başta anabilimdalı başkanımız ve aynı zamanda tez hocam sayın Prof. Dr. Arzu Denizbaşı'na ve her zaman desteklerini gördüğüm Doç.Dr. Özge Onur, Doç. Dr.Haldun Akoğlu, Doç.Dr. Serkan Emre Eroğlu ve değerli uzmanlarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim boyunca dostluk ve arkadaşlıklarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, çalışma sürecim boyunca iyi ve kötü günde beni yalnız bırakmayan, sevgi ve desteğini hiç esirgemeyen değerli eşim Handenur Korçak'a ve biricik aileme teşekkürlerimi sunarım. İyi ki varsınız...

Dr. Mehmet Fatih Korçak

İstanbul, 2017

## **ÖZET**

Menenjit, çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu, beyin zarlarını ve beyin dokusunu zedeleyen, beyin omurilik sıvısında hücresel ve biyokimyasal değişiklikler ve klinikte nörolojik bulgularla karakterize akut veya kronik gidişli inflamatuvar bir hastalıktır. Baş ağrısı ve ateş genellikle en erken semptomlardır, bunu konfüzyon veya koma takip edebilir. Menenjit öntanısı alan hastalara lumbar ponksiyon işlemi mutlaka yapılmalıdır. Beyin omirilik sıvısında üreyen patojenlerin tespit edilmesiyle tanı kesinlik kazanır. Erken dönemde uygulanan antibiyotik yada antiviral tedavi büyük önem kazanmaktadır. Çalışmamızda hastahanemiz otomasyon sisteminden Ocak 2013 ve Aralık 2015 yılları arasında hastahanemiz erişkin ve pediyatrik acil kliniklerinde lumbar ponksiyon işlemi uygulanan 412 hastaya ulaşıldı. Hastaların beyin omirilik sıvı örneklerinde üreyen etken patojenlerden ve biyokimya laboratuvar sonuçlarından bahsedilmiş ve bu sonuçların diğer yapılan çalışmalarla karşılaştırılmasına yer verilmiştir.

## **ANAHTAR SÖZCÜKLER**

Akut bakteriyel menenjit, beyin omurilik sıvısı, acil servis, lumbar ponksiyon

## **ABSTRACT**

Meningitis is an acute or chronic inflammatory disease characterized by cellular and biochemical changes in the cerebrospinal fluid and clinically neurological manifestations that are caused by various microorganisms, brain membranes and brain tissue. Headache and fever are usually the earliest symptoms, followed by confusion or coma. Lumbar puncture should be performed absolutely in patients who have premeningitis. The certain diagnosis is showing the pathogens in the cerebrospinal fluid. Early performed antibiotic or antiviral treatment is important. From our hospital automation system between January 2013 and December 2015 we have reached 412 adult and pediatric patients who were performed lumbar puncture. Causative pathogens in the cerebrospinal fluid specimens of patients and biochemical laboratory results were compared to other studies.

## **KEYWORDS**

Acute bacterial meningitis, cerebrospinal fluid, emergency room, lumbar puncture

## KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ

**ARB:** Aside rezistan basil

**BOS:** Beyin omurilik sıvısı

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**CRP:** C-Reactive protein

**EBV:** Ebstein Barr virüs

**HIV:** Human immunodeficiency virüs

**HSV:** Herpes simplex virüs

**Ig:** İmmünglobulin

**İ.v:** İntravenöz

**KBB :** Kan-beyin bariyeri

**LCV:** Lymphocytic choriomeningitis virüs

**LP:** Lumbar Ponksiyon

**MIK:** Minimum İnhibitör Konsantrasyon

**MRI:** Manyetik Rezonans Imaging

**PCR:** Polimeraz Chain Reaction

**PCT:** Procalcitonin

**SSS:** Santral sinir sistemi

**TBM:** Tüberküloz menenjit

**USG:** Ultrasound görüntüleme

**VZV:** Varisella Zoster virüs

**VM:** Viral menenjit

## ŞEKİLLER

|   |    |
|---|----|
| Şekil 1 TBM Patofizyolojisi [6].....                                      | 17 |
| Şekil 2 Pnömonokok menenjitli hastanın bilgisayarlı tomografisi [1] ..... | 30 |
| Şekil 3 Menenjitte şüphelenilen hastalara yaklaşım algoritmi.....         | 33 |



## TABLolar

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 1.</b> ABD'deki bakteriyel menenjitlerin etyolojisi.[1] .....   | 20 |
| <b>Tablo 2.</b> ABD dışındaki ülkelerde bakteriyel menenjit etyolojisi.[1] .....   | 20 |
| <b>Tablo 3.</b> ABM'de görülen belirti ve bulgular.[1] .....   | 23 |
| <b>Tablo 4.</b> SSS enfeksiyonu şüphesi olan hastaların BOS'undan çalışılan testler.[1],[2],[15] .....   | 28 |
| <b>Tablo 5.</b> Akut menenjitlerde BOS bulguları.[1] .....   | 28 |
| <b>Tablo 6.</b> Pürülan menenjitlerde ampirik antibiyoterapi.[1] .....   | 34 |
| <b>Tablo 7.</b> ABM'de önerilen antibiyoterapi.[1] .....   | 35 |
| <b>Tablo 8.</b> ABM tedavi süreleri.[1] .....  | 36 |
| <b>Tablo 9.</b> ABM'de spesifik antimikrobial tedavi.[1] .....   | 37 |
| <b>Tablo 10.</b> Böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal düzeylerde olan menenjitli erişkin hastalarda önerilen antibiyotik dozajları.[1] .....                       | 38 |
| <b>Tablo 11.</b> Böbrek ve karaciğer fonksiyon düzeyleri normal olan menenjitli yenidoğan, infant ve çocuk hastalarda önerilen antimikrobiyal ajan dozajları.[1] ..... | 39 |
| <b>Tablo 12.</b> TBM tedavisi için oluşturulmuş olan İngiliz ve Amerikan Kılavuzları.[22] .....  | 42 |
| <b>Tablo 13.</b> BOS kültüründe üreyen çeşitleri ve sayıları mikroorganizma .....  | 50 |
| <b>Tablo 14.</b> Kraniyel patolojilerin tespit edildiği radyolojik modalitelere göre sayıları .....  | 52 |
| <b>Tablo 15.</b> Erişkin ve pediatri acil servisinde ABM ön tanısında uygulanan antibiyotik/antiviral çeşitleri ve sayıları .....                                      | 53 |

## İÇİNDEKİLER

|  |     |
|--|-----|
| ÖNSÖZ.....                             | ii  |
| ÖZET.....                              | iii |
| ABSTRACT.....                          | iv  |
| KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ.....       | v   |
| ŞEKİLLER.....                          | 6   |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ.....                   | 10  |
| 1.1. Giriş.....                        | 10  |
| 1.2. Amaç.....                         | 10  |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                 | 12  |
| 2.1.Menenjit.....                      | 12  |
| 2.2. Anatomi.....                      | 13  |
| 2.3. BOS Fizyolojisi.....              | 14  |
| 2.4.Patogenez.....                     | 15  |
| 2.4.1. Bakteriyel menenjitler:.....    | 15  |
| 2.4.2. Viral menenjitler (VM):.....    | 16  |
| 2.4.3. Tüberküloz menenjit (TBM):..... | 16  |
| 2.5. Etiyoloji ve Epidemiyoloji.....   | 18  |
| 2.5.1. Bakteriyel Menenjitler:.....    | 18  |
| 2.5.2. Viral menejitler:.....          | 21  |
| 2.5.3. Tüberküloz menenjit:.....       | 22  |
| 2.6 Klinik Özellikler.....             | 22  |
| 2.6.1. Bakteriyel menenjitler:.....    | 22  |

|   |    |
|---|----|
| 2.6.2. Viral menenjitler: .....                             | 24 |
| 2.6.3. Tüberküloz menenjit: .....                           | 25 |
| 2.7 Tanı.....   | 26 |
| 2.7.1. Bakteriyel menenjitler: .....                        | 28 |
| 2.7.2. Viral menenjitler: .....                             | 30 |
| 2.7.3. Tüberküloz menenjit: .....                           | 31 |
| 2.8. Akut Menenjitten Şüphelenilen Hastalara Yaklaşım ..... | 32 |
| 2.9. Tedavi.....  | 35 |
| 2.9.1. Bakteriyel menenjitler .....                         | 35 |
| 2.9.2. Viral menenjitler .....                              | 40 |
| 2.9.3. Tüberküloz menenjiti .....                           | 41 |
| 2.10. Komplikasyonlar .....                                 | 42 |
| 2.11. Prognoz.....  | 42 |
| 2.12. Profilaksi .....                                      | 43 |
| 2.12.1. Aşılama.....  | 43 |
| 2.11.2 Kemoprofilaksi.....                                  | 45 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                    | 46 |
| 3.1 Çalışma Evreni ve Süresi .....                          | 46 |
| 3.2 Araştırma İçin Gerekli İzinler .....                    | 46 |
| 3.3 Çalışmada İncelenen Parametreler .....                  | 46 |
| 3.4 İstatistiksel Analizler.....                            | 48 |
| 4. BULGULAR .....   | 49 |
| 5.TARTIŞMA .....  | 54 |
| 5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları .....                         | 63 |
| 5.2 Çalışmanın Sonucu.....                                  | 63 |
| 6. Ek-1 (ARAŞTIRMA ETİK KURUL ONAYI) .....                  | 65 |
| 7.REFERANSLAR .....   | 66 |

## **1.GİRİŞ VE AMAÇ**

### **1.1. Giriş**

Menenjit, çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu, beyin zarlarını ve beyin dokusunu zedeleyen, beyin omurilik sıvısında (BOS) hücre sel ve biyokimyasal değişiklikler ve klinikte nörolojik bulgularla karakterize akut veya kronik gidişli inflamatuvar bir hastalıktır. Beyin parankimi ve medulla spinalisin enfeksiyonu sonucu oluşan hastalıklar ise ensefalomiyelit olarak tanımlanır[1].

Akut menenjit, meningeal semptomların saatlerle birkaç gün içinde ortaya çıktığı klinik tablodur. Baş ağrısı genellikle en erken semptomdur, bunu konfüzyon veya koma takip edebilir. Kronik menenjitin oluşması ise haftaları alabilir. Bazı durumlarda akut menenjit, kronik menenjit ve ensefalit bulguları birbirinden ayrılamaz. Bu durumda meningoensefalomiyelit terimi kullanılır[1].

Menenjitlerin etiyolojik dağılımı; yaş, coğrafi farklılıklar, mevsim, popülasyonun belirli etkenlere karşı duyarlılığı, genetik yapı, sosyoekonomik koşullar ve lokal endemik faktörlere bağılı olarak önemli değişiklikler gösterir.

Tanı ve antimikrobiyal tedavideki gelişmelere rağmen menenjit ve ensefalitler insanlarda ölüm ve kalıcı sekellerin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir[2].

Menenjitli bir hastada temel amaç, en kısa sürede tanı konulup etkin tedaviye başlanmasıdır. Hastalardan BOS kültür örneği alındıktan hemen sonra uygun ampirik antimikrobiyal tedaviye başlanılmalı, daha sonra klinik ve laboratuvar bulguları irdelenerek uygun tedaviye geçilmelidir[1],[3].

### **1.2. Amaç**

Bu çalışmada, kliniğimize başvurmuş ve menenjit ön tanısıyla izlenip Lumbar Ponksiyon (LP) yapılan hastaların, demografik özellikleri, etiyolojik faktörleri, BOS

ve kan laboratuvar bulgularını ve uygulanan tedavi ile hastahane de yatış sürelerini retrospektif olarak araştırmak, ülkemizdeki ve dünyadaki verilerle karşılaştırmak ve farklılıkları ortaya koymak amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Menenjit

Bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitler gibi birçok patojen mikroorganizma etkisine bağlı olarak santral sinir sistemi (SSS) enfekte olabilir. Enfekte eden ajanın virülansına, enfeksiyonun lokasyonuna ve klinik prezentasyona bağlı olarak akut, subakut veya kronik şekilde SSS enfeksiyonu oluşabilir. Kranyum ve spinal kord gibi hayati açıdan önemli bölgelerde geliştiğinden ciddi morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Bu sebepten dolayı acil müdahale gerektirirler.

Meninkslerin inflamasyonu menenjit olarak tanımlanır ve BOS'ta normalin üstünde lökosit varlığının saptanması olarak isimlendirilir. Klinik olarak saatler veya günler içinde meningeal semptomların ortaya çıkması akut menenjit olarak tanımlanır. Akut menenjit çoğunlukla bilinç değişikliği, baş ağrısı, ateş ve meningismus şikayetleriyle ortaya çıkar. Hastaların birçoğu yüksek ateş ile başvurur. Ateş genellikle 38C° üzerindedir [4]. Düşük bir oranda ise hastalar hipotermiktirler. Bu bulgu ve belirtiler yaşa, altta yatan hastalık varlığına (ör. kafa travması, yakın zamanda kranyal operasyon öyküsü, immün yetmezlik durumu ve BOS şanti varlığı) ve menenjite neden olan mikroorganizmaya göre değişiklik gösterebilir. Akut menenjit etkeni olan ajanlar; bakteriler (ör. *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*), virüsler (ör. enterovirüs, human immunodeficiency virus (HIV), herpes simplex virüs(HSV) kabakulak virüsü), protozoalar (ör. *Neigleria fowleri*) ve diğer parazitlerdir.

Subakut veya kronik menenjiti olan hastalar haftalar, aylar içinde hastahaneye başvururlar. Bu hastalarda da bilinç değişikliği, baş ağrısı, ateş, meningismus şikayetleri olur ancak daha sinsi başlar. Ateş; akut menenjitli hastalara göre daha düşük dereceldedir. Yine de akut menenjit sendromları ile karışabilir. Bu sendromlara daha çok mikobakteriler özellikle (*Mycobacterium tuberculosis*), spiroketler ve mantarlar neden olur[1],[2]. Akut menenjitli hastalarda hastalık semptomlar gözükmeden önce sessiz ilerler. 301 adet akut bakteriyel hasta üzerinde

yapılan vaka serisi çalışmasında; acil başvurularından önceki süreyi ortanca değeri olan 24 saat (IQR 1saat-14 gün) olarak tespit etmiş ve hastalarda bu süre içerisinde semptomların gözükmeye başladığı belirtilmiştir [5].

## 2.2. Anatomi

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

- 1) Dura mater: En dış tabakadır; elastik olmayan, dens bağ dokusundan oluşan sıkı bir yapıya sahiptir. Kalvaryuma ve omurgalara yapışık vaziyettedir. Diğer ismi de pakimeninkstir.
- 2) Araknoid mater: Orta kısımda yer alan tabakadır; elastik bağ ve sıkı kollajen dokudan oluşur. Örümcek ağı benzeri trabeküla yapısıyla duramater ve pia matere bağlanır.
- 3) Pia mater: En içte yer alan tabakadır. Elastik bağ ve gevşek kollajen dokudan meydana gelir. Pia mater SSS direkt teması olan meningeal tabakadır. Beyin ve omuriliği sararak ve dördüncü ventrikül ile ilişki halindedir. Pia mater ve araknoid birlikte leptomeninks olarak tanımlanır[3].

Meninks beyin ve spinal kord yüzeylerini kaplar. Menenjit subaraknoid aralıkta meydana gelen bir enfeksiyondur. Subaraknoid aralık aynı zamanda BOS'un bulunduğu boşluktur. Bu boşlukta oluşan enfeksiyonlar leptomeninksin beyin ve beyin sapını saran bütün yüzeyine yayılabilir .

Enfeksiyonlar, araknoid mater ile dura mater veya dura mater ile kemik dokular arasındaki herhangi bir yerde gelişebilir. Subdural enfeksiyonlar çabuk yayılarak subdural ampiyem oluşturmaya yatkındırlar. Epidural enfeksiyonlar ise daha çok ince epidural apseler şeklinde gözlenirler. Bu parameningeal enfeksiyonlar daha çok nöroşirürjik girişimler, mikroorganizmaların direkt invazyonu ve travmaya bağlı olarak oluşmaktadır.

Beyin ve beyin sapının dolaşım yapısında yer alan kapiller damarların yapısı vücudun diğer bölgelerindeki kapiller damarlardan farklılık gösterir. Beyin kapiller damarlarının endotel tabakası ve koroid pleksusun epitel hücreleri birbirleri ile sıkıca bağlanarak bir bariyer oluşturur. Bu yapı kan-beyin bariyeri (KBB) olarak

isimlendirilir. KBB seçici geçirgen özelliğe sahip olup, geçirgenliği yağda çözünürlük ile doğru, molekül büyüklüğü ile ters orantılıdır. BOS'tan kana doğru geçiş daha fazla olmaktadır. KBB ayrıca SSS'ni kalsiyum, potasyum, hidrojen, magnezyum gibi iyonlardan ve norepinefrin, asetilkolin, glisin gibi eksitatör maddelerin zararlı etkilerinden korumaktadır. KBB'nin immunoglobulinlere, komplemanlara ve antibiyotiklere karşı seçici geçirgenliği önemlidir[1], [3], [2].

### 2.3. BOS Fizyolojisi

Beyin yapısı içinde bulunan ve ventrikül boşluklarının iç yüzeyini kaplayan endepimal hücreler ile pia materin yüksek oranda vasküler yapı içeren villus denilen yapıları temas halinde bulunurlar. Bu yapılar koroid pleksus olarak isimlendirilir. Burada kan içindeki birtakım komponentler modifikasyona uğrayarak absorbe edilirler ve ventriküller içine tekrar salınırlar. Oluşan bu sıvının adı BOS'tur. BOS'un %15'i meninkslar arasından difüzyon ile oluşmakta iken %85'i üçüncü, dördüncü ve lateral ventriküllerde koroid pleksuslar tarafından meydana gelir.

Lateral ventriküllerden salgılanan BOS lateral ventriküllerden üçüncü ventriküle Monro deliği sayesinde, oradan Aqueductus Sylvii deliği sayesinde dördüncü ventriküle geçer. Son olarak sisterna magna'ya ise Luschka ve Magendie delikleri sayesinde geçer. Sisterna magna subaraknoid aralık boyunca devam etmektedir. BOS bahsi geçen bu yol boyunca devamlı bir şekilde ventriküller ve spinal kord etrafındaki subaraknoid boşluk içerisinde dolaşır ve buradan da superior sagittal sinüse açılan subaraknoid villus yapıları ile tekrardan kan dolaşımına katılır. BOS'un bu siklusu ve tamamen yenilenmesi üç ile dört saatte tamamlanır. Erişkin bir insanda günde ortalama 400-600 ml BOS üretilir. Herhangi bir anda bulunan normal BOS volümü yenidoğanda 10-60 ml iken erişkinlerde 100-160 ml dir. BOS üretimi ve tekrar kan dolaşımına katılımı dinamik bir denge halindedir.

Normal koşullarda BOS'nın oluşum hızı genellikle sabit ve ventrikül içi basınçtan bağımsız iken geri emilimi ventrikül içi basınca bağlıdır. Ventrikül içi basınç ortalama olarak 112 mmH<sup>2</sup>O basıncına eşit ise salgılanma ve geri emilim denge halinde demektir. 68 mmH<sup>2</sup>O basıncında BOS emilimi durur. BOS basıncının

artışı daha çok geri emilimdeki azalmaya bazen de obstrüksiyona bağlıdır[1],[3],[2],[6].

## 2.4.Patogenez

### **2.4.1. Bakteriyel menenjitler:**

Menenjitte neden olan bazı bakteriler (öz. *Neisseriae meningitidis* ve *Haemophilus influenzae*) spesifik pili ve fimbria yapıları sayesinde özellikle nazofarenks mukozasına tutunurlar. Daha sonra ise nazofarenks mukozasında kolonize olmaya başlarlar. Patojen yapıdaki bu bakteriler mukozal hücrelere tutunduktan sonra hücre içine fagositik vakuoller aracılığıyla taşınırlar ve buradan da sistemik dolaşıma geçerek invazif hastalık oluşturabilirler. Mukozal bariyeri geçen patojen bakteriler konak savunma mekanizmalarına karşı gelerek hastalık oluşturmaya çalışmaları gerekmektedir. Bakterinin sahip olduğu kapsül yapısı sayesinde nötrofil fagositozuna karşı konular ayrıca komplemana bağlı bakterisidal aktiviteye karşı bakteriyi koruyarak da intravasküler çoğalma sağlanmış olur.

*H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *S. Agalactiae* gibi menenjitte neden olan çoğu bakteri kapsül yapısına sahiptir. Bu bakteriler öncelikle lokal invazyon, daha sonra bakteriyemi ve meningeal invazyon oluştururlar[1].

Mikroorganizmalar SSS'ne dört temel yolla ulaşır:

1) Hematojen yol: Mikroorganizmalar SSS'ne en sık bu yolla ulaşır. Nazofarenks, trakea, bronşlar, akciğerler ve diğer organlarda meydana gelen apse veya inflamatuvar odaklar bakteriyemi odaklarıdır. KBB sayesinde her bakteriyeminin menenjitte sonuçlanmaz. Virüsler, funguslar, riketsiyalar ve protozoalar SSS'ne genellikle bu yolla ulaşırlar.

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

3) Schwann hücreleri yolu: Nöronları saran Schwann hücrelerinin oluşturduğu kılıf boyunca periferden SSS'ne doğru yayılım olabilir. Varisella Zoster virüsü ve Kuduz virüsü bu yolla yayılırlar.

4) Lenfatik yol: SSS lenfatik yapıya sahip değildir ancak retrofarenksteki lenfatik kanallardan bakteriler ilerleyerek epidural apselere neden olabilirler.

Leptomeningeal yapıya ulaşabilen bakterilerin çoğalması ve ardında da gram pozitif bakterilerden peptidoglikan ve teikoik asid ile gram negatif bakterilerden lipopolisakkaritin ortaya çıkması ile damar endotel yapısı etkilenir. Böylece KBB hasara uğrar ve geçirgenliği bozulur. Endotelden BOS içerisine geçen lökositlerden sitokinler (İnterlökin-1, İnterlökin-6, Tümör Nekroz Faktör) salgılanır. BOS emiliminin azalmasına bağlı olarak intraserebral kan akımı bozulur, BOS basıncı artarak serebral ödemin gelişmesine sebep olur. Bunun sonucunda serebral herni riski artar, kraniyal sinir paralizileri oluşabilir[1],[2],[7].

#### **2.4.2. Viral menenjitler (VM):**

Virüsler bütün mukozal yüzeylerde kolonize olabilir, ancak bazı konak savunma mekanizmaları virüsün girişini engeller. Solunum sistemindeki ince bir mukus tabakası, alveolar makrofajlar, mukosilyer aktivite, mide-barsak enzimleri, mide asiditesi ve salgısal immünglobulin A (IgA) konak savunma mekanizmalarıdır. Konak savunma sisteminden kurtulan virüsler çoğalıp yayılırlar. Virüsler önce ektranöral giriş yerinde çoğalır, daha sonra viremi yapar ve KBB engelini aşarak SSS'ne ulaşır[1],[2].

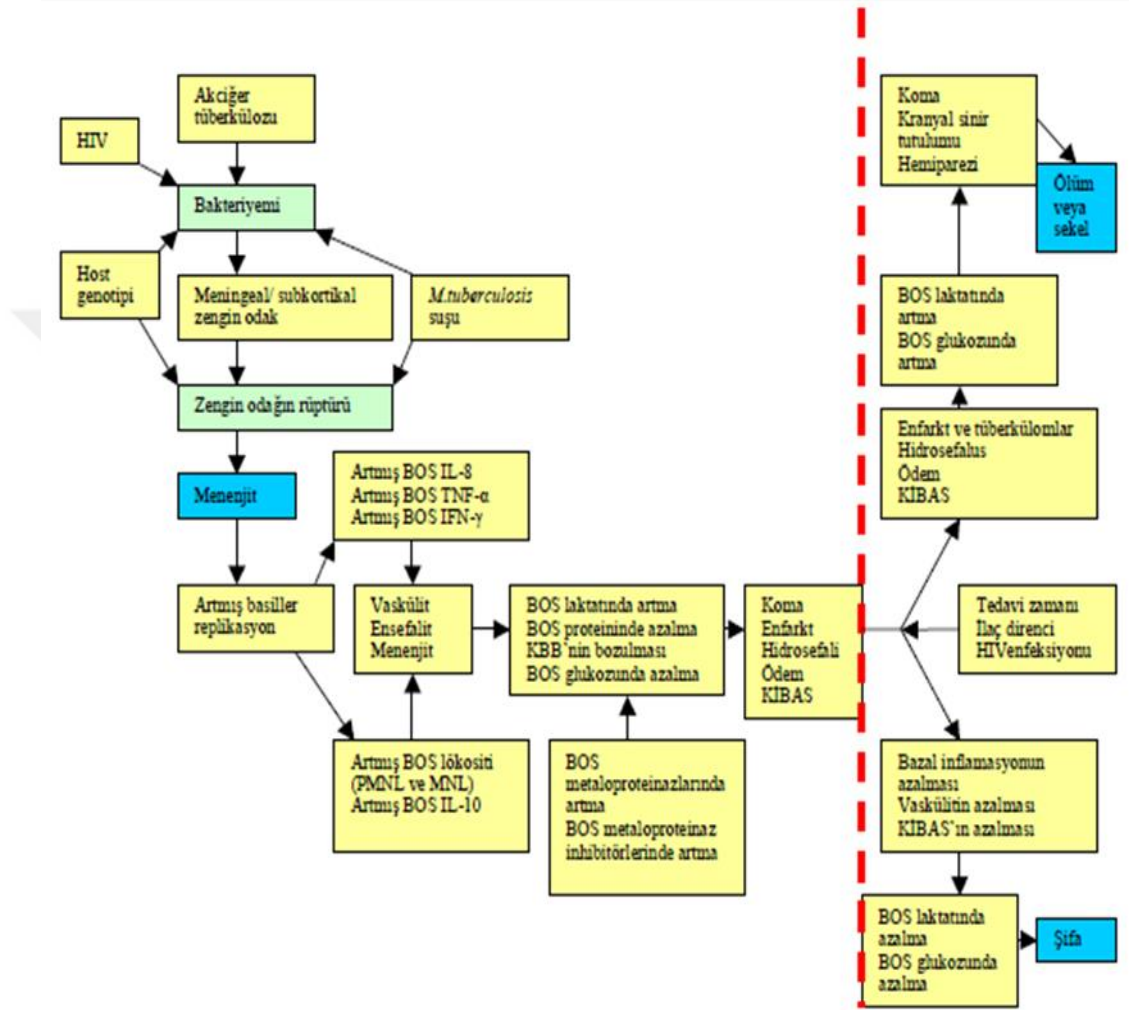
#### **2.4.3. Tüberküloz menenjit (TBM):**

TBM patofizyolojisi Şekil-1'de özetlenmiştir.

Tedavi öncesi

Tedavi

Tedavi sonrası



Şekil 1 TBM Patofizyolojisi [8]

## 2.5. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Akut menenjit tablosuna birçok enfeksiyöz ajan sebep olabilir. Bunlardan başlıcaları şunlardır:

### 2.5.1. Bakteriyel Menenjitler:

Her yıl 1.2 milyon ABM vakası dünya çapında gözükmektedir[9].

Menenjit en yaygın enfeksiyöz ölüm nedenlerinden biridir ve her yıl dünyada yaklaşık 135.000 ölümden sorumludur. Akut bakteriyel menenjitlerin (ABM) %80-85 kadarından üç bakteri sorumlu tutulmaktadır: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae*. ABD’de ABM’nin yıllar içerisindeki etken patojenlerin yüzdesi Tablo 1 ‘de gösterilmiştir[1]. Diğer %15-20’lik oran içinde *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Echerichia Coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, B grubu streptokoklar, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Serratia marcescens*, Salmonella grubu, *Bacillus anthracis*, *Proteus spp.*, *Treponema pallidum*, Leptospiralar, riketsiyalar ve diğerleri bulunur.

a) *Streptococcus pneumoniae*: Gram pozitif bir diplokoktur. Serotip çeşidi polisakkarid kapsülü antijenleri baz alındığında 90’ın üzerindedir. Bakteriyel menenjitlerin neredeyse %61’nin etkenidir. %19-26 oranında mortaliteye sahiptir. Hastalarda genellikle vücudun başka bir odağında pnömokok enfeksiyonu mevcuttur. (örneğin: pnömoni, otitis media, sinüzit, endokardit veya mastoidit). Pnömokok enfeksiyonu riski; splenektomi, multipl miyelom, alkolizm, malnütrisyon, hipogamaglobulinemi, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı, diabetes mellitus veya malignensi gibi durumlarda artar. BOS kaçağı ve kafa tabanı kırığı gibi durumlar sonrası oluşan menenjitlerde en sık gözlenen etken olarak pnömokoklar gösterilmektedir.

b) *Neisseria meningitidis*: Nazofarenks florasında patojen olmayan vaziyette yer alır. Sadece *N.meningitidis* ve *N.gonorrhoea* patojendir. Menenjit patogenezinde *N.gonorrhoea* hemen hemen hiç rol oynamaz. *N.meningitis* gram negatif bir diplokoktur. Polisakkarid kapsül antijenlerine göre 12 serotipi bulunur. Daha çok çocuklarda ve genç erişkinlerde bakterial menenjite neden olur. %3-13 oranında mortalite oranına sahiptir. ABM tanılı hastaların bir kısmında artirit gelişmekte. 696 adet vaka serisi üzerinde yapılan bir çalışmada; ABM'li hastaların %48 oranında artrit geliştiği ve artrit etyolojisinden 2/3 oranında *N. meningitis* sorumlu olduğu gösterilmiştir[10].

c) *Haemophilus influenzae*: Gram negatif bir kokobasildir. ABM'in %7'sinde etken rol oynar. %3-6 oranında mortaliteye sahiptir. 6 yaşın altındaki çocuklarda sıklığı artmış menenjit etkenidir. Kapsüller tip B suşu vakaların %90'ından fazlasından sorumludur. Etkin aşılanmanın yapılmaya başlanmasından sonra hastalığın insidansında düşme meydana gelmiştir[6].

d) *Listeria monocytogenes*: Gram pozitif bir kokobasildir. 1 aydan küçük bebeklerde ve 50 yaş üzerindeki hastalarda, alkoliklerde, kanser hastalarında, immünsüpresif durumlarda ve steroid tedavisi alanlarda sıklığı artmış olarak gözlenir.

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

f) Aerobik gram negatif basiller: Nöroşirürjik girişimlerden veya kafa travmasından sonra gelişen menenjitlerde etkindir. Ayrıca yaşlılarda, yenidoğanlarda, immünsüpresiflerde ve gram negatif septisemisi olanlarda da etken olabilir.

g) Stafilokoklar: *S.aureus* genellikle BOS şantı olanlar nöroşirürjik girişimlerden veya kafa travmalarından sonra gelişen menenjitlerde etkindir. % 14 oranında mortaliteye sahiptir. BOS şantı olan hastalarda gelişen menenjitlerin en sık etken *S.epidermidis*dir[1],[2],[6].

**Tablo 1.**ABD'deki bakteriyel menenjitlerin etyolojisi[1]

| Organizma                       | Toplam vaka yüzdesi |      |      |           |
|---------------------------------|---------------------|------|------|-----------|
|                                 | 1978-1981           | 1986 | 1995 | 2003-2007 |
| <i>Haemophilus influenzae</i>   | 48                  | 45   | 7    | 7         |
| <i>Neisseria meningitidis</i>   | 20                  | 14   | 25   | 14        |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 13                  | 18   | 47   | 58        |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 3                   | 6    | 12   | 18        |
| <i>Listeria monocytogenes</i>   | 2                   | 3    | 8    | 3         |
| Diğer*                          | 8                   | 14   | --   | --        |
| Bilinmeyen                      | 6                   | --   | --   | --        |

\*Gram negatif basil, streptokoklar, enterekoklar, Staf.aerius, anaeroblar ve difteroidler

**Tablo 2.**ABD dışındaki ülkelerde bakteriyel menenjit etyolojisi[1]

| Organizma                       | Toplam vaka yüzdesi |               |                   |           |
|---------------------------------|---------------------|---------------|-------------------|-----------|
|                                 | Birleşik krallık    | Dakar,Senegal | Salvador,Brezilya | Meksika   |
|                                 | 1980-1984           | 1970-1979     | 1973-1982         | 1993-2003 |
| <i>Haemophilus influenzae</i>   | 29                  | 20            | 23                | 50        |
| <i>Neisseria meningitidis</i>   | 25                  | 11            | 22                | 2         |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 20                  | 29            | 27                | 31        |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 7                   | 4             | --                | --        |
| <i>Listeria monocytogenes</i>   | 2                   | <0,5          | --                | --        |
| Diğer*                          | 16                  | 9             | 20                | 6         |
| Bilinmeyen                      | --                  | 26            | 18                |           |

\* Gram negatif basil, streptokoklar, enterekoklar, Staf. aerius, anaeroblar ve difteroidler

### **2.5.2. Viral menenjitler:**

Aseptik menenjit tanımı itibariyle enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz etkenlerden dolayı meydana gelen, lenfositik pleositozla karakterize ve ilk değerlendirmeler, rutin BOS boyamaları ve kültürlerinden sonra bile bir neden bulunamayan menenjitler olarak isimlendirilmektedir.

Aseptik menenjitin en sık nedeni virüslerdir. Aseptik menenjit tablosuna neden olan virüsler şunlardır:

a) Herpesvirüsler: Tüm aseptik menenjit vakalarının %0,5-3 oranında etken olarak HSV gösterilir. Genellikle menenjit etkeni HSV Tip2 olup, HSV Tip1 virüsü ensefalite neden olur. [11]Varisella Zoster virüs (VZV) ensefalit yaparken, Human Herpes virüs (HHV- 6) enfeksiyonu da menenjit ve ensefalite neden olabilir. Sitomegalovirüs ve Epstein Barr virüs (EBV) mononükleoz sendromu sırasında menenjite neden olabilir.

b) Enterovirüsler: VM'lerin %85-95'inden sorumludurlar VM'in en sık nedenidirler. Echovirus 18 ve 16, coxackievirus B1 ve B3, enterovirüs 71, coxackievirus B4 ve echovirus 25 menenjit nedeni ajanlardır. En duyarlı yaş grubu, önceden karşılaşmamaya bağlı bağışıklık olmaması nedeniyle süt çocuklarıdır

c) HIV: Meninkleri erken dönemde enfekte ederek sonrasında SSS'inde kalıcı olabilir. HIV menenjiti primer enfeksiyonun bir parçası olabildiği gibi enfekte bireylerde sekonder olarak da gelişebilir.

d) Arbovirüsler: Arbovirüslerin yol açtığı menenjit vakaları genellikle Kuzey Amerika'da görülür. Aseptik menenjitin en sık nedeni St. Louis ensefalit virüsüdür.

e) Kabakulak virüsü: Kabakulak hastalığının en sık nörolojik tutulumu menenjittir. Kabakulak vakalarının %10-30 oranında semptomatik aseptik menenjit gözlenir. En sık 5-9 yaş çocuklarda gözlenir..Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre iki-beş kat daha fazladır.

f) Diğer: Lenfositik koryomenenjit virüsü, adenovirüsler, influenza A ve B, parainfluenza virüsleri, rotavirüs, koronavirüs ve parvovirüs B19 enfeksiyonlarında menenjit oluşabilir[1],[2],[6],[12],[13].

### **2.5.3. Tüberküloz menenjit:**

*Mycobacterium tuberculosis* TBM olgularının çoğunluğunda etkindir.

*Mycobacterium bovis* ve atipik mikobakteriler de menenjit etkeni olabilirler.

Genellikle primer enfeksiyonun komplikasyonu olarak gelişir.

TBM görülme sıklığı toplumlardaki tüberküloz prevalansıya paralellik göstermektedir. Her yaşta gözlemlenir, ancak çocukluk çağında özellikle ilk beş yaşta, erişkin yaş grubunda ise en fazla 25-45 yaşları arasında görülmektedir.

HIV ile enfekte hastalarda tüberküloz önemli bir enfeksiyondur. *Mycobacterium avium complex* HIV ile enfekte hastalarda en sık mikobakteriyel etkenidir. HIV ile enfekte tüberkülozlu hastalarda TBM gelişme riski HIV ile enfekte olmayan tüberkülozlu hastalardan daha yüksektir[2, 8].

## **2.6 Klinik Özellikler**

### **2.6.1. Bakteriyel menenjitler:**

Hastaların çoğunda baş ağrısı, ateş, meninks irritasyon ve serebral disfonksiyon bulguları (ör. konfüzyon, delirium, letarjiden komaya kadar değişik ağırlıkta şuur bozukluğu çeşitleri) gözlemlenir. Hastaların üçte ikisinde klasik triad olan ateş, ense sertliği ve şuur değişiklikleri mevcut olup; ABM'de görülen belirti ve bulgular Tablo-3'de belirtilmiştir. 279 adet vaka serisi üzerinde yapılan bir çalışmada; gerek hastahane öncesi başvurularda gerekse hastahane kalış süresi boyunca ABM hastalarının %95'de ateş, %88'de ense sertliği, %78'de mental durum değişikliği gözükmetedir [14].

ABM'nin klasik triadının yanı sıra; hastaların bir kısmında bu bulguların tamamı gözükmeyebilir. Nitekim 2004 yılında 696 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, ABM hastalarının sadece % 44'nün klasik triad ile hastahaneye başvurdukları geriye kalan hastaların başvurularında (ateş, ense sertliği, mental

durum bozukluğu, baş ağrısı) gibi dört semptomdan ikisinin gözüktüğü belirtilmiştir [15].

Meninks irritasyon bulgularının görüldüğü duruma meningismus adı verilmektedir. Ense sertliği, Kernig ve Brudzinsky belirtileriyle gösterilir. Bu iki belirti 100 yıl önce tanımlanmasına karşın; 2002 yılında 297 hasta üzerinde yapılan prospektif çalışmaya kadar olan süreçte ABM tanısı koymadaki etkinliği tartışılmalıydı [16]. ABM olan erişkin hastaların %50'sinde Kernig ve Brudzinsky belirtileri pozitifdir. Hastaların %10-20'sinde kraniyal sinir tutulumları (özellikle III, IV, VI ve VII) ve fokal serebral tutulumlar görülür. Hastaların yaklaşık %15-30'unda nöbet, %10-35 oranında ise fokal nörolojik defisitler gözükülebilir [5, 15, 17, 18]. İntrakraniyal basınçta artış olabilir. Bu durumda koma, hipertansiyon, bradikardi, III. kraniyal sinir tutulumu görülebilir. Hastaların %5'ten az oranında papilödem erken enfeksiyon bulgusu olarak görülür ve bu durumda alta yatan başka hastalıklar da araştırılmalıdır. Hastaların %50'sinde meningokokseminin (menenjit olsun veya olmasın) karakteristik döküntüsü görülür. Hastalığın erken evresinde döküntü eritematöz ve maküler halden hızla peteşiyal forma dönüşür ve purpura halini alır. Kafa tabanı kırıklarında oluşabilen dural fistüller sonucu subaraknoid boşluktan nazal boşluğa, paranasal sinüslere veya orta kulağa BOS sızıntısı olur. Bu durumlarda rekürren menenjit gelişme riski artar ve bu menenjitlerde en sık etken *S. pneumoniae* dir. Diyabet, kardiyopulmoner hastalık gibi komorbiditesi olan yaşlı hastalarda bakteriyel menenjitin ateş, meningeal inflamasyon bulguları gibi klasik semptomları görülmeyebilir[1],[2],[6],[15],[19].

**Tablo 3.**ABM'de görülen belirti ve bulgular[1]

| Belirti ve Bulgular      | Relatif sıklık % |
|--------------------------|------------------|
| Baş ağrısı               | > 85             |
| Ateş                     | > 80             |
| Meningismus              | > 80             |
| Bilinç değişikliği       | > 75             |
| Kusma                    | 35               |
| Nöbet                    | 30               |
| Fokal nörolojik bulgular | 10-35            |
| Papil ödem               | <5               |

## **2.6.2. Viral menenjitler:**

Farklı etkenlere bağı olarak gelişen VM'lerin klinik bulguları da farklılık gösterebilir. Bazen meningeal tutulum bulguları, bazen de diğer organ tutulumlarına ait bulgular ön plana çıkabilir.

Enteroviral menenjitte klinik bulgular konağın yaşına ve bağışıklık durumuna bağlıdır. Yenidoğan döneminde enterovirüs meningoensefaliti yüksek morbidite ve mortalite riskine sahiptir. Enterovirüslerin neden olduğu menenjitler yenidoğan dönemi hariç iyi seyirlidir. Bu dönemde SSS tutulumuna ilave olarak sıklıkla diğer sistemlerin tutulumu da eşlik eder. Ani olarak başlar. Ateş hastaların %76-100'ünde mevcuttur ve 5 gün sürer. Ense sertliği hastaların yarısından çoğunda görülür. Baş ağrısı ise hastaların genellikle tamamında gözlemlenir ve buna fotofobi de eşlik edebilir. Ayrıca iştahsızlık, kusma, ishal, döküntü, üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ve miyalji gibi nonspesifik semptomlar da görülebilir. Hastalık genellikle bir hafta kadar sürer ve çoğu hastanın şikayetleri LP sonrası muhtemelen intrakranyal basınç azalmasına bağı olarak azalır. Humoral immünitelerinde sorun olan hastalarda enterovirüs enfeksiyonu kronik menenjitte veya meningoensefalite neden olabilir ve bu durumda mortalite yüksektir.

Kabakulak menenjitinde klasik olarak ateş, bulantı ve baş ağrısı triadı görülür. Ateş genellikle yüksektir ve 3-4 gün sürer. Tükrük bezlerinde enfeksiyon hastaların sadece %50'sinde mevcuttur. Hastalarda ayrıca ense sertliği, letarji veya somnolans görülür. Hastaların çoğunluğu 7-10 gün içerisinde iyileşirler. Kabakulak komplikasyonu olarak seyrek olarak ensefalit, kranyal sinir felçleri, poliradikülit, konvülsiyon, polinörit, miyelit, Guillain-Barre sendromu ve ölüme neden olabilir.

HSV tip 2 menenjitinde genellikle ateş, baş ağrısı, ense sertliği görülür. Hastaların yaklaşık %30'unda nörolojik sorunlar gelişebilir. Parestezi, dizestezi, paraparezi, motor defisit, işitme bozukluğu, üriner retansiyon bozuklukları şeklinde olabilen bu sorunlar bütün hastalarda altı ay içinde gerileyebilir.

EBV etkenli menenjitli hastalarda farenjit, lenfadenopati ve splenomegali gözlemlenirken, yaygın vezikülopüstüler döküntü varlığı VZV menenjitini akla getirmelidir.

HIV ile enfekte hastalarda genellikle infeksiyöz mononükleoz benzeri akut bir enfeksiyon tablosu eşliğinde aseptik menenjit görülebilir. Bazı hastalarda ise sıklıkla V, VII ve VIII. kranyal sinirlerin tutulduğu sıklıkla tekrarlayıcı ve kronik menenjitte uyumlu tablo görülebilir. Hastalık ilerleyici olmaktan çok kendiliğinden iyileşen bir seyir gösterir.

Lymphocytic choriomeningitis virüs (LCV) enfeksiyonu genellikle hafif ateş, bulantı, baş ağrısı ve miyalji ile seyredir. Ağır vakalarda menenjit ve meningoensefalit gelişebilir[1],[2],[6].

### **2.6.3. Tüberküloz menenjit:**

TBM prodromunda kırgınlık, düşük dereceli ateş, halsizlik, aralıklı baş ağrısı ve kişilik değişiklikleri gösteren ve yetişkinlerde sinsi başlangıç ile başlayan bir hastalıktır.

Asemptomatik şikayetler ardından menenjit genellikle iki ile üç hafta içinde şiddetli baş ağrısı, bulantı-kusma, meningismus ve konfüzyon ile gelişir. Sadece %20 hastada önceden geçirilmiş tüberküloz anamnezi mevcuttur. TBM bazı hastalarda tıpkı bakteriyel menenjitlerde olduğu gibi hızla gelişen akut menenjit tablosu şeklinde de görülebilir. Ateş hastaların %50-98'inde görülür. Hastaların %25-40'ında meningeal irritasyon bulguları ve meningismus yoktur. Fokal nörolojik belirtiler hastaların %30'unda başvuru anında mevcuttur. En sık tutulan VI. kraniyel sinirdir ve bunu sırasıyla III, IV ve VII. kraniyel sinirler izler.

Ayrıca iskemik enfarkt sonucu hemiparezi, hemiballismus, atetoz, kore, miyoklonus ve serebellar ataksi görülebilir. İnflamasyonun spinal meninklere yayılması sonucunda radikülomiyopati gelişebilir. Bazı durumlarda ise inflamasyon spinal bölgeden başlar. Spinal kord etrafındaki eksüda tam veya kısmi bloğa sebep olabilir. Bu durumda erken dönemde hastalarda paralizi gelişebilir. Bunu baş ağrısı, konfüzyon ve meninks irritasyon bulguları izler. Bu klinik tablo oldukça nadirdir.

HIV ile enfekte hastalarda gelişen TBM' de klinik tablo önemli bir farklılık göstermez. Klinik özellikleri sistematize etmek amacıyla 1947'de British Medical Council hastalığı evrelendirmiştir:

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, konvülziyon, belirgin parezi ve istemsiz hareketler mevcut[1],[2, 6, 20].

## 2.7 Tanı

Baş ağrısı, ateş, bulantı-kusma ve bilinç değişikliği şikayetleriyle başvuran bir hastada ön tanı olarak menenjit düşünerek hareket etmek gerekir. Tanısal amaçlı LP yapmadan önce kafa içi yer kaplayan lezyonlara bağlı olarak gelişen intrakraniyel basınç artışını değerlendirmek amacıyla gözdibi(fundus) incelemesi veya direkt kraniyel bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinin yapılması önerilir[21].

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 vertebraların 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). BOS açılış basıncı ABM'lerde artmıştır. De Gans J. ve ark'ları 301 hasta üzerinde yapılan çalışmada, ortalama BOS açılış basıncını yaklaşık olarak 35 cmH<sup>2</sup>O olarak bulmuşlar [5]. Ancak Durand ML. ve ark'larının 296 hasta üzerinde yaptığı bir başka çalışmada ise BOS açılış basıncını ABM'li hastaların sadece %39'da 30 cmH<sup>2</sup>O üzerinde tespit ederken %9 'da ise 14 cmH<sup>2</sup>O 'un altında tespit etmişlerdir [14].

BOS basınç ölçümünden sonra; BOS vidalı kapaklı steril üç tüpe her birine yaklaşık 1,5-2 ml olacak şekilde örnek alınır. Bu şekilde alınan BOS; kültür ekimi, hücre sayımı, biyokimyasal testler ve gerekirse diğer tanı yöntemleri için kullanılır.

Normal BOS analizine baktığımızda BOS protein oranı 50 mg/dl altında, BOS/serum glukoz oranı 0.6'dan az, 5 adet WBC/ $\mu$ L ve laktat oranı 3.5 mEq/L altında gözükmektedir.

(Tablo-4). Akut menenjitlerde görülen BOS değişiklikleri Tablo-5'de gösterilmiştir.

LP kesin kontraendikasyonları aşağıdaki gibidir:[22]

- İntrakranial basınç artışı bulguları(papilödem, deserebre postürü)
- LP yapılacak bölgede cilt enfeksiyonu varlığı
- Kraniyel BT yada MRI obstrüktif hidrosefali, serebral ödem yada herniasyon bulgusu

LP rölatif kontraendikasyonları aşağıdaki gibidir: [22]

- Sepsis yada hipotansiyon ( sistolik kan basıncı<100 mmHg, diyastolik kan basıncı<60 mmHg) hasta önce stabil hale getirilmeli
- Koagülasyon bozuklukları( dissemine intravasküler koagülopati, platelet<50000/mm<sup>3</sup>, warfarin kullanımı)
- Fokal nörolojik defisitler özellikle posterior fossa lezyonlarından şüpheleniliyorsa
- Glaskow koma skalası $\leq$ 8
- Epileptik nöbet

Baş ağrısı, lokal kanamalar, enfeksiyon gelişmesi, beyin herniasyonu (en korkulan komplikasyon) gibi klinik durumlar LP sonrası gelişen komplikasyonlar arasında yer almaktadır.

**Tablo 4.** SSS enfeksiyonu şüphesi olan hastaların BOS'undan çalışılan testler[1],[2],[23]

| <b>Rutin testler</b>   | <b>Klinik Şüphesi üzerine yapılabilen selektif spesifik testler</b> |
|--|---|
| Lökosit sayısı ve hücre tipi   | Viral kültür  |
| Eritrosit sayısı   | Venereal Disease Research Laboratory                                |
| Glukoz konsantrasyonu (LP'den hemen önce alınan kan glukozu ile oranlayarak) | Aside rezistan basiller için kültür ve yayma                        |
| Protein konsantrasyonu   | Çini mürekkebi boyası   |
| Gram boyası  | Kriptokokkal polisakkarit antijen                                   |
| Bakteriyel kültür  | Fungal kültür   |
|  | Antikor testleri (IgM ve/veya IgG)                                  |
|  | Polimeraz Chain Reaction (PCR)                                      |
|  | Sitoloji ve flow sitometri  |

**Tablo 5.** Akut menenjitlerde BOS bulguları[1]

|  | <b>ABM</b> | <b>VM</b>    | <b>TBM</b>    |
|--|------------|--------------|---------------|
| <b>Görünüm</b>                               | Bulanık    | Berrak, opak | Berrak, opak  |
| <b>Renk</b>                                  | Sarı-yeşil | Renksiz      | ksantrokromik |
| <b>Lökosit sayısı (hücre/mm<sup>3</sup>)</b> | 1000-5000* | 50-1000      | 50-300        |
| <b>Lökosit tipi</b>                          | PMNL>% 80  | Lenfosit**   | Lenfosit      |
| <b>Protein (mg/dl)</b>                       | 100-500    | <200         | 50-300        |
| <b>Glukoz (mg/dl)***</b>                     | <40        | >45          | <40           |

\*100-10000 hücre/mm<sup>3</sup> arasında değişebilir.

\*\*VM'lerde başlangıçta hakim hücre tipi PMNL'ler olabilir.

\*\*\*LP'den hemen önce alınan kan glukozu ile oranlayarak yorumlanmalı.

### **2.7.1. Bakteriyel menenjitler:**

Bakteriyel menenjitlerde BOS açılış basıncı yüksektir ve 600 mmH<sup>2</sup>O üzerinde olabilir. Lökosit sayısı tedavi edilmemiş bakteriyel menenjitlerde 100-10000/mm<sup>3</sup>

arasında olabilir. Hastaların %10 kadarında lenfositik predominans olabilmesine rağmen (özellikle Gram-negatif basiller menenjitlerinde ve *L. monocytogenes* menenjitinde) çoğunlukla nötrofil hakimiyeti gözlenir. Hücre sayısı normal sınırlarda olsa bile mutlaka alınan BOS'tan Gram boyama ve kültür çalışılmalıdır.

Bakteriyel menenjitlerde BOS glukoz konsantrasyonu <40 mg/dl şeklindedir ve hastaların %70 kadarında BOS/serum glukoz konsantrasyonu oranı 0,3'ün altındadır. BOS proteini bütün hastalarda artmıştır. Hastaların %60- 90'ında BOS'un Gram boyaması ile sorumlu ajanın identifiye edilmesi mümkün olabilmektedir. Bu oran spesifik patojen ve BOS'taki bakteri oranı ile ilgilidir.

Bakteriyel menenjitlerde BOS kültüründe üreme oranı %70-85'tir. Başvurudan önce antibiyotik kullanılmış olması Gram boyamada bakteri görme ve kültürde üreme olasılığını azaltır [1],[2],[15, 24].

Hızlı tanı yöntemlerinden kounterimmunoelktroforez, lateks aglütinasyon yöntemleri, PCR yöntemi de kullanılmaktadır.

Ayrıca serum C-reactive protein (CRP) düzeyi de bakteriyel ve VM'leri ayırmada sensitiftir[25, 26].

BOS-laktat düzeyinin incelenmesi ABM'i VM'den ayırmada tavsiye edilen bir analizdir. Yapılan 2 adet meta-analiz çalışmada görülmüştür ki; bakılan BOS-laktat düzeyinin diğer BOS parametrelerine göre (BOS-hücre, BOS-glukoz, BOS-protein) ABM 'i VM'den ayırmada tanısallığı çok daha üstündür [27, 28].

### 2.7.1.1.Görüntüleme

Kraniyel BT ya da Manyetik Rezonans Imaging (MRI) ABM tanısını koymada yararı olmamakla birlikte enfeksiyonun ilk zamanlarında normal olabilir. Bununla birlikte görüntüleme modaliteleri şu durumlarda tercih edilir:

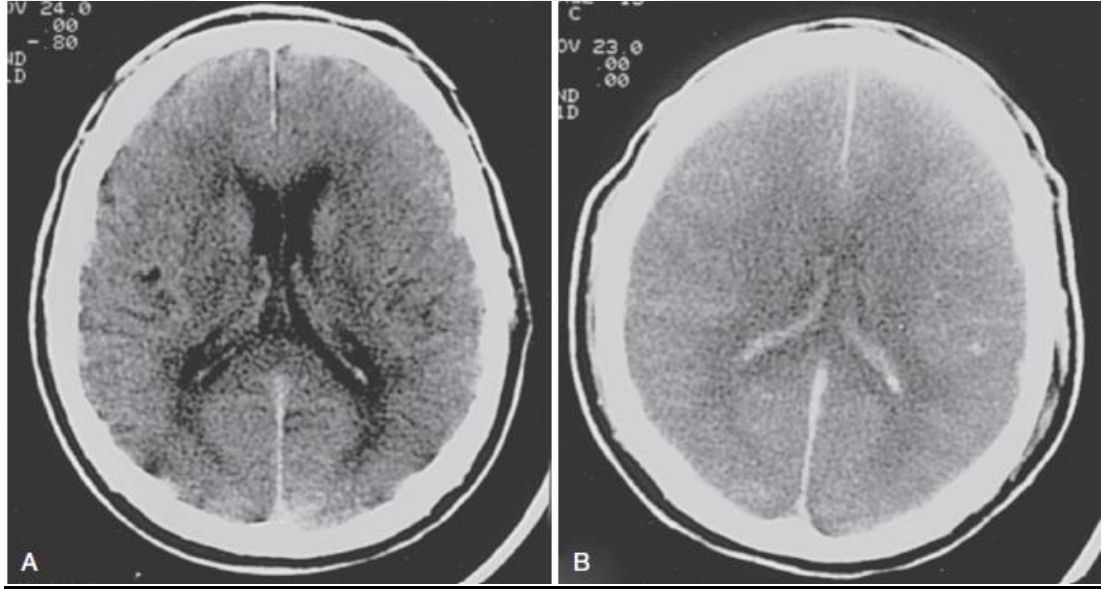
- Uzayan ateşle prezente olan hastalarda, intrakranial basıç artışını gösteren klinik bulgular
- Fokal nörolojik bulgular ya da nöbet varlığı
- Çocuklarda artan baş çevresi çapı
- Dirençli nörolojik defisitler
- Anormal BOS parametre ve kültür sonuçları (Şekil-3).

Pnömonokok menenjitli uzamış koma mevcudiyetinde kraniyel BT intrakraniyel basınç artışını tespitinde yetersiz olduğu için hastalar intrakraniyal basınç monitörüne bağlanarak takip edilmelidir.

Kraniyel BT veya MRI yenidoğanların antibiyoterapi tedavilerinin bitiminde de intrakraniyel komplikasyonlar meydana gelmese de düşünülmelidir.

Özellikle Difüzyon ağırlıklı MRI’da tespit edilen enfartlarda ve ventrikülitlerin tespitinde Gadolinyumlu MRI bu komplikasyonları görüntülemeye en sensitif modalitedir.

MRI anjiyografi ise özellikle fokal stenozları ya da majör arteriyel yapıları gösteren vasküler komplikasyonları görüntülemeye kullanılır.



**Şekil 2** Pnömonokok menenjitli hastanın bilgisayarlı tomografisi [1]

**A**, Başvuru sırasındaki BT çekimi kortikal atrofi mevcut. **B**, 3 gün sonraki BT çekiminde difüz ödem ve ventrikülerin efasmanı görünmekte.

### **2.7.2. Viral menenjitler:**

Enteroviral menenjitlerde hemen daima mononükleer pleositoz görülür. Hücre sayısı 100-1000/mm<sup>3</sup>'tür. Enfeksiyonun erken döneminde nötrofil hakimiyeti görülebilir, bu durum 6-48 saat içerisinde lenfosit hakimiyetine dönüşür. BOS'ta lökosit sayısı

yükseldikçe BOS'tan enterovirüs izolasyonu şansı artar. BOS glukozundaki düşme ve proteinindeki yükselme genellikle hafiftir. Enteroviral menenjitin özgül tanısı BOS'tan virüsün doku kültüründen izolasyonu ile konulur. Bu şekilde virüs izolasyonu oranı %65- 75'tir. Ayrıca hastanın orofarenks ve dışkılarından enterovirüs izolasyonu da etiyolojik tanı için değerlidir. Ayrıca enteroviral reverse transcription-PCR testi %94-100 özgül bulunmuştur.

Kabakulak menenjitinde hemen daima BOS pleositozu vardır. Hücre sayısı genellikle  $500/\text{mm}^3$ 'ten azdır ve %80'den fazlası lenfositir. BOS protein düzeyleri hastaların yarısında normal sınırlardadır. BOS glukozu çoğunlukla normaldir ancak %25'inde azalmıştır. Kabakulak virüsü BOS doku kültürlerinde en az bir hafta süreyle üretilebilir (sensitivitesi %30-50 arasındadır). PCR da tanıda kullanılabilir.

HSV tip 2 menenjitinde hücre sayısı  $500/\text{mm}^3$ 'ten azdır, lenfosit hakimiyeti vardır, BOS glukoz düzeyi normaldir. Tanıda PCR yöntemi kullanılabilir.

HIV ile enfekte hastalarda akut retroviral hastalık sırasında hücre sayısı genellikle  $20-300/\text{mm}^3$  arasındadır, hafif lenfositik pleositoz vardır, protein düzeyi hafif yükselmiştir, glukoz düzeyi normal veya hafif azalmıştır. HIV-RNA BOS'ta belirlenebilir[1],[2],[21],[29].

### **2.7.3. Tüberküloz menenjit:**

TBM'de BOS basıncı artmıştır. Görünüm renksiz veya ksantokromik olabilir. Hücre sayısı genellikle  $1000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır. Erken dönemde nötrofil hakimiyeti olabilmesine rağmen daha sonra lenfositler hakim hale geçer. BOS oda ısısında bekletildiğinde fibrin ağı oluşumu gözlenir. BOS proteini yüksek, glukoz seviyesi düşüktür. BOS sedimentinde aside rezistan basil (ARB) görülmesi erken tanı açısından önemlidir. ARB pozitiflik oranı %10-40'tır. Üst üste dört BOS örneğinin incelenmesiyle bu oran %90'a çıkmaktadır. BOS sedimentinin ayrıca auramin-rodamin boyamasıyla incelenmesi ARB pozitiflik oranını artırmaktadır.

TBM kesin tanısı BOS kültüründe tüberküloz basilinin üretilmesiyle konulur. TBM'nin erken tanısında BOS'ta adenin deaminaz aktivitesinin yükselmesi, lateks aglütinasyon testi, Enzim-Linked Immunosorbent Assay yöntemi, PCR yöntemi

kullanılabilir. Radyodiagnostik görüntüleme yöntemleriyle (BT ve MRI) tüberküloz oluşumu, hidrosefalus gelişmesi, baziler araknoidit ve serebral enfarktüs görülebilir[1],[2],[2],[8].

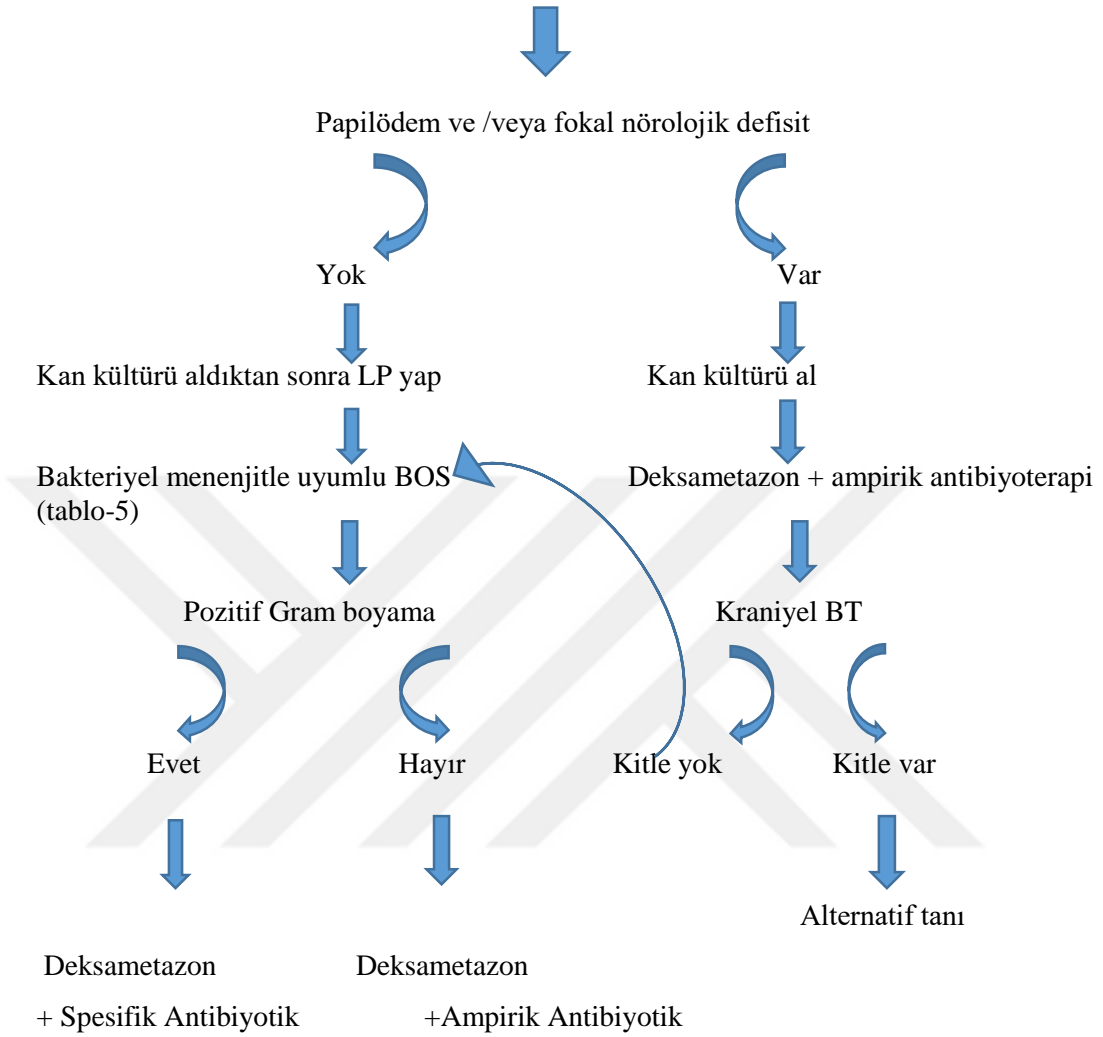
## **2.8. Akut Menenjitte Şüphelenilen Hastalara Yaklaşım**

Bunun için bir algoritma mevcuttur ve Şekil-5'te gösterilmiştir.

Akut menenjitlerin tedavisinde önemli birtakım kurallar mevcuttur, bunlar:

1. Antibiyotikler intravenöz (i.v) yoldan uygulanmalı
2. Bakterisidal antibiyotikler tercih edilmeli
3. LP yapılamayan durumlarda ilk doz verildikten sonra sevk edilmeli (Tablo-6)
4. Akut menenjitli olan hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmeli
5. BOS'a iyi geçen antibiyotikler seçilmeli
6. Genel olarak kabul görmüş tedavi sürelerinden önce tedavi kesilmemelidir[1].

Bakteriyel menenjit şüphesi



Şekil 3 Menenjitten şüphelenilen hastalara yaklaşım algoritmi [1]

**Tablo 6.**Pürülan menenjitlerde ampirik antibiyoterapi[1]

| <b>Predispozan faktör</b>                           | <b>Antimikrobiyal tedavi</b>                         |
|---|--|
| Yaş <1 ay   | Ampisilin+sefotaksim veya<br>ampisilin+aminoglikozid |
| 1-23 ay   | Vankomisin+ üçüncü kuşak sefalosporin                |
| 2-50 yaş  | Vankomisin+ üçüncü kuşak sefalosporin*               |
| >50 yaş   | Vankomisin+üçüncü kuşak<br>sefalosporin+ampisilin    |
| İmmünokompromize durum                              | Vankomisin+ampisilin+sefepim veya<br>meropenem       |
| Kafa tabanı kırığı                                  | Vankomisin+üçüncü kuşak sefalosporin                 |
| Kafa travması veya nöroşirürjik<br>ameliyat sonrası | Vankomisin+seftazidim veya sefepim veya<br>meropenem |
| BOS şanti   | Vankomisin+seftazidim veya sefepim                   |

\*Etken olarak *L. monocytogenes*'ten şüpheleniliyorsa ampisilin eklenir.

## 2.9. Tedavi

### 2.9.1. Bakteriyel menenjitler

Bir antibiyotiğin BOS'a geçişi ve etkinliğini etkileyen faktörler

- a) KBB'indeki bozukluğun derecesi
- b) Antibiyotiğin moleküler büyüklüğü
- c) Antibiyotiğin proteinlere bağlanma afinitesi
- d) Antibiyotiğin yağda çözünübilirlik derecesi
- e) Antibiyotiğin asit ortamda etkili olabilmesi önemlidir.

Menenjitli olan hastanın antibiyotiğinin seçilmesinde bir önemli nokta da BOS'un Gram boyamasında görülen bakteridir. BOS sedimentinin Gram boyamasında görülen bakteri morfolojisine göre başlanan ampirik antibiyoterapiler Tablo-7 de özetlenmiştir.

**Tablo 7.**ABM'de önerilen antibiyoterapi[1]

| Bakteri  | Antibiotik                             |
|--|--|
| Gram pozitif diplokok ( <i>S. pneumoniae</i> )   | Vankomisin+seftriakson veya sefotaksim |
| Gram negatif diplokok ( <i>N. meningitidis</i> ) | Sefotaksim veya seftriakson            |
| Gram pozitif basil ( <i>L. monocytogenes</i> )   | Ampisilin+Penisilin G                  |
| Gram negatif kokobasil ( <i>H. influenzae</i> )  | Sefotaksim veya seftriakson            |
| Gram negatif basil ( <i>E.coli</i> )             | Sefotaksim veya seftriakson            |

ABM etkene göre tedavi süreleri de değişkenlik göstermektedir. Önerilen tedavi süreleri Tablo-8 de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** ABM tedavi süreleri[1]

| Miroorganizma           | Tedavi süresi (gün) |
|-------------------------|---------------------|
| <i>N. meningitidis</i>  | 5-7                 |
| <i>S. pneumoniae</i>    | 10-14               |
| <i>H. influenzae</i>    | 7-10                |
| <i>L. monocytogenes</i> | 14-21               |
| <i>S. agalactiae</i>    | 14-21               |
| Enterobacteriaceae      | En az 3 hafta       |
| Brusella menenjitisi    | Ortalama 3 ay       |

ABM tedavisinde BOS kültüründe üreyen bakteriye ve direnç paternine göre antibiyotik seçilmelidir. Bununla ilgili ayrıntılı bilgi Tablo-9 da verilmiştir.

**Tablo 9.** ABM’de spesifik antimikrobyal tedavi[1]

| Mikroorganizma   | Standart tedavi                             | Alternatif tedavi  |
|--|---|--|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i><br>Penisilin MİK<0,06µg/ml<br>Penisilin MİK ≥0,12µg/ml | Penisilin G veya ampisilin                  | Seftriakson; sefotaksim;<br>kloramfenikol                                      |
| Seftriakson veya sefotaksim<br>MİK<1.0µg/ml  | Seftriakson veya sefotaksim                 | Meropenem veya sefepim   |
| Seftriakson veya sefotaksim<br>MİK≥1,0µg/ml  | Vankomisin + seftriakson<br>veya sefotaksim | Vankomisin + Moksifloksasin  |
| <i>Neisseria meningitidis</i><br>Penisilin MİK* <0,1µg/ml                              | Penisilin G veya ampisilin                  | Seftriakson; sefotaksim;<br>kloramfenikol                                      |
| Penisilin MİK 0,1-1,0µg/ml   | Seftriakson veya sefotaksim                 | Kloramfenikol; florokinolon;<br>meropenem                                      |
| <i>Haemophilus influenzae</i><br>β-laktamaz negatif                                    | Ampisilin                                   | Seftriakson; sefotaksim; sefepim;<br>kloramfenikol; aztreonam;<br>florokinolon |
| β-laktamaz pozitif   | Seftriakson veya sefotaksim                 | Sefepim; kloramfenikol;<br>aztreonam;<br>Florokinolon                          |
| Enterobacteriaceae   | Seftriakson veya sefotaksim                 | Aztreonam; florokinolon; TSX;<br>meropenem; ampisilin                          |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  | Seftazidim veya sefepim                     | Aztreonam; florokinolon;<br>meropenem  |
| <i>Listeria monocytogenes</i>  | Ampisilin veya penisilin G                  | TSX  |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>  | Ampisilin veya penisilin G                  | Seftriakson; sefotaksim;<br>vankomisin   |
| <i>Staphylococcus aureus</i><br>Metisilin duyarlı<br>Metisilin dirençli                | Nafsilin veya oksasilin<br>Vankomisin       | Vankomisin; linezolid;<br>daptomisin<br>TSX; linezolid; daptomisin             |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>  | Vankomisin                                  | Linezolid  |
| <i>Acinetobakter Baumannii</i>   | Meropenem                                   | Kolistin veya Polimiksin B   |
| <i>Treponema pallidum</i>  | Penisilin G                                 | Seftriakson  |

|                             |   |                            |
|-----------------------------|---|----------------------------|
| <i>Borrelia burgdorferi</i> | Seftriakson veya sefotaksim               | Penisilin G; doksisisiklin |
| <i>Naegleria fowleri</i>    | Amfoterisin B + rifampisin+ doksisisiklin | ---                        |

\*MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon

ABM'lerde önerilen antibiyotik dozajları Tablo-10 ve Tablo-11'de özetlenmiştir[1],[2, 6, 30].

**Tablo 10.** Böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal düzeylerde olan menenjitli erişkin hastalarda önerilen antibiyotik dozajları[1]

| Antimikrobiyel ajan*        | Total günlük doz | Doz aralığı (saat) |
|-----------------------------|------------------|--------------------|
| Amikasin                    | 15 mg/kg         | 8                  |
| Ampisilin                   | 12 g             | 4                  |
| Aztreonam                   | 6-8 g            | 6-8                |
| Sefepim                     | 6 g              | 8                  |
| Sefotaksim                  | 8-12 g           | 4-6                |
| Seftazidim                  | 6 g              | 8                  |
| Seftriakson                 | 4 g              | 12-24              |
| Kloramfenikol               | 4-6 g            | 6                  |
| Siprofloksasin              | 800-1200 mg      | 8-12               |
| Doksisisiklin               | 200-400 mg       | 12                 |
| Gentamisin                  | 5 mg/kg          | 8                  |
| Meropenem                   | 6 g              | 8                  |
| Moksifloksasin              | 400 mg           | 24                 |
| Nafsilin                    | 9-12 g           | 4                  |
| Oksasilin                   | 9-12 g           | 4                  |
| Penisilin G                 | 24 milyon ünite  | 4                  |
| Rifampisin                  | 600 mg           | 24                 |
| Tobramisin                  | 5 mg/kg          | 8                  |
| Trimetoprim-sulfometoksazol | 10-20 mg/kg      | 6-12               |
| Vankomisin                  | 30-60 mg/kg      | 8-12               |

\*Tedavinin i.v. yoldan verilmesi önerilir

**Tablo 11.**Böbrek ve karaciğer fonksiyon düzeyleri normal olan menenjitli yenidoğan, infant ve çocuk hastalarda önerilen antimikrobiyal ajan dozajları[1]

| Antimikrobiyal ajan     | Günlük doz (doz aralıkları saat cinsinden) |   |                 |
|-------------------------|--|---|-----------------|
|                         | Yenidoğan <sup>a</sup><br>(0-7 günlük)     | Yenidoğan <sup>a</sup><br>(8-28 günlük) | İnfant ve çocuk |
| Amikasin <sup>b</sup>   | 15-20mg/kg                                 | 30mg/kg                                 | 20-30mg/kg      |
| Ampisilin               | 150mg/kg                                   | 200mg/kg                                | 300mg/kg        |
| Sefepim                 | --   | --                                      | 150mg/kg        |
| Sefotaksim              | 100-150mg/kg                               | 150-200mg/kg                            | 225-300mg/kg    |
| Seftazidim              | 100-150mg/kg                               | 150mg/kg                                | 150mg/kg        |
| Seftriakson             | --   | ---                                     | 80-100mg/kg     |
| Kloramfenikol           | 25mg/kg                                    | 50mg/kg                                 | 75-100mg/kg     |
| Gentamisin <sup>b</sup> | 5mg/kg                                     | 7,5mg/kg                                | 7,5mg/kg        |
| Meropenem               | --   | --                                      | 120mg/kg        |
| Nafsilin                | 75mg/kg                                    | 100-150mg/kg                            | 200mg/kg        |
| Oksasilin               | 75mg/kg                                    | 150-200mg/kg                            | 200mg/kg        |
| Penisilin G             | 0,15mU/kg                                  | 0,2mU/kg                                | 0,3mU/kg        |
| Rifampin <sup>c</sup>   | --   | 10-20mg/kg                              | 10-20mg/kg      |
| Tobramisin <sup>b</sup> | 5mg/kg                                     | 7,5mg/kg                                | 7,5mg/kg        |
| Trimetoprim             | --   | --                                      | 10-20mg/kg      |
| Vankomisin <sup>d</sup> | 20-30mg/kg                                 | 30-45mg/kg                              | 60mg/kg         |

<sup>a</sup>:Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda (<2000 g) düşük dozlarda ve uzun aralıklarda uygulanması önerilir.

<sup>b</sup>: Tepe ve serum konstanstrasyonu için moniterizasyon yapılmalıdır.

<sup>c</sup>: Maksimum günlük doz 600 mg olmalıdır.

<sup>d</sup> Serum konsantrasyonu 15-20 µg/mL olacak şekilde ayarlanmalıdır.

ABM'lerin patogenezinde bakteri hücre duvarı komponentlerinin KBB bütünlüğünü bozarak BOS'a lökositlerin geçmesine neden olduğunu, bunların salgıladığı proinflamatuvar sitokinler sonucunda serebral kan akımının bozulması, serebral ödem, artmış kafa içi basıncı, serebral vaskülit ve nöronal hasar gelişerek morbidite ve mortaliteye neden olur.

Üçüncü kuşak sefalosporinler genel olarak bakım standardı olarak kabul edilmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda erişkin ve çocuk hastalarda ABM'nin empirik antibiyotik yönetimi karşılaştırılmış olup; Seftriakson veya Sefotaksim ile Meropenem'in etkinlikleri benzer bulunmuştur[22].

Üçüncü nesil sefalosporinler, Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da pnömokokal menenjit için tercih edilen empirik ajanlardır. Ne zaman penisilin veya sefalosporin direnci olası ise, vankomisin üçüncü nesil sefalosporin ile kombine edilmelidir[22].

Bakterisidal antibiyotiklerin kullanımıyla bu etkiler artacağından antimikrobiyel tedavi yanında adjuvan antiinflamatuvar ajanların (ör: Steroidler) kullanımı gündeme gelmiştir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar sonucunda antibiyoterapiyle birlikte deksametazon kullanımının çocuklarda *H. influenzae* tip B menenjitinde sekel oranını azalttığı ortaya konmuştur.

Erişkinlerde adjuvan deksametazon kullanımıyla ilgili çalışmalarda kesin endikasyon koyduracak verilere ulaşılamamıştır, ancak bütün ABM şüphesi olan hastalarda ilk antibiyotik dozundan 10-20 dk önce veya aynı anda 0.15 mg/kg günde dört kez 2-4 gün süreyle deksametazon kullanılması önerilmektedir[31].

### **2.9.2. Viral menenjitler**

Günümüzde Enterovirüsler için özgül antiviral kemoterapi yoktur. Tedavi destekleyicidir. Son yıllarda pleconaril'in ağır enteroviral enfeksiyonlarda klinik, virolojik, laboratuvar ve radyolojik açıdan iyi etkileri olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca ağır enteroviral menenjitli ve sepsisli hastalara immünoglobulin tedavisi de uygulanmaktadır. Kabakulak virüsü, Arbovirüsler ve LCV için özgül bir ilaç yoktur. HSV tip 2 menenjiti de tedavi edilmeden tam iyileşir[1].

### **2.9.3. Tüberküloz menenjiti**

Klinik ve laboratuvar bulguları TBM'yi destekleyen hastalarda kültür sonuçları geç çıktığından ampirik tedavi hemen başlanmalıdır. İzoniazid'in meninkslerde inflamasyon olsun veya olmasın BOS'a geçişi iyidir. Rifampisin'in BOS'a geçişi zayıftır, menenjit durumunda ise %10-20 oranında BOS'a geçer.

Etambutol ve streptomisin normalde BOS'a geçmez, inflamasyon varlığında ise %10-50 ve %20 geçerler. Pirazinamid ise BOS'a kan seviyesine yakın bir konsantrasyonda geçer.

TBM tedavisi BOS'a geçen antitüberküloz ilaçlar ile yapılır. Başlangıç tedavisi en az üçlü kombinasyon, idame tedavisi ise en az ikili kombinasyon ile yapılmalıdır. İzoniazid bakterisid etkili olup mutlaka tedavi rejimlerinde yer almalıdır. TBM tedavisinde kullanılan antitüberküloz ilaçlar ve önerilen günlük dozları Tablo-12 de gösterilmektedir. Önerilen tedavi rejimi: İki ay süreyle belirtilen dozlarda dördü kombinasyon (izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve streptomisin), sonra izoniazid ve rifampisine 4-10 ay süreyle devam edilmelidir. Tedavi süresi en az 12 ay olmalıdır.

AIDS'li hastalarda da aynı tedavi rejimi önerilmektedir. Steroid tedavisi, evre II ve III bilinç değişikliği olduğunda, fokal nörolojik bozukluk varlığında, BOS basıncının 30 cmH<sup>2</sup>O'nun üzerinde olması ve spinal blok durumlarında verilebilir.

Hidrosefali gelişen hastalarda ventrikül basıncını azaltmaya yönelik cerrahi tedavi uygulanabilir[1, 2, 20, 32].

**Tablo 12.**TBM tedavisi için oluşturulmuş olan İngiliz ve Amerikan Kılavuzları[32]

| Antibiyotik   | Günlük doz                  |   | Veriliş yolu | Tedavi süresi |
|---|-----------------------------|---|--------------|---------------|
|   | Çocuklarda                  | Erişkinlerde  |              |               |
| <b>British Thoracic Society. Kılavuzu 1998</b>                            |                             |   |              |               |
| İzoniazid   | 5 mg/kg                     | 300 mg  | Oral         | 9-12 ay       |
| Rifampisin  | 10mg/kg                     | 450 mg (<50 kg)<br>600 mg (>50 kg)                                | Oral         | 9-12 ay       |
| Pirazinamid   | 35mg/kg                     | 1.5 g (<50 kg)<br>2.0 g (>50 kg)                                  | Oral         | 2 ay          |
| Etambutol<br>veya Streptomisin  | 15mg/kg<br>15mg/kg          | 15mg/kg<br>15 mg/kg<br>(MD 1 g)                                   | Oral<br>İ.m  | 2 ay<br>2 ay  |
| <b>Amerikan (ATS, IDSA ve CDC'nin birlikte çalıştıkları) Kılavuz 2003</b> |                             |   |              |               |
| İzoniazid   | 10-15 mg/kg<br>(MD 300 mg)  | 5 mg/kg (MD 300 mg)   | Oral         | 9-12 ay       |
| Rifampisin  | 10-20 mg/kg<br>(MD 600 mg)  | 10 mg/kg (MD 600 mg)  | Oral         | 9-12 ay       |
| Pirazinamid   | 15-30 mg/kg<br>(MD 2000 mg) | 40-55 kg.da 1000 mg<br>56-75 kg.da 1500 mg<br>76-90 kg.da 2000 mg | Oral         | 2 ay          |
| Etambutol   | 15-20 mg/kg<br>(MD 1000 mg) | 40-55 kg.da 800 mg<br>56-75 kg.da 1200 mg<br>76-90 kg.da 1600 mg  | Oral         | 2 ay          |

MD: Maksimum doz

ATS: American Thoracic Society

IDSA: Infectious Diseases Society of America

CDC: Centers for Disease Control

## 2.10. Komplikasyonlar

Akut menenjitlerde komplikasyon olarak; vasküler komplikasyonlar (septik veya aseptik arteriyol ve venöz tromboz, intrakraniyel sinüs trombozları), subdural ampiyem, kraniyel sinir paralizileri, görme kaybı, işitme kaybı, zeka geriliği, antidiüretik hormon salınımında artış, diabetes insipitus görülebilir[1].

## 2.11. 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. Kan kültüründe bakterinin üremesi
5. Hemogloblin konsantrasyonunun düşüklüğü
6. BOS glukoz konsantrasyonunun düşük oluşu
7. BOS'un geç sterilizasyonu
8. Hastanın ilk başvuruda şok veya koma halinde olması
9. Yaş
10. Vasküler komplikasyonlar, meningoensefalit
11. Etken mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık paterni
12. İmmün kompromize durumlar
13. Menenjitin SSS operasyonundan sonra gelişmiş olması
14. LP sonrasında serebral herni gelişmesi[1, 15].

## **2.12. Profilaksi**

### **2.12.1. Aşılama**

a) *Neisseria meningitidis*:

Meningokok menenjitisi kapsüller polisakarit antijenlerine göre ayrılmış 12 tipten meydana gelir. Bu nedenle bu tipler için aşı hazırlanmıştır. Monovalan, bivalan ve tetravalan aşılarda mevcuttur.

Endikasyonları:

1. Epidemî söz konusu deęilse

a) Askerî birliklere

b) İndeks vakayla yakın teması olanlara

c) Aspleni veya kompleman yetersizlięi durumlarında

d) Epidemî bölgesine gideceklere

2. Epidemî 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.

Aşı üç aylıktan küçüklere önerilmez. Çocuklara 1-2 yıl sonra, erişkinlere risk devam ediyorsa beş yıl sonra bir rapel uygundur. Tek doz aşının koruyuculuğu bir yılda %50-80.den %10.a düşer.

b) *Streptococcus pneumoniae*:

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

Endikasyonları

1. Kronik solunum yolu hastalığı olanlar,

2. >65 yaşındakiler

3. İmmün yetersizlięi olanlar,

4. Asplenikler,

5. BOS rinoresi olanlar.

c) *Haemophilus influenzae*:

Kapsüler polisakaridinden aşı hazırlanmıştır. Aşılamanın diğer aşılarla birlikte ikinci ayda başlanması uygundur. Bir-iki ay arayla yapılacak iki doz aşı yeterlidir.

### **2.11.2 Kemoprofilaksi**

*H. influenzae* ve *N. meningitidis* menenjitlerinde indeks vakayla yakın teması olanlara antibiyotik profilaksisi uygulamak gerekir. *H. influenzae* için altı yaşın altındaki evdeki diğer kardeşlere ve kreşteki yakın arkadaşlarına; *N. meningitidis* için tüm ev halkına, hastanın kreşteki veya okuldaki sıra arkadaşına profilaksi uygulamak gerekir.

Ancak bu durumda tüm sınıfa veya askeri birliğe profilaksi uygulamaya gerek yoktur. Her iki mikroorganizmanın profilaksisi için rifampisin kullanılır. Dozu iki gün süreyle 600 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.

Erişkinlerde siprofloksasin 500 mg tablet tek doz veya seftriakson 250 mg intramüsküler tek doz şeklinde de uygulanabilir[1, 19].

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Çalışma Evreni ve Süresi**

Bu çalışmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Erişkin ve Çocuk Acil Servislerine başvuran, hastahane bilgi işletim sistemine lumbar ponsiyon kaydı yapılan ve bu kayıtları acil servis hasta dosyaları ile mikrobiyoloji laboratuvar kayıtları ile uyumlu olan hastaların verileri dahil edilmiştir.

Çalışma 01 Ocak 2013- 31 Aralık 2015 tarihleri arasındaki 36 aylık süreçte gerçekleşen LP örneklem vakalarını ve ABM ön tanısını alan 412 adet olguyu kapsamaktadır. Çalışmaya erişkin ve pediyatrik acil servis başvurusu olan vakalar dahil edilmiş ve veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Herhangi bir nedenle resmi olarak raporlanmamış vakalar bu çalışma kapsamı dışındadır.

#### **3.2 Araştırma İçin Gerekli İzinler**

Bu araştırma Marmara Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak gerçekleştirilmiştir. (Ek-1)

#### **3.3 Çalışmada İncelenen Parametreler**

Hastanemiz 'MEDİN' otomasyon sistemi üzerinden LP işlemi uygulanmış hastalar retrospektif olarak tespit edilmiştir. Tespit edilen hastalar çalışma evreni olarak kabul edilmiş, bu hastalardan ABM öntanısı alan hastalar çalışma grubunu oluşturmuştur. Çalışmanın ön değerlendirme sonuçları incelenerek analizlerin yapılacağı parametreler belirlenmiş ve böylece ilk veri tabanı oluşturulmuştur. Belirlenen parametrelere ait veriler çalışma sonunda yapılacak istatistiksel incelemelere uygun

hale getirilerek Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) yazılım programına ayrıntılı olarak girilmiş ve ikinci bir veri tabanı oluşturulmuştur.

İncelenen parametreler:

1. Demografik özellikler (yaş, cinsiyet...)
2. Altta yatan faktörlerin varlığı
3. Laboratuvar bulguları (Kan ve BOS)
4. BOS direk bakı sonuçları, BOS kültür sonuçları, dirençli antibiyotikler
5. Uygulanan tedavi rejimleri
6. Uygulanan radyolojik görüntülemeler
7. Hastahane yatış süreleridir.

Bu hastalardan verisi eksik olan hastalar ya da materyal kaybı olan hastalar çalışmadan çıkarılmışlardır.

ABM tanısı kriteri olarak:

- Akut başlangıç
- BOS protein miktarının 100-500 mg/dl
- Lokosit sayısının 1000-5000/mm<sup>3</sup> (polimorfonukleer lokosit >%80),
- BOS glukozunun <40mg/dl veya eşzamanlı kan glikozunun 0.4'ünden daha düşük olması
- BOS/kan kültüründe üreme olması ve/veya etken izole edilemeyen olgularda boyalı mikroskopik incelemede etken bakterinin görülmesi alınmıştır[1].

Aseptik menenjit tanı kriteri olarak:

- Akut ve hafif seyirli bir başlangıç,
- BOS protein miktarının <200 mg/dl,
- BOS'ta lokosit sayısının 50-1000/mm<sup>3</sup> (mononukleer hucre hakimiyeti),
- BOS glukoz düzeyinin >45 mg/dl ve/veya BOS'ta polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gibi molekuler yöntemlerle virusa ait genetik materyalin gösterilmesi alınmıştır[1].

### 3.4 İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler için SPSS 24.0 ( SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) yazılım programı kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler ortanca (IQR %25-75) biçiminde ifade edildi.



## 4. BULGULAR

Acil servis kliniğimize başvurmuş ve LP işlemi uygulanmış hastalar geriye yönelik Ocak 2013 ve Aralık 2015 tarihleri arasında tarandığında 412 hasta kaydına ulaşıldı. Bunların 183'ü kadın (%44,4), 229'u erkek (%55,6) olarak tespit edildi.

Tüm hastaların yaşlarının ortanca değeri 9 (IQR:40) idi. Hastaların anamnez kısmında özgeçmişinde özellik tespit edilen toplamda 30 hastanın bilgilerine ulaşıldı. Hastaların özgeçmişinde yer alan hastalıklar gruplandırıldı. 21 hastanın özgeçmişinde hidrosefali ve ventriküloperitoneal şant (VPS), 3 hastada intrakraniyel kitle ve buna bağlı operasyon ve 1 hastada ise serebral palsi (CP) sonucuna ulaşıldı. 403 hastanın ise BOS-glukoz değerlerine ulaşılmış olup ortanca değer 62 mg/dl (IQR:24). 401 hastanın ise BOS-protein değeri tespit edilmiş ortanca değer 41 mg/dl (IQR:68) mg/dl'idi.

Hastalardan 50 tanesinin BOS-hücre sayısına ulaşılmış olup ortalama değeri  $100/\text{mm}^3$  (IQR:420) idi. 329 hastanın serum CRP değer sonucuna ulaşıldı. Ortanca değer 17,3 mg/L (IQR:65,2) idi. Hastaların 46 tanesinin serum Prokalsitonin (PCT) ortanca değeri 0,11 ng/mL (IQR:0,88) idi. 371 hastanın serum WBC değerine ulaşılmış olup ortanca değeri  $11 \times 10^3/\mu\text{L}$  (IQR:7,1) idi. WBC değerine ilaveten bakılan Nötrofil (NE) sonuçlarında 362 hastanın değerlerine ulaşılmış olup ortanca değeri  $7,1 \times 10^3/\mu\text{L}$  (IQR:6,6)'idi.

198 hastanın ise serum albümin değerine ulaşılmış olup bunların ortanca değeri 4,1 g/dl (IQR:0,9) idi. Serum glukoz değerleri sonuçlarında 383 hastanın değerlerine ulaşıldı ve ortanca değeri 104 mg/dl (IQR:43) saptandı.

Hastaların LP sonrası BOS örneklerinden istenilen tetkikler arasında mikroskopide direk bakı (DB) tetkiki de yer almaktaydı. Hastaların 297 (%72) tanesinin DB bakılmış olup geriye kalan 115 (%28) DB'na bakılmamıştır. DB sonucunda toplamda 9 (%3) bakteri, 150 (%50,5) lökosit, 52 (%17,5) eritrosit ve 1 (%0,3) adet mikroorganizma olduğu tespit edildi.

ABM tanısını koymada en önemli tetkik olan BOS kültürü sonuçlarına da ulaşıldı. 30 hastanın LP sonrası bakılan BOS kültür sonucuna ulaşılammış olup geriye kalan 382 hasta üzerinden değerlendirme yapıldı. 341 (%82,76) hastanın BOS kültüründe üreme olmadığı geriye kalan 41 (%9,95) hastanın BOS kültüründe üreme olduğu tespit edildi. BOS kültüründe üreme tespit edilen hastalardan 20 (%48,78) tanesinde cilt florasıyla kontaminasyon olabileceği sonucuna da ulaşıldı.

BOS kültüründe üreyen mikroorganizmaların çeşitleri ve sayısı ise Tablo-13’de belirtilmiştir.

**Tablo 13.** BOS kültüründe üreyen çeşitleri ve sayıları mikroorganizma

| Üreyen mikroorganizma                               | Sayısı |
|---|--------|
| <i>Staphylococcus spp.(aerius, epidermidis v.b)</i> | 23     |
| <i>N. meningitidis</i>                              | 1      |
| <i>H. influenzae</i>                                | 3      |
| <i>S. pneumoniae</i>                                | 4      |
| <i>Alfa hemolitik streptococcus</i>                 | 4      |
| <i>Raoultella ornithinolytica</i>                   | 1      |
| <i>Cornybacterium spp.</i>                          | 2      |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                        | 1      |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>                       | 1      |
| <i>Proteus mirabilis</i>                            | 1      |
| TOPLAM  | 41     |

Hastaların LP öncesinde kraniyel görüntülemelerinin yapıp yapılmadığına bakıldığında, toplamda 65 (%15.7) hastaya herhangi bir kraniyel görüntüleme

yapılmadığı görüldü. Hastaların 276 (%67.0)'na BT, 53 (%12.9)'ne MRI ve 18 (%4.4)'ne ise transfontanel USG uygulanmış olup toplamda 347(%84,2) hastaya kraniyel görüntüleme tetkiklerinden bir tanesinin uygulandığı saptandı.

Hastaların özgeçmişleri incelendiğinde;

Kraniye BT çekilen 3 hastada İntrakraniyel Kanama, 5 hastada İntrakraniyel Kitle, 8 hastada İntrakraniyel Operasyon, 2 hastada SVO, 68 hastada Hidrosefali/VPS, 1 hastada Sinüs Ven Trombozu, 1 hastada Travma, 1 hastada ise Arterio-Venöz Malformasyon(AVM) tespit edildi.

Kraniyel MRI çekilen 2 hastada İntrakraniyel Kitle, 3 hastada SVO, 2 hastada Hidrosefali/Vps, 1 hastada ise Sinüs Ven Trombozu tespit edildi.

Transfontanel USG çekilen sadece 1 hastada ise Hidrosefali/VPS tespit edildi.

Kraniyel patoloji tespit edilen hastaların görüntüleme sonuçlarına göre gruplanması Tablo-14'de gösterilmiştir.

**Tablo 14.** Kraniyel patolojilerin tespit edildiği radyolojik modalitelere göre sayıları

| Kraniyel Patoloji / Görüntüleme tetkiki | BT(n=276) | MRI(n=53) | USG(n=18) |
|---|-----------|-----------|-----------|
| İntrakraniyel kanama                    | 3         | --        | --        |
| İntrakraniyel kitle                     | 5         | 2         | --        |
| İntrakraniyel operasyon                 | 8         | --        | --        |
| SVO                                     | 2         | 3         | --        |
| Hidrosefali/VPS                         | 68        | 2         | 1         |
| Sinus ven trombozu                      | 1         | 1         | --        |
| Travma                                  | 1         |           |           |
| AVM                                     | 1         |           |           |

(n):Adet

ABM ön tanısıyla erişkin ve pediatrik acil kliniğinde hastalara uygulanan empirik antibiotik ve antiviral ilaç çeşit ve sayıları Tablo-15’de gösterilmiştir.

**Tablo 15.** Erişkin ve pediatri acil servisinde ABM ön tanısında uygulanan antibiyotik/antiviral çeşitleri ve sayıları

| Antibiyotik tedavi /Sayısı | N (%)      |
|----------------------------|------------|
| Sefalosporinler            | 195        |
| Penisilinler               | 43         |
| Vankomisin                 | 27         |
| Antiviral                  | 46         |
| Diğer                      | 10         |
| Toplam                     | 321 (%100) |

(n):Sayı

Hastaların tedavi ve takipleri gerek acil servis dâhilinde, gerekse hastanemizin diğer klinik ve yoğun bakım ünitelerinde(YBÜ) devam etmiş olup hastaların hastanemiz genelinde yatışının yapıldığı birimler servis ve ybü olarak gruplandırılmış olup toplamda 401 (%97) hastaya servis ve YBÜ yatışı verildi. 391 (%94,9) hastaya servis yatışı verildi, 13 (%3,15) hasta ise YBÜ yatışı gerçekleşti. Hastaların hastahanedeki kalış sürelerine de ulaşılmış olup yatırılarak takip edilen 391 hastanın ortalama yatış süresi 5,38 gün olarak tespit edildi.

## 5.TARTIŞMA

Akut menenjitler, antimikrobiyel ajanlara ve hızlı tanı tekniklerindeki gelişmelere rağmen halen kalıcı sekel ve mortalitesi yüksek hastalık gruplarından biri olmaya devam etmektedir. Akut menenjit şüphesiyle başvuran hastalarda temel amaç, en kısa sürede tanının konulup uygun tedavinin başlanmasıdır[1].

Erişkinlerde görülen ABM'ye en sık neden olan ajanlar *S. pneumoniae* ve *N. Meningitidis*'dir. Bu ajanlar genellikle daha çok genç erişkinlerde ABM etkenidirler[1].

Türkiye'de yapılmış olan Köse Ş. ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada erişkin hastalarda ABM yaş ortalaması 45, olguların %54,3'ü erkek, %47,8'i kadın hasta olarak bildirilmiştir[33]. Erdem H. ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada 50 yaş üstü toplum kökenli ABM tanısı almış hastaların yaş ortalaması 63 olarak tespit bildirilmiştir[34].

Türkiye'de pediatrik hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalarda ise Ceyhan M. ve ark. median yaş 3,5 erkek/kız oranı 1,29:1 [35]. Isıkay S. ve ark. ise yaş ortalamasını 4,74, erkek/kız oranı 1:1 olarak bildirmiştir[36].

Yabancı kaynaklarda Weisfelt M. ile Meyer C.N ve ark. ABM'de yaş ortalamasını 50 olarak tespit etmiştir[30, 37]. Başka bir çalışmada Michael B.D ve arkadaşları erişkin ABM'de median yaşı 41 olarak bulmuştur [38].

Çalışmamızda acil kliniğimize başvuran ABM hastalarının yaş aralığı 0 ile 93 aralığında dağılmakta ve tüm hastaların ortanca yaş değeri 9 olarak ölçülmüş olup, bunların 183(%44,4)'ü kadın, 229(%55,6)'u ise erkek olarak tespit edildi.

İncelediğimiz tüm gruplarda erkeklerde menenjit görülme oranı kadınlardan istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,0234)

Menenjitlerde kliniğe başvuru yakınmaları genel olarak ateş, baş ağrısı, bulantı-kusma, bilinç değişikliği ve meningeal irritasyon bulguları şeklindedir[1].

Çalışmamızda hastahane işletim sisteminden retrospektif olarak hastaların epikriz formlarına ve hastaların klinik seyirlerinin incelenmesine rağmen pediatrik acil ve erişkin acil hastaların hastahaneye başvuru şikayetleri ile klinik bulgularına dair yeterli bilgilere ulaşılamamış olup çalışmamızda yer almamaktadır.

403 hastanın ise BOS-glukoz değerlerine ulaşılmış olup ortanca değer 62 mg/dl (IQR:24). Ülkemizde erişkin hastalar üzerinde Erdem H. ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada BOS-glukoz ortanca değeri 21 mg/dl olarak tespit edilmiştir[34]. Pediyatrik hastalarda Işıkay S. ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada BOS-glukoz ortalama değeri 47,61 mg/dl (ortalama SS±23,15) olarak tespit edilmiştir[36]. Çalışmamızda BOS-glukoz ortanca değerinin sonucunun 62 mg/dl çıkması bizi ABM tanı kriterlerinden biri olan BOS-glukoz < 40 mg/dl sonucuyla uyuşmadığı için ABM ön tanısından uzaklaşmış oluyoruz. Aslında hastalar ABM'den daha ziyade BOS-glukoz seviyesi sonucuna göre aseptik menenjit formasyonuna daha çok uymaktadır.

401 hastanın ise BOS-protein değeri tespit edilmiş ortanca değer 41 mg/dl (IQR:68) idi. Ülkemizde Erdem H. ve ark.'nın çalışmasında BOS-protein ortanca değeri 300 mg/dl olarak tespit edilmiştir[34]. Pediyatrik hastalarda Işıkay S. Ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada BOS-protein ortalama değeri 129.23 mg/dl (ortalama SS±85.16) olarak tespit edilmiştir[36].

Aynı şekilde çalışmamızda BOS-protein ortanca değerinin sonucunun 41 mg/dl çıkması, ABM tanı kriterleri arasında yer alan BOS-glukoz 100-500 mg/dl aralığında yer almaması nedeniyle LP işlemi yaptığımız ABM ön tanılı hastalar aslında aseptik menenjitli hastalar statüsünde yer almaktadır

Hastalardan 50 tanesinin BOS-hücre sayısına ulaşılmış olup ortanca değeri 100/mm<sup>3</sup> (IQR:420) idi. Ülkemizde erişkin hastalar üzerinde Erdem H. ve ark.'nın çalışmasında BOS-hücre ortanca değeri 1445/mm<sup>3</sup> olarak tespit edilmiştir[34].

Çalışmamızda yer alan 50 hastanın BOS-hücre sayısı ortanca değerinin 100/mm<sup>3</sup> olması ABM tanı kriterleri arasında yer alan BOS-hücre sayısının 1000-5000/mm<sup>3</sup> aralığında yer alması koşuluna uymamaktadır.

Spanos A. ve ark.'nın yapmış olduğu gözlemsel çalışmada %99 üzerinde bir oranla BOS sıvısında yer alan şu parametrelerin varlığı ABM tanısını doğrulamaktadır. BOS-glukoz oranı < 34 mg/dl olması, BOS-protein > 220 mg/dl olması, BOS-WBC > 2000/μL ya da BOS-NE > 1180/μL olması [39].

Çalışmamızı gerek yerli gerekse yabancı çalışmalarla kıyasladığımız zaman ABM ön tanısı koyduğumuz çoğu hastanın aslında bizleri VM tanısına yaklaştırdığını görmekteyiz. Ancak çalışmamıza BOS analizi sonuçları olarak Durand ML. ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada bizlere ABM ön tanısı koymada yetersiz olmadığını göstermekte [14]. Tam tersine BOS analiz sonuçlarının ABM tanısı koyarken geniş bir yelpazede dağılabileceğini ve değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir [5, 14, 15, 40].

329 hastanın serum CRP değer sonucuna ulaşıldı. Ortanca değer 17,3 mg/L (IQR:65,2) idi.

Ülkemizde Erdem H. ve ark'nın çalışmasında serum CRP ortanca değeri 28mg/L olarak tespit edilmiştir[34]. Pedyatrik yaş gruplarında Işıkay S. ve ark.'nın çalışmasında ortalama CRP değeri 60 mg/L olarak tespit edilmiş[36].

Çalışmamızda serum CRP ortanca değerinin 17.3 mg/L olması hastahanemiz biyokimya laboratuvar cut-off değerinin (0-5 mg/L) üzerinde olması ile bizleri bakteriyel bir enfeksiyon durumun hastalarda mevcut olduğunu göstermektedir. ABM'i VM'den ayırt etmede yararlı bir biomarker olduğu Sutinen J.ve ark'nın çalışmasında da değinmiştir[26]. Ancak CRP yüksekliği sadece ABM de yükselmediği için çıkan sonucun hastalarda başka bir enfektif odağın varlığının olabileceğini ve bunun araştırılması gerekliliğini bize göstermektedir.

Corrall C. ve ark'nın pediyatrik vakalar üzerinde yapmış olduğu çalışmada BOS-CRP değeri incelenmiş. ABM'li hastaların tamamında BOS-CRP değeri pozitif olarak çıkmış. Böylelikle ABM'i VM'den ayırmada çok daha pratik ve güvenilir bir test olduğunu bize göstermiştir[41] .

Hastaların 46 tanesinin serum Prokalsitonin (PCT) ortanca değeri 0,11 ng/mL (IQR:0,88) idi. Simon L. ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada artmış serum PCT seviyesinin, artmış serum CRP seviyesine göre bakteriyel enfeksiyonların tanısını doğrulamada üstün olduğunu göstermiştir. Hem non-enfeksiyöz durumlardan hem de viral enfeksiyonlardan ayırmada çok daha fazla sensitif ve spesifik bir öneme sahip olduğunu bildirmiştir[42]. Çalışmamızda PCT düzeyinin düşük olması bizlere ABM öntanısı alan hastaların aslında VM tablosunda olduklarını göstermektedir.

371 hastanın serum WBC değerine ulaşılmış olup ortanca değeri  $11 \times 10^3/\mu\text{L}$  (IQR:7,1) idi. WBC değerine ilaveten bakılan Nötrofil (NE) sonuçlarında 362 hastanın değerlerine ulaşılmış olup, ortanca değeri  $7,1 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( IQR:6,6)' idi. Ülkemizde erişkin hasta grupları üzerindeki çalışmalarda Şükran K. ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ABM ön tanısı koydukları hastaların %67.3 'de lökositoz ( $>10000/\text{mm}^3$ ), %2.2'de lökopeni ( $<4000/\text{mm}^3$ ) tespit edilmiş[33].

Arda B. ve ark.'nın yapmış olduğu bir başka çalışmada ise hastaların %82,7'de lökositoz ( $>10000/\text{mm}^3$ ) tespit edilmiştir[43].

Erdem H. ve ark.'nın çalışmasında serum WBC ortanca değeri  $16.950/\text{mm}^3$  olarak tespit edilmiştir[34].

Pediyatrik yaş gruplarında ise Işıkay S. Ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada WBC ortalama değeri  $17205/\text{mm}^3$  (ortalama  $SS \pm 8561$ ) olarak tespit edilmiş[36].

Çalışmamızda serum WBC değerinin hastanemiz biyokimya laboratuvar cut-off üst değeri olan  $10 \times 10^3/\text{mm}^3$  değerinin üzerinde olması ve diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında elde ettiğimiz sonucun uyumluluk gösteriyor olması bizlere ABM ön tanısı koymamızda yardımcı olabilir. Ancak ciddi enfeksiyon varlığında da lökopeninin oluşabileceğini unutmamalıyız. Ancak hem trombositopeni hem de lökopeni varlığı ABM'de zayıf korelasyon gösteren biyokimyasal parametrelerdir [44, 45]. Bunlara ilave olarak aseptik menenjitli hastalarda da serum WBC yüksekliğinin olabileceğini ayrıca unutmamamız gerekmektedir.

198 hastanın ise serum albümin değerine ulaşılmış olup bunların ortanca değeri 4,1 g/dl (IQR:0,9) idi. Elde ettiğimiz bu parametrenin ABM tansını koymadaki etkinliği bilinmemektedir.

Eş zamanlı hastalardan bakılan serum glukoz değerleri sonuçlarında 383 hastanın değerlerine ulaşıldı ve ortanca serum glukoz değeri 104 mg/dl ( IQR:43) saptandı. Ülkemizde Erdem H. ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada serum glukoz ortanca değeri 138.5 mg/dl olarak tespit etmişlerdir[34].

Çalışmamızda elde ettiğimiz serum glukoz ortanca değerinin 104 mg/dl olması, ABM kriterleri arasında yer alan; BOS-glukoz değerinin eş zamanlı bakılan serum glukoz değerine oranının 0.4'den az olmalıdır kriterine uymaması nedeniyle bizleri

bir kez daha ABM ön tanısından uzaklaştırıp aseptik menenjit tanısına yaklaştırmaktadır.

Hastaların LP sonrası BOS örneklerinden istenilen tetkikler arasında mikroskopide direk bakı (DB) tetkiki de yer almaktaydı. Hastaların 297 (%72) tanesinin DB bakılmış olup geriye kalan 115 (%28) DB'na bakılmamıştır. DB sonucunda toplamda 9 (%3) bakteri, 150 (%50,5) lökosit, 52 (%17,5) eritrosit ve 1 (%0,3) adet mikroorganizma olduğu tespit edildi.

Bilindiği üzere travmatik LP sonrası, intraserebral ya da subaraknoid kanamalara bağlı olarak lökosit ve eritrositler subaraknoid boşluğa geçerler. BOS-lökosit ve BOS-eritrosit sayısı buna bağlı olarak BOS analizlerinde yanlış-pozitif olarak artmış olarak gözlemlenir. ABM ön tanısı alan hastalara eğer kültür sonuçları gecikecekse ABM etyolojisi açısından hastalara BOS-gram boyama yapmamız bizim için avantajdır [46].

ABM tanısını koymada BOS-gram boyama %60-90 oranında sensitiviteye, %100' e yakın oranda spesitiviteye sahiptir. Van De Beek D. ve ark'nın 696 hasta üzerinde yapmış olduğu tanısal doğruluk çalışmasında ABM tanısı koymada BOS-gram boyamanın %80 oranında sensitif, %97 oranında spesifik olduğunu göstermiştir [15].

ABM ön tanısı alan 168 vaka serili bir çalışmada ise hastaların BOS-WBC > 5/ $\mu$ L olmasına karşın, negatif gram boyamaya sahip oldukları gösterilmiş [47].

Çalışmamızda BOS'da DB hastaların büyük çoğunluğuna bakılmış ancak ABM tanısı koymada net bir sonuç çıkmamıştır.

ABM kesin tanısı etkeni BOS kültüründe izole etmekle konulur. Kültürlerde bakterilerin üretilme oranı dünya literatürlerinde %60-80 olarak tespit edilmiştir[48]. Ülkemizde Arda B. ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada, ABM'de etken %38.6 oranında, Köse Ş. ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada ise ABM tanılı hastaların %45.4 oranında etken kültürde tespit edilmiştir. Erdem H. ve ark'nın çalışmasında ise %92.5 oranında BOS sıvısında kültür pozitifliği mevcuttur[43] [33, 34].

Komşu ülkelerimizden birisi olan İran'da Ghotaslou R. ve ark'nın 1991-2013 yılları arasında yapılan retrospektif çalışmada ABM'nin etyolojik etken patojenleri

sırasıyla; *S.Pneumoniae*, *H.İnfluenzae*, *Enterobacter spp*, *N.menengitis* gösterilmiştir[49].

Yunanistan'da pediyatrik yaş gruplarında 1974-2005 yılları arasında Theodoridou M. Ve ark.'nın retrospektif çalışmasında *N. Menengitis* tüm yıllar ve yaş gruplarında ilk sırada yer alırken, unspezifik bakteriler(*streptococcus spp*, *enterobacter spp*, *salmonella spp*, *proteus spp*, *rickettsiae spp*.) ve *H.Influenzae*, *S.pneumoniae* sırasıyla diğer etken patojenler olarak ABM etyolojisinde yer almıştır[50].

Çalışmamızda BOS kültüründe üreyen patojenlerin toplam hasta sayısına oranı %9.95 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda BOS kültüründe patojenlerin üreme yüzdesinin diğer çalışmalarla kıyaslandığında düşük çıkması bizlere; ABM tanısını koymadan önce diğer ayırıcı tanılar üzerinde yoğunlaşmamız gerektiğini göstermektedir.

BOS kültüründe üreme olan 41 hastanın üreyen patojenlerin dağılımına baktığımızda bunların 23 tanesi *Staphylococcus spp*, 4 tanesi *S. Pneumoniae*, 4 tanesi *Alfa hemolitik streptococcus*, 3 tanesi *H. İnfluenzae*, 1 tanesi *N. Meningitidis*, 1 tanesi *Raoultella ornithinolytica*, 2 tanesi *Cornybacterium spp*, 1 tanesi *Enterococcus faecalis*, 1 tanesi *Enterobacter aerogenes*, 1 tanesi ise *Proteus mirabilis* olarak tespit edildi.

*Staphylococcus spp. enfeksiyonu* mukoza ve ciltte kolonize olarak; çok çeşitli cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarına, protektif kapak hastaları ve immünsüprese hastalarda bakteremiyeye, infektif endokardite, osteomyelite, dalak abselerine, sepsis ve septik şoka sebep olur.

ABM etkeni olarak ise *Staphylococcus spp*. sıklıkla kafa travmalarından ve nöroşirürjikal operasyonlardan sonra gözlenirken daha az oranda ise bakteremiyeye sekonder olarak gözükmektedir[51] [52].

Çalışmamızda BOS'da en çok üreyen patojen olarak *Staphylococcus spp*. sonucu çıkmıştır. *Staphylococcus spp*. grubu ile birlikte eş zamanlı olarak 20 hastada üreme sonucunda cilt florası? sonucu çıkmıştır. Bu sonucun hastaların kültür üreme sonucunu etkilemede negatif yönde katkı sağlaması göz önüne alındığında; hastahanemiz erişkin ve pediyatrik acil servis kliniklerinde LP işleminin steril olmayan koşullarda yapıldığının bir nevi göstergesidir.

LP işlemi steril koşullara muhakkak uyulması gereken invaziv bir işlemdir. LP işlemi öncesi işlemi yapacak ve yardımcı olacak doktorların ve diğer sağlık çalışanlarının (hemşire, stajyer doktor, personel) invaziv girişimler öncesi uyulması gereken steril eldiven, kıyafet giyimi, steril malzeme kullanımına dikkat etmeleri gerekmektedir. Bununla birlikte LP işlemi yapılacak hastanın lokal cilt temizliğinin uygun olarak yapılması olmazsa olmaz bir durumdur. LP işlemi öncesi, sırasında ve sonrasında bütün prosedürlerin uygulanması ve dikkatli olunması konusunda eğitimlerin artırılması da önem kazanmaktadır. Ayrıca acil servis fiziki şartlarının (hasta yatağı, çarşaf, nevresim, işlemin yapılacağı oda v.b) sterilizasyonu da önem arz etmektedir.

Bunun sonuçlara ek olarak bizler LP işlemini erişkin ve pediatrik acil kliniklerinde özgeçmişinde intrakraniyel operasyon öyküsü olan hastalara veya *Staphylococcus aureus* bakteremiyesine sekonder gelişen ABM tablosundaki hastalara da uygulamaktayız.

Sonuç olarak; ABM'in oluşmasında rol oynayan *Staphylococcus spp.*'in hangi sebeplerden dolayı çalışmamızda ilk sırada yer aldığını belirtmiş olduk.

Ülkemizde erişkin hastalar üzerine yapılan çalışmalara baktığımızda, tetkik edilen BOS örneklerinde kültür sonuçlarında yer verilmiş olup, üreyen patojenler çeşit ve oranlarına göre ele alınmıştır. Kültür sonuçlarında aseptik menenjitler hemen her çalışmada oran olarak ilk sırada yer alırken septik menenjitler ikinci sırada yer almaktadır.

Arda B. ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada literatürle uyumlu olarak sıklık sırasıyla *S.Pneumoniae*, *N.meningitis* ve *Staphylococcus aerus* şeklinde tespit edilmiştir[43].

Erdem H. ve ark.'nın 50 yaş üstü erişkin hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada ise etken patojenler sırasıyla; *S.Pneumoniae*, *Listeria Monocytogenes* ve *Staphylococcus epidermidis* en çok üreyen bakteriyel ajanlar olarak tespit edilmiştir[34].

Şükran K. ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise elde edilen sonuçlarda sıklık sırasıyla *S.Pneumoniae*, *Acinatobacter spp.* ve *Listeria Monocytogenes* üreyen bakteriyel patojenler olarak tespit edilmiştir[33].

Ülkemizde pediatrik hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalarda ise; Ceyhan M. ve ark.'nın çalışmasında etken patojenler arasında ilk sırada *N.menengitis* sonrasında ise

*S.Pneumoniae* gösterilmiş olup *Haemophilus Influenzae* Tip b suşu hiçbir hastada gözlemlenmemiştir [35].

Sefriaksonların 1988 yılından itibaren Türkiye pazarına girmesiyle birlikte penisiline yüksek direnci olan *S.Pneumoniae*'nin bu molekülün etkisiyle prevalansında azalmaya sebep olduğu gözlemlenmiştir[53].

Ayrıca Sağlık Bakanlığının 1974-1986 yılları arasında 295 hastanın ABM tanısı aldığı ve hastaların %76.4 oranında etken patojen olarak *N.meningitis* olduğu tespit edilmiş ve bunların büyük çoğunluğunun askeri birliklerde görüldüğü raporlanmıştır. 1995 yılından sonra askeri birliklerde rutin aşılama programının başlatılmasıyla *N.meningitis* kaynaklı ABM görülme sıklığı azalmıştır.

Çalışmamızda hastaların LP öncesinde kraniyel görüntülemelerinin yapıp yapılmadığına bakıldığında; toplamda 65 (%15.7) hastaya herhangi bir kraniyel görüntüleme yapılmadığı görüldü. Hastaların 276 (%67.0)'na kraniyel BT çekimi LP işlemi öncesi yapılmış olup, hastalara kraniyel BT çekilmesinin gerekliliğini daha önce tanı bölümünde dile getirmiştik. Ancak BT çekim süresi LP işleminin yapılmasını geciktirerek hastaların tanı ve antibiyotik tedavi süresini uzatmaktadır. LP kontraendikasyonu koymada bizlere yardımcı olan BT çekimi; Hasbun R. ve ark'nın 307 vaka serili prospektif çalışmasında bizlere hastaların birçoğunun üzerinde LP öncesi kraniyel BT çekiminin yararının olmadığını göstermektedir [21, 54].

Hasbun R. ve arkadaşları LP öncesi BT çekimi yapılan ve çekim yapılmayan hastaları kıyasladıklarında, hastalara ABM tanısının konulmasında 2 saatlik ve tedavisinin başlamasında ise 1 saatlik gecikmenin meydana geldiğini çalışmalarında belirtmişlerdir.

2009 yılında İsveç ABM kılavuzunda revizyona giderek, bozulmuş mental durumu kanıtlamada kraniyel BT çekimini LP öncesinde mutlaka yapılması gerken tanısal bir yöntem olmaktan çıkartmış. Böylelikle hastalara i.v antibiyotik başlama süresi yaklaşık 1-2 saat kısalmıştır. Sonuç olarak hasta mortaliteleri üzerinde %7-12 oranında azalmaya sebep olmuştur [55].

2004 yılında yayınlanan Infectious Diseases Society of America (IDSA) kılavuzunda ABM'den şüphelenilen hastalara LP öncesi kraniyel BT çekim kriterleri belirtilmiş [6].

Ayrıca, 2016 yılında yayınlanan European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) kılavuzunda yer alan şu durumlarda; GKS<10 olan, fokal nörolojik defisiti (kraniyel sinir palsisi hariç) olan, yeni gelişen nöbet varlığı durumunda, ciddi mental durum değişikliği ve ciddi şekilde immün sistemin baskılandığı durumlarda bizlere LP öncesi kraniyel BT çekimini önermekte [56].

Bizler de ABM ön tanısı koyduğumuz tüm hastalara LP işlemi öncesi kraniyel BT ve diğer görüntülemeleri bahsettiğimiz iki ana klavuzun önerileri doğrultusunda yapmaktayız.

Zira çalışmamızdan çıkan sonuçlara da baktığımızda; özellikle kraniyel BT çekiminin LP işlemi için kontraendike olan durumları belirlemede hala geçerli ve önemli bir tanısal yöntem olduğunu bize göstermektedir.

Çalışmamızda ABM ön tanısı alan toplamda 321 hastaya empirik i.v antibiyotik/antiviral tedavi uygulanmış olup; 195 hastaya sefolosporin türevi, 43 hastaya penisilin türevi, 27 hastaya vankomisin, 10 hastaya da diğer antibiyotik rejimi, 46 hastaya ise antiviral tedavi rejimi uygulanmıştır.

Ülkemizde Erdem H. ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ABM öntanıli hastalara uygulanan empirik antibiyotik tedavisinde 135 (%85) hastaya seftriakson ya da sefotaksim grubu, 8(%5) hastaya meronem, 10(%6.3) hastaya kristalize penisilin, 6(%3.8) hastaya ampisilin rejimi uygulanmıştır[34].

Gerek IDSA gerekse ESCMID kılavuzlarında ABM'de uygulanan empirik antibiyotik protokolü belirtilmiş olup. Çalışmamızda ABM öntanıli hastalara uyguladığımız empirik antibiyotik tedavileri kılavuzların önerileriyle paralellik göstermektedir[6, 56].

Gectiğimiz son on yılda, *Haemophilus influenzae* tip B, *Neisseria meningitidis* ve *Streptococcus pneumoniae*'ye karşı etkili aşılar geliştirilmiş olup, uygulanan aşılarla hastalığın epidemiyolojisi değişmiştir. Konjuge pnömokok aşısının kullanıma

girmesiyle çocuklarda görülen pnömokok menenjitlerinin görülme sıklığında azalma meydana gelmiştir. Ancak erişkinlerde hala yüksek mortalite ve sekillle seyreden önemli bir enfeksiyon hastalığıdır[33].

## 5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları

Herşeyden önce çalışmamız retrospektif, dosya taraması üzerine kurulu bir çalışma olmasından dolayı; hastaların demografik bilgilerinden, özgeçmişlerinden, hangi şikayetlerle acil servise başvurduklarından, başvuru sırasındaki klinik durumlarından, fizik muayenelerinde hangi patolojilerin bulunduğu kadar geniş bir bilgi eksikliğine sahiptik. Bilgisayar sistemi üzerinden sadece LP işlemi yapılan hastalara ulaştığımız için çalışmamızda doktorların hangi kriterlere bakarak hastalara ABM ön tanısı koydukları bilgisine ulaşamadık. Yine aynı şekilde hangi sebeplerden dolayı hastalara LP işleminin yapıldığı sonucuna ulaşamadık.


## 5.2 Çalışmanın Sonucu

ABM morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir enfeksiyon hastalığıdır. ABM’de erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Bu nedenle baş ağrısı, ateş, bulantı-kusma ve bilinç değişikliği yakınmalarıyla başvuran hastalarda meningeal irritasyon bulguları mutlaka araştırılmalı ve menenjitten şüphelenilen vakalarda herhangi bir kontrendikasyon yoksa LP yapılarak BOS incelenerek, tanıya gidilmeli ve en kısa sürede antimikrobiyal tedaviye başlanılmalıdır. Çalışmamız sonucunda hastanemizde yapılan LP sayısının fazla olmasına rağmen pozitif bulgu elde edilen LP sayısının fazla olmadığı tespitine varılmıştır. Acil servis koşullarında LP’lerin steril şartlarda yapılmadığı şüphesi doğmuştur. Ayrıca LP yapılan hastalardan uygun örneklem

gitmediği, materyallerin eksik değerlendirildiği tespit edilmiştir. Hastane personelimize bu konularda gerekli eğitimler planlanmalıdır.



## 6. Ek-1 (ARAŞTIRMA ETİK KURUL ONAYI)



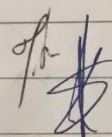
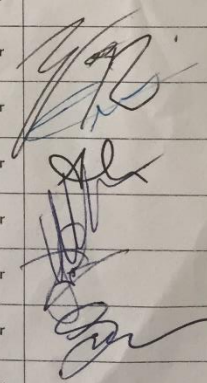
**Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**

|                          |                                      |  |                     |
|--------------------------|--------------------------------------|--|---------------------|
| <i>BAŞVURU BİLGİLERİ</i> | <b>PROTOKOL KODU</b>                 | 09.2015.260  | 70737436-050.06.04- |
|                          | <b>PROJE ADI</b>                     | Acil serviste(AS)menenjit ön tanısıyla yapılan Lumbal ponksiyon kültür üreme sonuçlarının değerlendirilmesi. |                     |
|                          | <b>SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI</b> | Doç. Dr. Özge Ecmel ONUR   |                     |

|  |                    |
|--|--------------------|
| <i>KARAR BİLGİLERİ</i>   | Tarih : 02.10.2015 |
| Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir. |                    |

| <i>ÜYELER</i>                |   |                                       |                              |     |  |   |
|------------------------------|---|---------------------------------------|------------------------------|-----|--|---|
| Unvanı / Adı / Soyadı        | Uzmanlık Dalı                               | Kurumu / EK Üyeliği                   | Onaylanan Proje ile İlişkisi |     | Toplantıya katılım   | İmza  |
| Prof.Dr. İnaner DİRESKENELİ  | Romatoloji                                  | M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan             | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |  |
| Prof.Dr. Tülin ERGUN         | Dermatoloji                                 | M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.         | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |   |
| Prof.Dr. Handan KAYA         | Patoloji                                    | M.Ü Tıp Fakültesi/Üye                 | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |  |
| Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU | Genel Cerrahi                               | M.Ü Tıp Fakültesi/Üye                 | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |   |
| Prof.Dr. Atıla KARAALP       | Farmakoloji                                 | M.Ü Tıp Fakültesi/Üye                 | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> HAYIR |   |
| Prof.Dr. Semra SARDAŞ        | Eczacı                                      | M.Ü Eczacılık Fak./Üye                | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |   |
| Prof.Dr. Başak DOĞAN         | Diş Hekimi                                  | M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye            | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |   |
| Doç.Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı | M.Ü Tıp Fakültesi/Üye                 | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |   |
| Doç.Dr. Beste Melek ATASOY   | Radyasyon Onkolojisi                        | M.Ü Tıp Fakültesi/Üye                 | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |   |
| Doç.Dr. Meltem KORAY         | Diş Hekimi                                  | İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |   |
| Doç.Dr. Tolga GÜVEN          | Tıp Tarihi ve Etik                          | M.Ü Tıp Fakültesi/Üye                 | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |   |
| Doç. Dr. Gürkan SERT         | Hukukçu                                     | M.Ü Tıp Fakültesi/Üye                 | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |   |
| Yrd.Doç.Dr: Efgn DEMİR       | Halk Sağlığı                                | Acıbadem Üniv. Tıp Fak.               | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |   |
| Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER | Biyofizik                                   | M.Ü Tıp Fakültesi/Üye                 | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |   |
| Av.Ümit ERDEM                | Sağlık Mensubu olmayan kişi                 | Serbest                               | Var                          | Yok | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |   |

## 7.REFERANSLAR

1. Bennett, J.E., R. Dolin, and M.J. Blaser, *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Eighth edition. ed. 2015, Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders. 2 volumes.
2. Scheld, W.M.e.o.c., R.J.e.o.c. Whitley, and C.M.e.o.c. Marra, *Infections of the central nervous system*. Fourth edition. ed.
3. Gray, L.D. and D.P. Fedorko, *Laboratory diagnosis of bacterial meningitis*. Clin Microbiol Rev, 1992. **5**(2): p. 130-45.
4. Aronin, S.I., P. Peduzzi, and V.J. Quagliarello, *Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing*. Ann Intern Med, 1998. **129**(11): p. 862-9.
5. de Gans, J., D. van de Beek, and I. European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study, *Dexamethasone in adults with bacterial meningitis*. N Engl J Med, 2002. **347**(20): p. 1549-56.
6. Tunkel, A.R., et al., *Practice guidelines for the management of bacterial meningitis*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(9): p. 1267-84.
7. Koedel, U., W.M. Scheld, and H.W. Pfister, *Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis*. Lancet Infect Dis, 2002. **2**(12): p. 721-36.
8. Thwaites, G.E., et al., *Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features*. Lancet, 2002. **360**(9342): p. 1287-92.
9. Scheld, W.M., et al., *Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury*. J Infect Dis, 2002. **186 Suppl 2**: p. S225-33.
10. Weisfelt, M., et al., *Arthritis in adults with community-acquired bacterial meningitis: a prospective cohort study*. BMC Infect Dis, 2006. **6**: p. 64.
11. Eisenstein, L.E., A.J. Calio, and B.A. Cunha, *Herpes simplex (HSV-1) aseptic meningitis*. Heart Lung, 2004. **33**(3): p. 196-7.
12. Romero, J.R. and J.G. Newland, *Viral meningitis and encephalitis: traditional and emerging viral agents*. Semin Pediatr Infect Dis, 2003. **14**(2): p. 72-82.
13. Davison, L.J., et al., *Anti-insulin antibodies in dogs with naturally occurring diabetes mellitus*. Vet Immunol Immunopathol, 2003. **91**(1): p. 53-60.
14. Durand, M.L., et al., *Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes*. N Engl J Med, 1993. **328**(1): p. 21-8.
15. van de Beek, D., et al., *Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis*. N Engl J Med, 2004. **351**(18): p. 1849-59.
16. Thomas, K.E., et al., *The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis*. Clin Infect Dis, 2002. **35**(1): p. 46-52.
17. Zoons, E., et al., *Seizures in adults with bacterial meningitis*. Neurology, 2008. **70**(22 Pt 2): p. 2109-15.

18. Attia, J., et al., *The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis?* JAMA, 1999. **282**(2): p. 175-81.
19. Bartfield, A.A., *Bacterial meningitis*. Prim Care Update Ob Gyns, 2000. **7**(2): p. 49-54.
20. Donald, P.R., H.S. Schaaf, and J.F. Schoeman, *Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: the Rich focus revisited*. J Infect, 2005. **50**(3): p. 193-5.
21. Hasbun, R., et al., *Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis*. N Engl J Med, 2001. **345**(24): p. 1727-33.
22. Chaudhuri, A., et al., *EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults*. Eur J Neurol, 2008. **15**(7): p. 649-59.
23. Kleine, T.O., et al., *New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF)*. Brain Res Bull, 2003. **61**(3): p. 287-97.
24. Kastenbauer, S., et al., *Patterns of protein expression in infectious meningitis: a cerebrospinal fluid protein array analysis*. J Neuroimmunol, 2005. **164**(1-2): p. 134-9.
25. Sormunen, P., et al., *C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children*. J Pediatr, 1999. **134**(6): p. 725-9.
26. Sutinen, J., et al., *Etiology of central nervous system infections in the Philippines and the role of serum C-reactive protein in excluding acute bacterial meningitis*. Int J Infect Dis, 1998. **3**(2): p. 88-93.
27. Huy, N.T., et al., *Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis*. Crit Care, 2010. **14**(6): p. R240.
28. Sakushima, K., et al., *Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis*. J Infect, 2011. **62**(4): p. 255-62.
29. Nowak, D.A., R. Boehmer, and H.H. Fuchs, *A retrospective clinical, laboratory and outcome analysis in 43 cases of acute aseptic meningitis*. Eur J Neurol, 2003. **10**(3): p. 271-80.
30. Meyer, C.N., et al., *Adult bacterial meningitis: aetiology, penicillin susceptibility, risk factors, prognostic factors and guidelines for empirical antibiotic treatment*. Clin Microbiol Infect, 2004. **10**(8): p. 709-17.
31. van de Beek, D., et al., *Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review*. The Lancet Infectious Diseases, 2004. **4**(3): p. 139-143.
32. Thwaites, G.E. and T.H. Tran, *Tuberculous meningitis: many questions, too few answers*. Lancet Neurol, 2005. **4**(3): p. 160-70.
33. Kose, S., et al., *Evaluation of Five-Year Meningitis Cases in Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey*. Klimik Dergisi/Klimik Journal, 2015. **26**(2): p. 54-57.
34. Erdem, H., et al., *Community-acquired acute bacterial meningitis in the elderly in Turkey*. Clin Microbiol Infect, 2010. **16**(8): p. 1223-9.
35. Ceyhan, M., et al., *Bacterial agents causing meningitis during 2013–2014 in Turkey: A multi-center hospital-based prospective surveillance study*. Human Vaccines and Immunotherapeutics, 2016: p. 1-6.

36. Isikay, S. and K. Yilmaz, *Cocukluk Yas Grubunda Akut Bakteriyel Menenjit: 20 Olgunun Degerlendirilmesi*. Gaziantep Medical Journal, 2013: p. 1.
37. Weisfelt, M., et al., *Pneumococcal meningitis in adults: new approaches to management and prevention*. The Lancet Neurology, 2006. **5**(4): p. 332-342.
38. Michael, B.D., et al., *Acute central nervous system infections in adults--a retrospective cohort study in the NHS North West region*. QJM, 2010. **103**(10): p. 749-58.
39. Spanos, A., F.E. Harrell, Jr., and D.T. Durack, *Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations*. JAMA, 1989. **262**(19): p. 2700-7.
40. Fitch, M.T. and D. van de Beek, *Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis*. Lancet Infect Dis, 2007. **7**(3): p. 191-200.
41. Corral, C.J., et al., *C-reactive protein in spinal fluid of children with meningitis*. J Pediatr, 1981. **99**(3): p. 365-9.
42. Simon, L., et al., *Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(2): p. 206-17.
43. Arda, B., et al., *Pooled analysis of 2,408 cases of acute adult purulent meningitis from Turkey*. Med Princ Pract, 2008. **17**(1): p. 76-9.
44. Kaplan, S.L., *Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis*. Infect Dis Clin North Am, 1999. **13**(3): p. 579-94, vi-vii.
45. Kornelisse, R.F., et al., *Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome*. Clin Infect Dis, 1995. **21**(6): p. 1390-7.
46. Geiseler, P.J., et al., *Community-acquired purulent meningitis: a review of 1,316 cases during the antibiotic era, 1954-1976*. Rev Infect Dis, 1980. **2**(5): p. 725-45.
47. Elmore, J.G., R.I. Horwitz, and V.J. Quagliarello, *Acute meningitis with a negative Gram's stain: clinical and management outcomes in 171 episodes*. Am J Med, 1996. **100**(1): p. 78-84.
48. Brouwer, M.C., A.R. Tunkel, and D. van de Beek, *Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis*. Clin Microbiol Rev, 2010. **23**(3): p. 467-92.
49. Ghotaslou, R., et al., *Etiology of Acute Bacterial Meningitis in Iran: a Systematic Review*. Acta Med Iran, 2015. **53**(8): p. 454-61.
50. Theodoridou, M.N., et al., *Meningitis registry of hospitalized cases in children: epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32-year period*. BMC Infect Dis, 2007. **7**: p. 101.
51. Aguilar, J., et al., *Staphylococcus aureus meningitis: case series and literature review*. Medicine (Baltimore), 2010. **89**(2): p. 117-25.
52. Pintado, V., et al., *Clinical study of 44 cases of Staphylococcus aureus meningitis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2002. **21**(12): p. 864-8.
53. Sener, B., et al., *A survey of antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in Turkey, 2004-2005*. J Antimicrob Chemother, 2007. **60**(3): p. 587-93.
54. Gopal, A.K., et al., *Cranial computed tomography before lumbar puncture: a prospective clinical evaluation*. Arch Intern Med, 1999. **159**(22): p. 2681-5.

55. Glimaker, M., et al., *Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture*. Clin Infect Dis, 2015. **60**(8): p. 1162-9.
56. van de Beek, D., et al., *ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis*. Clin Microbiol Infect, 2016. **22 Suppl 3**: p. S37-62.

