



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ
BAKTERİYEL VE VİRAL MENENJİTİN ERKEN DÖNEM AYIRICI
TANISINDA BEYİN OMURİLİK SIVISINDA (BOS) YENİ
BİYOBELİRTEÇLERİN TANISAL DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Mustafa Deniz

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Derya Seyman

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA 2021



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ
BAKTERİYEL VE VİRAL MENENJİTİN ERKEN DÖNEM AYIRICI
TANISINDA BEYİN OMURİLİK SIVISINDA (BOS) YENİ
BİYOBELİRTEÇLERİN TANISAL DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Mustafa Deniz

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Derya Seyman

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, ayrıntıların hekimlikteki değerini tekrar tekrar hatırlatan, tezimin başından sonuna kadar her aşamada bilgi ve desteğini eksik etmeyen, tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Derya SEYMAN'a,

Uzun ve meşakkatli uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve tecrübelerini paylaşarak eğitim hayatıma önemli katkılar yapan, zorluklar karşısında akılcı davranma konusunda birçok deneyimle yol gösteren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nefise ÖZTOPRAK ÇUVALCI'ya,

Asistanlık süresince deneyim ve bilgileri ile her zaman yanımda olduklarını gösteren değerli eğitim sorumlularımızdan Başasistan Uzm. Dr. Hande BERK CAM ve Doktor öğretim üyesi Uzm. Dr. Kübra DEMİR ÖNDER'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, her koşulda bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan geri durmayan kliniğimiz değerli uzmanlarına,

Birlikte çalışmaktan, iyisiyle kötüsüyle zaman geçirmekten keyif aldığım çalışma arkadaşlığından öte dostluklarıyla yanımda olan tüm saygıdeğer asistan arkadaşlarıma,

Beş yıllık bu uzun ve yorucu süreçte uyumlu ve özverili kişilikleriyle birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm klinik hemşirelerimize, sekreterlerimize, laboratuvar teknisyeni ve hastane personellerine,

Tez çalışması sürecindeki katkılarından dolayı Tıbbi Biyokimya bölümünden sayın Doç. Dr. Güzin AYKAL'a

Desteği, hoşgörüsü, güler yüzü ile her koşulda yanımda olan canım hayat arkadaşım Hatice Nilay DENİZ'e,

Zor şartlar altında eğitim hayatım için yıllarca emek harcamış, desteklerini her zaman hissettiğim, fedakar ve sevgi dolu aileme teşekkür ederim.

Mustafa DENİZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iv
TABLolar VE ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	viii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	4
2.2. Patogenez.....	5
2.3. Klinik.....	7
2.4. Tanı.....	10
2.5. Tedavi.....	17
2.6. Kemoprofilaksi.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. BOS Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (LCN-2) ve Human bactericidal increasing protein (BPI) Düzeylerinin Ölçülmesi.....	25
3.2. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR	48
8. ÖZGEÇMİŞ	67

9.EKLER	70
---------------	----



KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ABM: Akut bakteriyel menenjit

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrom

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

AVM: Akut viral menenjit

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BPI: Bactericidal permeability increasing protein

BUN: Blood Urea Nitrogen

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CMV: Sitomegalovirüs

C3: Kompleman 3

CRP: C-reaktif protein

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiribonükleik asit

EBV: Epstein-Barr virüsü

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

EV: Enteroviral menenjit

GBS: Grup B streptokok

Hgb: Hemoglobin

HHV-6: Human herpes virüsü 6

HIV: Human Immunodeficiency virüs

HSV-1: Herpes Simpleks virüsü 1

HSV-2: Herpes Simpleks Virüsü 2

HT: Hipertansiyon

İL-1B: İnterlökin 1 beta

İL-6: İnterlökin 6

İL-12: İnterlökin 12

JCV: JC virüsü

KAH: Koroner arter hastalığı

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KBB: Kan beyin bariyeri

LCN-2: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

LP: Lomber ponksiyon

MİK: Minimum inhibisyon konsantrasyonu

MSS: Merkezi sinir sistemi

MSSA: Metisilin sensitif *Stapylococcus aureus*

MRSA: Metisilin resistant *Stapylococcus aureus*

NPV: Negative predictive value

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

Plt: Trombosit (Platelet)

PPV: Positive predictive value

SVO: Serebrovasküler olay

UK: United Kingdom

ÜSYE: Üst solunum yolu Enfeksiyonu

VZV: Varisella zoster virüsü

WBC: White Blood Count (Beyaz küre sayısı)

TABLolar VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1. Bakteriyel ve Viral Menenjitte Tipik BOS Bulguları

Tablo 2. Yaş ve Altta Yatan Tıbbi Duruma Göre ABM için Ampirik Tedavi Önerileri

Tablo 3. Gram Boyama Sonuçlarına Göre Varsayılan Etkene Göre Önerilen Antimikrobiyal Tedaviler

Tablo 4. ABM için Etkene Göre Tedavi Seçenekleri

Tablo 5. İzole Edilen Etkene Göre Önerilen Antimikrobiyal Tedavi Süreleri

Tablo 6. ABM, AVM ve Kontrol gruplarının yaş dağılımı

Tablo 7. ABM, AVM ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Dağılımı

Tablo 8. Ek Hastalıklar

Tablo 9. ABM, AVM ve Kontrol Gruplarının Yatıklılık Oluşturan Tıbbi Durum Açısından Dağılımı

Tablo 10. ABM, AVM ve Kontrol Gruplarının Klinik Semptom ve Fizik Muayene Bulguları Açısından Dağılımı

Tablo 11. ABM, AVM ve Kontrol Gruplarının Hematolojik Bulguları

Tablo 12. ABM, AVM ve Kontrol Gruplarının BOS Bulguları

Tablo 13. ABM Grubunda Saptanan Etkenlerin Saptama Yöntemine Göre Dağılımı

Tablo 14. BOS LCN-2 ve BOS BPI Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Tablo 15. BOS LCN-2 Değerlerinin Gruplara Göre Ayırt Ediciliği Ve Tanı Testi Performansı

Tablo 16. BOS BPI Değerlerinin Gruplara Göre Ayırt Ediciliği ve Tanı Testi Performansı

Tablo 17. Etkenin Dökümente Edildiği ABM, AVM gruplarının BOS Bulguları

Tablo 18. BOS LCN-2 ve BOS BPI Değerlerinin Belirli BOS Parametreleri ile Genel ve Grup Bazında İlişkisi

Şekil 1. Bakteriyel menenjit patogenezi

Şekil 2.A: BOS LCN-2 için ABM-AVM gruplarının ayırt ediciliği ROC grafiği

Şekil 2.B: BOS LCN-2 için Hasta-Kontrol gruplarının ayırt ediciliği ROC grafiği

Şekil 2.C: BOS LCN-2 için ABM-Kontrol gruplarının ayırt ediciliği ROC grafiği

Şekil 2.D: BOS LCN-2 için AVM-Kontrol gruplarının ayırt ediciliği ROC grafiği

Şekil 3.A. BOS BPI için ABM-AVM gruplarının ayırt ediciliği ROC grafiği

Şekil 3.B. BOS BPI için Hasta-Kontrol gruplarının ayırt ediciliği ROC grafiği

Şekil 3.C. BOS BPI için ABM-Kontrol gruplarının ayırt ediciliği ROC grafiği

Şekil 3.D. BOS BPI için AVM-Kontrol gruplarının ayırt ediciliği ROC grafiği

ÖZET

Amaç: Akut bakteriyel menenjit (ABM) ve akut viral menenjit (AVM) ayırıcı tanısını yapmak menenjit kliniği ile başvuran hastalardaki örtüşen klinik bulgular ve laboratuvar testleri nedeniyle klinisyenler için zorluk oluşturmaktadır. Çalışmamızda menenjit belirti ve bulguları ile başvuran hastalarda menenjit tanısında ve ABM ile AVM ayırıcı tanısında kullanılabilecek yeni biyobelirteçlerin değerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Aralık 2019-Ağustos 2021 tarihleri arasında menenjit ön tanısı ile takip edilen, 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. BOS'ta nötrofilik hücre hakimiyeti ile birlikte protein artışının eşlik ettiği, BOS gram boyamasında ve/veya bakteri tanımlayıcı testlerinde (kültür ve moleküler testler) bir bakterinin saptandığı hastalar ABM hasta grubuna, BOS'ta lenfositik hücre hakimiyeti ile birlikte protein artışının eşlik ettiği, gram boyama ve bakteri tanımlayıcı testlerin negatif olduğu, viral moleküler testlerin pozitif ya da negatif olduğu hastalar AVM hasta grubuna, BOS incelemesinde hücre artışı olmayan, biyokimyasal testleri normal olan, sonuç olarak merkezi sinir sistemi enfeksiyonu dışlanmış hastalar kontrol grubuna dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik bulguları, tam kan sayımı, serum biyokimya değerleri (hemogram, CRP, prokalsitonin, ESH, Kan glukoza, AST, ALT, BUN, kreatinin, total protein, albümin), BOS'un hücre sayımı, gram boyama, BOS glukoz ve BOS protein düzeyleri, bakteriyel kültür (katı besiyeri ve kan kültürü şişesi) ve bakteriyel ve viral PCR sonuçları prospektif olarak kaydedildi. BOS örneklerinden Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (LCN-2) ve Bactericidal permeability increasing protein (BPI) düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Çalışmamıza her hastadan birer BOS örneği alındı. ABM, AVM ve kontrol gruplarının her birinde 30 hasta olmak üzere toplam 90 hasta çalışmaya alındı. Gruplar arası karşılaştırmada BOS LCN-2 düzeyi ABM ve AVM tanısını doğrulamada ve ABM ile AVM ayırıcı tanısında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$; $p=0,011$; $p=0,005$). LCN-2'nin ABM ve AVM tanısında duyarlılığı sıra ile %83.33 ile %70; özgüllüğü %86.67 ile %63.33, ABM ile AVM ayırıcı tanısında duyarlılığı %83.33, özgüllüğü %60 idi. BOS BPI düzeyi AVM'li

hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptanmış olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.029$) saptanmasına rağmen ROC analizinde yeterli düzeyde bir tanı testi performansı göstermemiştir.

Sonuç: BOS LCN-2 ABM ve AVM tanısını koymada, ABM ile AVM ayırıcı tanısında duyarlılığı yüksek bir biyobelirteç olarak saptanmıştır. Daha iyi standardize edilmiş ve yüksek sayıdaki örneklem grubu ile yapılacak çalışmalarla LCN-2'nin ileride rutin menenjit tanı parametreleri arasına girebileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Ayırıcı tanı, menenjit, beyin omurilik sıvısı, LCN-2, BPI, biyobelirteç



ABSTRACT

Aim: Differential diagnosis of acute bacterial meningitis (ABM) and acute viral meningitis (AVM) poses a challenge for clinicians due to overlapping clinical findings and laboratory tests in patients presenting with meningitis signs and symptoms. In our study, we aimed to investigate the value of new biomarkers that can be used in the diagnosis of meningitis and in the differential diagnosis of ABM and AVM in patients presenting with signs and symptoms of meningitis.

Methods: Patients over the age of 18 who were followed up with a preliminary diagnosis of meningitis between December 2019 and August 2021 were included in the study. The patients were divided into three groups as ABM, AVM and control groups. Patients with neutrophilic cell dominance in cerebrospinal fluid (CSF), accompanied by protein increase, and a bacteria detected in CSF gram staining and/or bacterial descriptive tests (culture and molecular tests) were included in the ABM patient group. Patients with lymphocytic cell dominance in CSF, accompanied by protein increase, negative gram staining and bacterial descriptive tests, and positive or negative viral molecular tests were included in the AVM patient group. Patients with no cell increase in CSF examination, normal biochemical tests, and CNS infection excluded as a result were included in the control group. Demographic and clinical findings, complete blood count, serum biochemistry values, CSF cell count, gram stain, biochemistry values (glucose, protein), culture and PCR results of the patients were recorded prospectively. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (LCN-2) and Bactericidal permeability increasing protein (BPI) levels of CSF samples were measured by ELISA method.

Results: One CSF sample from each patient was included in the study. A total of 90 patients, including 30 patients in each of the ABM, AVM and control groups, were included in the study. In the comparison between the groups, CSF LCN-2 level was found to be statistically significant in confirming the diagnosis of ABM and AVM and in the differential diagnosis of ABM and AVM ($p<0.001$; $p=0.011$; $p=0.005$). The sensitivity of LCN-2 in the diagnosis of ABM and AVM was 83.33% and 70%, specificity 86.67% and 63.33%, respectively; In the differential diagnosis of ABM

and AVM, the sensitivity was 83.33% and the specificity was 60%. Although the CSF BPI level was found to be statistically significantly higher ($p=0.029$) in patients with AVM compared to the control group, CSF BPI did not show an adequate diagnostic test performance in the ROC analysis.

Conclusion: CSF LCN-2 levels were found to be a highly sensitive biomarker in the diagnosis of ABM and AVM, and in the differential diagnosis of ABM and AVM. We believe that LCN-2 may be included in the routine meningitis diagnostic parameters in the future with better standardized studies to be conducted with a large sample group.

Keywords: Differential diagnosis, meningitis, cerebrospinal fluid, LCN-2, BPI, biomarker

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları önemli morbidite ve mortalite sebebi olan enfeksiyon hastalıklarıdır (1). MSS bakteri, virüs, mantar ve protozoa başta olmak üzere çeşitli ajanlarla enfekte olabilir. MSS enfeksiyonları akut veya kronik menenjit, ensefalit, meningoensefalit, ensefalomiyelit, beyin apsesi, epidural-subdural apse, nörit ve süpüratif intrakraniyal flebitlere kadar çok geniş klinik formlarda karşımıza çıkabilmektedir (2). MSS enfeksiyonlarının tanı ve tedavisindeki gecikmeler mortalite oranlarının artmasına, nörolojik sekel oluşmasına, hastane yatış sürecinde uzamaya ve maliyetin artmasına yol açmaktadır. Erken tanı ve uygun tedavi ile MSS enfeksiyonlarının birçoğu tedavi edilebilir (3–6).

Menenjit, leptomeninkslerin enflamasyonu ile seyreden, beyin omurilik sıvısında (BOS) lökosit artışı ile karakterize klinik bir tablodur. Akut menenjitlere en sık bakteri ve virüsler sebep olmaktadır (7). Akut bakteriyel menenjit (ABM), birkaç saat ile birkaç günde hızla gelişen, ateş, baş ağrısı, ense sertliği, nörolojik bulgular, BOS'ta hücresel ve biyokimyasal değişiklikler ile karakterize, meninks ve subaraknoid aralığın akut bir enfeksiyonudur (2). Aseptik menenjit, meningeal irritasyon bulgularının görüldüğü, BOS'ta lenfositik hücre hakimiyetinde lökosit artışının olduğu, protein artışının izlendiği, ancak BOS'un gram boyamasında ve bakteri tanımlayıcı testlerde (kültür, bakteri antijen testleri ve moleküler testler) bakteriyel bir etkenin saptanmadığı, çoğu kez kendiliğinden düzelen klinik bir tablodur. Virüslerin sebep olduğu ve akut viral menenjit (AVM) olarak tanımlanan klinik tablo, aseptik menenjitin en sık görülen formudur (8–10).

ABM dünya genelinde morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerindendir. Küresel ölçekte yapılan bir çalışmada her yıl 318.000 ölüme neden olduğu belirtilmiştir (11). Antibiyotikler ABM tedavisinin temel yapı taşıdır. Tedavi edilmeyen ABM'nin ölümcül seyir gösterme ihtimali yüksektir (12). ABM'nin majör ayırıcı tanısında antibiyotik tedavisi gerektirmeyen ve genellikle daha iyi prognozlu olan AVM yer alır (13). BOS'ta lökosit artışı olan birçok hasta kültür sonuçları çıkana kadar geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almaktadır (14). ABM'den her

şüphelenilen vakada ampirik olarak antibiyotik kullanılması gereksiz antibiyotik kullanımına, hastane yatışlarında uzamaya ve maliyet artışına sebep olmaktadır (15,16). Uygun olmayan endikasyonda kullanılan antibiyotikler dirençli suşların seçilimine yol açarak çok ilaca dirençli, tedavisi zor enfeksiyonlara sebep olmaktadır (17). Tüm bu nedenlerle ABM ve AVM'nin erken dönemde ayırıcı tanısını yapmak, klinisyenler için olduğu kadar, antimikrobiyal direncin yayılımını ve sağlık maliyetini azaltmak açısından da çok önemlidir (18,19).

Menenjit tanısının temeli BOS değerlendirmesine dayanmaktadır. Bu nedenle menenjitten şüphelenildiğinde lomber ponksiyon (LP) mutlaka yapılmaktadır. LP yapılarak elde edilen BOS'un mikroskopik incelemesi ile hücre sayısı ve tipi, biyokimyasal analizi (glukoz, total protein, laktat), bakteriyel ve viral kültürleri, bakteri antijen testleri ve polimeraz zincir reaksiyonları (PCR) gibi nükleik asit amplifikasyon testleri ile etken saptanabilir (7,20,21). Ancak özellikle kültür ve PCR testleri için bazen günlerce beklemek gerekmekte; bu testlerde etkenin saptanamadığı durumlarda, ABM ve AVM ayırıcı tanısını yapmak, örtüşen klinik özellikler ve BOS bulguları nedeniyle zorlaşmaktadır (5,21–25). LP öncesinde antibiyotik alan hastalarda bakteri tanımlayıcı testler ile bakterinin saptanmasında güçlükler oluşabilmektedir (14,17,26). MSS enfeksiyonları ile ilişkilendirilen virüs sayısı 100'ün üzerindedir (27). Bu çeşitlilikte etken için test yapma imkanı olmadığından, rutin tanı panellerine, genellikle MSS enfeksiyonlarına en sık neden olan virüsler dahil edilir (28). Rutin BOS incelemesi, bakteri antijen testleri, bakteriyel ve viral kültür ve PCR testleri tek başına ya da kombine olarak kullanılsa bile bakteriyel ve viral menenjit ayırmada %100 duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir (19). Tüm bu sebeplerle, mevcut BOS analizi yetersiz olduğunda ABM tanısında duyarlılığı yüksek, ABM ve AVM ayırıcı tanısını erken dönemde yapabilecek yeni ve güvenilir biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (29,30).

MSS enflamasyonu, bir patojen ile konak savunma mekanizması arasındaki etkileşim sonucu oluşur. Bu savunma mekanizmalarında granülositler, lenfositler ve monositler tarafından üretilen sitokinler yer alır. Sitokin salınımının bir sonucu olarak kan-beyin bariyerinin geçirgenliği artar ve başlıca granülosit ve makrofajlardan oluşan lökositler BOS'a göç ederek immünolojik biyobelirteçler salgılamaya başlarlar (31–33). Literatürde menenjit patofizyolojisine katkıda

bulunmak, ABM'ye erken dönemde tanı koymak, ABM ve AVM ayırıcı tanısını yapmak, prognoz üzerine etkilerini incelemek amacıyla BOS'ta enflamatuar sitokinlerin araştırıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur.

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (LCN2) nötrofiller, hepatositler, renal tübüler hücreler ve başka birçok doku tarafından salgılanan ve biyolojik sıvılarda düşük konsantrasyonlarda bulunan, immün yanıtın bir parçası olarak enfeksiyonlara karşı düzeyleri akut olarak artan, antimikrobiyal etkisi de olan bir glikoproteindir (34–37). Bakteriyel menenjitli hastalarda BOS'da yüksek düzeylerde LCN2 konsantrasyonları bildirilmiştir (13,38). Bactericidal/permeability increasing protein (BPI), insanlarda nötrofillerin azurofilik granüllerinden yapısal olarak salgılanan antimikrobiyal etkisi de olan bir polipeptiddir. Bu protein, daha az ölçüde, monositler, eozinofiller ve fibroblastlarda ve epitel hücrelerinde de eksprese edilir. BPI, bakterilere karşı seçici sitotoksik, antiendotoksik ve opsonik aktivite gösterir. Ayrıca kemotaktik özelliği de bulunur (39–44). Menenjit ve sepsis gibi gram negatif ve gram pozitif bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlarda, BPI düzeylerinin BOS ve kanda arttığı gösterilmiştir (45–47).

Tüm bu bilgiler ışığında, akut menenjit tanısıyla takip edilen hastalarda BOS'ta LCN2 ve BPI düzeylerinin ölçülmesi ve bu iki biyobelirtecin, ABM ve AVM erken dönem ve ayırıcı tanısındaki değeri, hastalığın klinik seyri üzerindeki rolünün incelenmesi amaçlandı. Ayrıca hastaların demografik verileri, predispozan faktörleri, MSS enfeksiyonu ile ilişkili semptom ve klinik bulguları, fizik muayene, laboratuvar ve BOS bulguları değerlendirildi.

2.GENEL BİLGİLER

Menenjit, meninkslerin enflamasyonu ile seyreden, beyin omurilik sıvısında (BOS) lökosit artışı ile karakterize klinik bir tablodur. Akut menenjit, meningeal semptomların saatler ile birkaç gün arasında başlamasıyla karakterize, acil tedavi gerektiren klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (7). Bakteriler ve virüsler başta olmak üzere enfeksiyöz sebepler ile neoplastik hastalıklar, kafa içi tümörler ve kistler, kollajen doku hastalıkları, otoimmün hastalıklar, vaskülitler, ilaçlar, çeşitli girişimsel prosedürler gibi enfeksiyöz olmayan sebepler MSS’de enflamasyona yol açabilir (2,7).

2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

ABM, başta az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmayı sürdürmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) bakteriyel menenjit, 2003 ile 2007 yılları arasında, yılda tahmini 4100 vaka ve 500 ölümden sorumlu iken az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde bu yük daha fazladır (48,49). Sahra altı Afrika’da, yüksek oranda menenjit vakasının görüldüğü 26 ülkede, 2009 yılında 80.000 menenjit şüpheli vaka ve 4000’den fazla ölüm rapor edilmiştir (50,51). En büyük hastalık yükü, 100.000 kişide 10 ile 40 arasında değişen insidansıyla Sahraaltı Afrika’da iken, ABD ve Avrupa’da insidans oranının 100.000 kişide 0.7 ile 7.1 arasında olduğu farklı çalışmalarda da belirtilmiştir (52–54).

Avrupa’da yapılan çalışmalarda aseptik menenjit insidansının çocuklarda 100.000 kişide 5.2 ile 70 arasında, erişkinlerde 100.000 kişide 2.3 ile 7.6 arasında değişen oranlarda olduğu gösterilmiştir (55). Birleşik Krallık’ta yapılan bir çalışma viral menenjit insidansının bakteriyel menenjitin iki katı olduğunu göstermiştir (56). Hastalık Koruma ve Önleme Merkezi (CDC)’nin vaka tanımına dayanarak, ABD’de nüfusa dayalı tahminler, her yaşta, enteroviral menenjit için 100.000 kişide 8-10 arasında değişen oranlarda insidans olduğunu belirtmişlerdir (57).

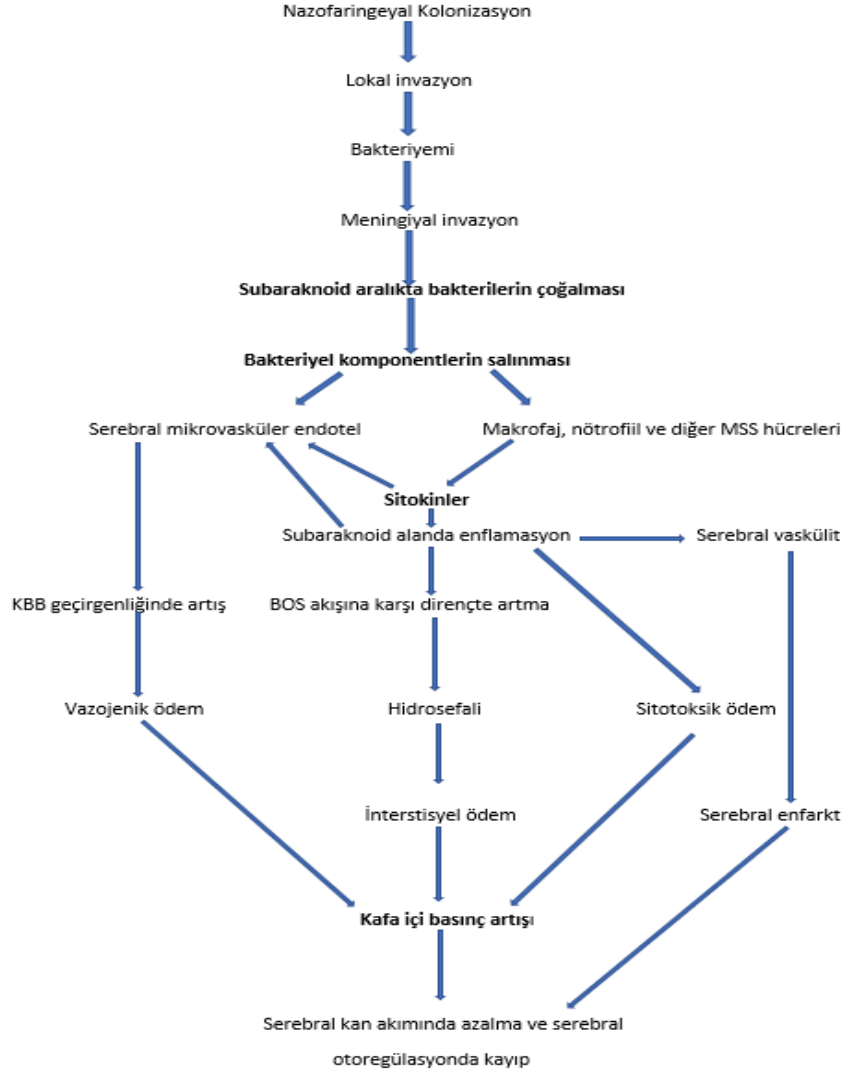
Bakteriyel menenjitin global etiyolojisinin araştırıldığı, 2018 yılında yayımlanan bir sistematik derleme ve meta-analizde, dünya genelinde en sık görülen etkenlerin *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* olduğu, Afrika'da neonatal grupta ise en sık görülen etkenlerin *E. coli* ve *N. meningitidis* olduğu, çocuk yaş grubunda Avrupa'da en sık etkenin *N. meningitidis* olduğu gösterilmiştir (58). ABD'de 1997-2010 yılları arasında 50.822 bakteriyel menenjit vakasının tarandığı bir çalışmada, en sık izole edilen etkenler sırasıyla *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *Staphylococcus* spp. ve gram negatif bakteriler olarak belirlenmiş; aşılamaların da etkisiyle pnömokokal menenjit insidansının yıllar içinde azaldığı, meningokok menenjit insidansının ise 2005 yılında meningokok aşılmasıyla birlikte belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (59). Yine ABD'de 1998-2007 yılları arasında 3188 bakteriyel menenjit vakasının tarandığı başka bir çalışmada, en sık izole edilen etkenlerin sırasıyla *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, Grup B Streptokoklar (GBS), *H. influenzae* ve *L. monocytogenes* olduğu tespit edilmiş, GBS dışındaki etkenlerle oluşan menenjit insidansının azaldığı gösterilmiştir (48). Ülkemizde 2408 ABM vakasının tarandığı bir çalışmada en sık saptanan etkenler *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *S. aureus* ve gram negatif enterik bakteriler olarak sıralanmıştır (60).

ABD'de menenjit ve ensefalit etiyolojisinin araştırıldığı 26.429 vakalık bir araştırmada en yaygın etkenin virüsler olduğu, takiben aydınlatılamayan etiyoloji ve bakteriyel etkenlerin sıralandığı belirtilmiştir. Virüslerden enterovirüsün en sık etken olduğu, herpes virüslerin (Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), Human Herpes virüs 6 (HHV6), Varicella Zoster virüs (VZV)) ve Batı Nil virüsü gibi arbovirüslerin bunu izlediği belirtilmiştir (61). Başka bir çalışmada da aseptik menenjit hastalarında en sık saptanan etkenlerin enterovirüsler, herpesvirüsler ve arbovirüsler olduğu belirtilmiştir (8).

2.2. Patogenez

Bakteriyel menenjit patogenezinde temel birkaç mekanizma mevcuttur. Bakteriyel etkenin kolonizasyonu, kan dolaşımına invazyonu, kan dolaşımında hayatta kalma ve subaraknoid boşluğa girişi süreci başlatır. Subaraknoid alanda bakteri çoğalması sonucu, bakteri ve konak faktörlerinin etkileşimi ve enflamatuvar sitokinlerin devreye girmesiyle enflamasyon ve diğer patolojik olaylar başlar. Sonuç

olarak özellikle enflamatuar sitokinlerin etkisiyle MSS hasarı olduğu düşünülmektedir (7,25,31,62,63). (Şekil 1)



Şekil 1. Bakteriyele menenjit patogenezi (Kaynak 62’den oluşturulmuştır)

Virüsler mukozalarda kolonize olduktan sonra, virüsün giriş ve tutunmasını engellemeyi amaçlayan çeşitli konak savunma bariyerleri ile durdurulmaya çalışılır. Bu savunma bariyerlerini aşmayı başaran virüsler çoğalıp yayılabilirler. Çoğalma sonrası gelişen viremi sonucu virüs, damardan zengin dokular başta olmak üzere

vücuda yayılıp çoğalmaya devam eder. Çeşitli konak savunma sistemleri, virüsleri ortadan kaldırmaya çalışır. Konak savunma sisteminden kaçan virüsler, çeşitli yollarla kan beyin bariyerini aşarak MSS'ye ulaşır. MSS'ye ulaşan virüsün enfeksiyon yapabilmesi için hücrelere tutunması ve girmesi, sinir sistemi içinde yayılması, bahsedilen hücrelerde değişiklikler yapabilmesi gerekmektedir. Çeşitli yollarla subaraknoid aralığa geçen virüs BOS'ta dağılarak meningeal ve ependimal hücrelere, akabinde glial hücrelere ve nöronlara yayılır. Meningeal invazyona yol açan virüs enflamasyonu başlatır. Enflamasyona yol açan hücreler genellikle lenfositlerdir. Lenfositlerin bölgeye göçü ile enflamatuvar sitokinler salınarak MSS hasarına zemin hazırlanır (7,64–66).

2.3. Klinik

ABM hastaları klasik olarak ateş, baş ağrısı, meninks irritasyon bulguları ve konfüzyon, deliryum veya letarjiden komaya değişen bilinç düzeyinde azalma gibi serebral disfonksiyon belirtileri ile başvururlar. Ateş en sık görülen belirti ve bulgudur. Kusma, iştahsızlık, halsizlik, terleme, karın ağrısı, nöbet, hipotansiyon, cilt döküntüleri de eşlik edebilir. Ancak klinik yaşa, altta yatan hastalığa ve bakteriyel ajana göre değişiklik gösterebilir (7,67).

Kısa süreli bir prodromal dönemden sonra lokal belirti ve bulgular görülmeye başlar. Bu bulgular meninks irritasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan baş ağrısı, ense sertliği, Kernig ve Brudzinski belirtileridir. Bazı hastalarda meninks irritasyon bulguları olmayabilir; bazılarında ise ense sertliği, Kernig ve Brudzinski bulguları tek başına ya da birlikte görülebilir (7,68). 493 erişkin ABM hastasının incelendiği bir seride ateş, ense sertliği ve mental durumda değişiklik üçlüsü hastalarında üçte ikisinde mevcut olduğu; ancak her hastanın bu bulgulardan en az birini taşıdığı belirtilmiştir (69). Erişkinlerde bu bulguların özgüllüğü ne kadar yüksek olsa da duyarlılıkları düşüktür. Menenjit şüpheli 297 hastanın değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, Kernig ve Brudzinski bulgularının duyarlılıklarının %5 olduğu, ense sertliği için ise %30 olduğu bildirilmiştir (70). Bu nedenle bu bulguların yokluğu, bakteriyel menenjit tanısını ekarte ettirmez (5,7,70).

Akut menenjitli erişkin hastalarda, 845 epizodun değerlendirildiği ve fizik muayene bulgularının doğruluğunun gözden geçirildiği bir çalışmada ateş, ense sertliği ve mental durumda değişiklik bulgularından hiçbirinin olmaması durumunda akut menenjitin %99-100 oranında değişen duyarlılıkla dışlanabileceği bildirilmiştir (71).

Kraniyal sinir felçleri (özellikle kranial sinir 3, 4, 6 ve 7 tutulur) ABM vakalarının %9'unda görülürken fokal nörolojik defisitler (afazi, monoparezi, hemiparezi) hastaların % 22'sinde görülür (52).

Menenjitlerde klinik yaşa göre önemli ölçüde değişiklikler gösterebilir. Yaşlı kişilerde klinik biraz daha farklıdır ve bu farklılık önemli ölçüde tanısal zorluğa neden olmaktadır (72,73). Toplum kökenli menenjitli 619 yaşlı bireyde yapılan bir çalışmada baş ağrısı, ense sertliği, bulantı ve fotofobi gibi şikayetler daha az görülürken ateş ve nörolojik bulgularla başvurma oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (74). Toplum kökenli menenjit tanılı, 65 yaş ve üzeri erişkinlerde yapılan bir çalışmada, 65 yaş altı erişkinlere kıyasla karakteristik meningeal belirti ve bulguların olmaması nedeniyle tanıda zorluklar yaşandığı; başvuruda koma, nöbet ve hemiparezi gibi nörolojik bulguların yaşlı hastalarda daha yüksek oranda ve daha şiddetli görüldüğü bildirilmiştir (75).

Kafa travmalı hastalarda menenjit belirti ve bulguları menenjite değil, altta yatan yaralanmaya bağlı olabilir. BOS kaçacağına neden olan kafa kırığı travmalarında, rinore ve otore görülebilir; bu tür yaralanmalar sonucu oluşan menenjit tekrarlayıcı olabilir ve genelde etken *S. pneumoniae*'dir. Nötropenik hastalarda bakteriyel menenjit tanısı koymak, enflamatuar yanıt oluşturma yeteneğindeki bozulma neticesinde semptom ve bulguların başlangıçta sessiz olabilmesi nedeniyle zordur. Tüm bu hasta gruplarında mental durumda değişiklik saptandığında, BOS incelemesi ile bakteriyel menenjit dışlanmalıdır (76,77).

Bakteriyel menenjitli hastalarda bazı belirti ve bulgular bazı etiyolojik ajanları işaret edebilir. Menenjit olsun ya da olmasın meningokoksemili hastaların yaklaşık %50'sinde esas olarak ekstremitelerde olmak üzere belirgin bir döküntü görülür (7). *L. monocytogenes*'in neden olduğu menenjitlerde nöbet ve fokal nörolojik bulgular enfeksiyonun erken safhalarında görülebilir. Beyin sapı

tutuluma sekonder nistagmus, ataksi ve kranial sinir felçleri görülebilir (78–80). Pnömonok menenjitinde mental durumda değişiklik sık olmaktadır. Ense sertliği, ateş, tekrarlayan nöbetler ve fokal nörolojik bulgulara meningokok ve *H. influenzae* menenjitine göre daha sık rastlanmaktadır (72,81).

Viral menenjitlerde klinik etiyolojik etkene göre farklılıklar gösterebilmektedir. Bazı hastalarda meningeal tutulumu ait bulgular ön planda iken bazı hastalarda diğer organ tutulumları ön planda görülebilir.

Enteroviral menenjit (EV) viral menenjitin en sık görülen formudur ve yenidoğan döneminin özellikle ilk 2 haftası dışında genellikle iyi seyirlidir (82,83). EV menenjitinde semptom ve bulgular ayırt ettirici değildir. Semptomların başlangıcı tipik olarak anidir ve baş ağrısı, ateş, bulantı veya kusma, halsizlik, fotofobi ve meningismusu içerir. Erişkinlerde hemen her zaman baş ağrısı olurken yaklaşık üçte bir hastada fotofobi görüldüğü bildirilmiştir (30). Hastalık süresi genellikle bir haftadan kısa sürer (7).

Herpes Simpleks virüs 2 (HSV-2) menenjiti özellikle frontal baş ağrısı, ateş, ense sertliği, bulantı, kusma, fotofobi ile karakterizedir (82,84–86). Belli bir dermatom bölgesinde ekstremitelerde nöropatik ağrı, paresteziler, halüsinasyonlar, artralji, motor güçsüzlük, idrar yapmada zorluk gibi başka semptomlar da görülebilir (85–88). Ensefalitin tersine, asiklovirin genellikle iyi seyirli olan menenjitte etkili olduğu henüz gösterilememiştir (89). Hastaların yaklaşık %70'i, aktif ya da geçirilmiş genital herpes öyküsü olmayan 40'li yaşlardaki kadınlardır (90). Herpes Simpleks Virus 1 (HSV-1) daha az sıklıkta menenjitten sorumludur (7). VZV, aseptik menenjite yol açan en yaygın ikinci herpes virusudur. Baş ağrısı, ateş, ense sertliği ve ardından döküntüler ile karakterizedir. Ancak vakaların çoğunda tipik veziküler döküntülerin görülmediği bildirilmiştir (91–93). Akut başlangıçlı döküntü, farenjit, lenfadenopati, splenomegali varlığı EBV enfeksiyonunu düşündürmelidir (82).

Kabakulak menenjitinde, parotis bezinde ağrı, tek taraflı ya da çift taraflı parotis bezlerinde şişlik, kusma, ense sertliği, ateş ve baş ağrısı en sık görülen semptomlardır. Menenjit başlangıcı, vakaların çoğunda parotis bezi semptom ve bulgularının ortaya çıkmasından ortalama 2-10 gün sonra ortaya çıkar (87,94–96).

Ateş genellikle 3-4 gün sürer ve komplike olmayan hastalarda iyileşme süresi genellikle 7-10 gündür. Nadiren ensefalit, poliradikülit, polinörit, kranial sinir felçleri, myelit, Guillain-Barré sendromu ve ölüme neden olabilir (7).

ABD’de yaz aylarında, Batı Nil Virusu ile enfekte olan hastaların yaklaşık %1’inde nöroinvaziv hastalık gelişir (97). Hastalar menenjit, ensefalit ya da akut flask paralizi ile başvurabilir (98). Menenjitli hastala ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, ense sertliği, fotofobi ve bazen de makülopapüler döküntüler ile başvurabilirler (99).

2.4. Tanı

MSS enfeksiyonunu düşünülen hastalarda BOS analizi önem arz etmektedir. BOS incelemesi tanının temelini oluşturur ve LP yapılarak elde edilir (2,7). LP kararı verilen bir hastada bazı durumlarda işlem öncesi görüntüleme yapılması önerilmektedir. Bazı klavuzlarda HIV enfeksiyonu ya da AIDS, aktif immünsüpresif tedavi görenler ve transplantasyon gibi immünsüpresif durumlar, MSS’de kitle, inme ya da lokal enfeksiyon öyküsü olanlar, yeni başlayan nöbeti, anormal bilinç durumu, papil ödem ya da fokal nörolojik defisiti olan hastalarda LP öncesi kraniyal görüntüleme önerilmektedir (21,77). Başka klavuzlarda ise immünsüpresif durumlarda LP öncesi görüntüleme önerilmezken, Glaskow Koma Skalasında belli puanın altında ise (UK’de <12, Avrupa’da <10 ise görüntüleme önerilmektedir) ya da serebral herniasyon bulguları varsa kraniyal görüntüleme önerilmektedir (100–102). LP lateral dekübitis pozisyonunda L3-L4 veya L4-L5 hizasında intervertebral boşluğa girerek yapılır (2,7).

LP prosedürünü yapmak için mutlak bir kontrendikasyon olmasa da bazı durumlarda dikkatli yapılmalıdır (103):

- 1) Serebral herniasyon riski olan olası artmış kafa içi basıncı
- 2) Devam etmekte olan antikoagülan tedavi dahil kanama diyatezi ya da trombositopeni
- 3) Epidural apse

LP nispeten güvenli bir prosedürdür. Ancak standart enfeksiyon kontrol önlemleri kullanılmasına ve iyi bir teknikle işlem yapılmasına rağmen minör ve majör komplikasyonlar oluşabilir. Bu komplikasyonlar şunlardır (103):

- 1) LP sonrası baş ağrısı
- 2) Enfeksiyon
- 3) Kanama
- 4) Serebral herniasyon
- 5) Radiküler ağrı ya da uyuşukluk gibi minör nörolojik semptomlar
- 6) Sırt ağrısı
- 7) Tekal kesenin epidermoid tümörlerinin geç başlangıcı

LP yapıldıktan sonra BOS örnekleri ivedilikle incelenmelidir. BOS hipotoniktir, bu nedenle nötrofiller hızla parçalanır. Oda ısısında bekleyen BOS'ta bir saatte nötrofillerin %32'si, iki saatte %50'si parçalanır. Uzun süre bekleyen hücrelerin numune tüpünün duvarlarına yapışması da yanlış olarak düşük hücre sayımına yol açabilir (1,2). *S. pneumonia*, *N. meningitidis* ve *H. Influenzae* nazlı bakterilerdir, ısı değişikliğinden etkilenir, kısa sürede ölürler. Buzdolabında bekletmek üremelerini olumsuz etkileyebileceğinden hemen işleme alınamayacak BOS örnekleri oda ısısında ya da 37°C inkübatörde bekletilmelidir (2).

BOS incelemesinde BOS basıncı, görünüm (renk değişikliği, bulanıklık), hücre sayısı ve ayırımı, glukoz ve protein konsantrasyonu, gram boyama ve BOS bakteriyel kültürü yapılır. BOS inceleme sonuçlarına göre başka testler de yapılabilir.

BOS normalde renksiz ve berraktır ancak lökosit sayısı 200/mm³'ün üzerinde, eritrosit sayısı 400/mm³'ün üzerinde, bakteri sayısı 10⁵ CFU/mL'nin üzerinde ya da BOS protein konsantrasyonu 150 mg/dL' den yüksek olduğu durumlarda BOS bulanık görülebilir (7,104). Ksantokromi santrifüj sonrası BOS supernatantının sarı ya da sarı-turuncu renginde olmasıdır. Genellikle eritrosit lizisinin, oksihemoglobin, methemoglobin ve bilirubin varlığının bir sonucudur. Travmatik LP, arter ya da vene girilmesi sonucu oluşur, bulgular subaraknoid kanama ile karışabilir. Travma ile subaraknoid kanama bazı bulgularla ayırt edilebilir. Travmatik LP'lerde BOS başta kanlıdır ancak ilerleyen tüplerde BOS rengi açılır. Tüpte pıhtılaşma olması da travmatik LP lehinedir. Ayrıca LP sırasında BOS kanlı santrifüj sırasında üstte kalan

kısmın berrak olması da travmatik LP göstergesidir. Subaraknoid kanamada üstte kalan kısım ksantokromiktir. Travmatik LP'den BOS hücre sayısı ve protein konsantrasyonu etkilenirken, BOS glukoz, gram boyama ve kültür sonuçları etkilenmez (1,68,105,106).

Normal BOS lökosit sayısı 0-5 hücre/mm³'tür ve çoğu küçük lenfositlerdir. Travmatik LP'den ya da intraserebral ve subaraknoid kanamalardan sonra BOS lökosit sayılarında yanlış pozitiflikler saptanabilir. Bu durumlarda, aşağıdaki formül, BOS'ta eritrositlerin varlığında gerçek lökosit sayımı için bir düzeltme faktörü olarak kullanılmalıdır (106):

$$\text{Düzeltilmiş BOS lökosit sayısı} = \text{BOS'taki gerçek lökosit sayısı} - \frac{\text{Kan lökosit sayısı} \times \text{BOS eritrosit sayısı}}{\text{Kan eritrosit sayısı}}$$

Generalize nöbetler de, BOS lökosit sayısı 80/ mm³'ü geçmeyecek şekilde, geçici bir BOS pleositozunu uyarabilir. Pleositoz tek başına nöbete bağlanmamalı, diğer BOS bulguları ve klinikle beraber değerlendirilmelidir (106).

BOS pleositozu beyin ve/veya meninks inflamasyonunu göstermesine karşın BOS'ta hücre görülmemesi ensefalit tanısı dışlamaz (107,108).

Hipoglikorazi birçok MSS enfeksiyonunda görülebilir. Hipoglisemi varlığında yanlış olarak düşük saptanabildiği gibi diyabet gibi bir durumda hasta hiperglisemik ise yanlış olarak normal saptanabilir. BOS glikozu her zaman LP öncesi alınan serum glikozu ile karşılaştırılmalıdır; normal BOS/Serum glikoz oranı yaklaşık 0.6'dır ve <0.5 oranları anormal olarak değerlendirilmelidir(15). Menenjitli hastalarda hipoglisemi ve hiperglisemi nadir görüldüğünden, hipoglikorazi tanımlamak için < 45 mg/dL BOS glikoz konsantrasyonları kullanılabilir (109).

BOS protein konsantrasyonları da çeşitli MSS enfeksiyonlarında yükselir (106). Lomber BOS protein konsantrasyonunun > 50 mg/dl olması anormal olarak kabul edilir. Hemen hemen tüm ABM hastalarında BOS protein konsantrasyonları artmıştır. Travmatik LP yapılan hastalarda gerçek BOS proteini hesaplanırken,

mm³'te her 1000 eritrositlik artış için BOS proteininin 1 mg/dl arttığı göz önünde bulundurulmalıdır (110).

Bakteriyel menenjit düşünülen hastalarda etiyolojik ajanı saptayabilmek için mutlaka BOS gram boyama ve BOS kültürü yapılmalıdır. Genel olarak gram boyamada organizmaların yüksek oranda tanımlanabilmesi için BOS'ta bakteri konsantrasyonunun 10³/mL'den yüksek olması gerekmektedir (3). Gram boyamada pozitiflik 10³ kob/mL'den düşük bakteri konsantrasyonlarda %25'lere düşerken, 10⁵ kob/mL ve yukarıdaki konsantrasyonlarda gram boyama pozitiflik oranı %97'dir (111). Toplum kökenli ABM'li hastalarda yaklaşık %100 özgüllük ve %60-90 arasında değişen duyarlılık ile etken bakterinin gram boyama ile tanımlanması sağlanabilir (1,67,112). Genel olarak gram boyama, tedavi edilmemiş pnömokok menenjitli hastalarda %90, *H. influenzae*'ye bağlı menenjitlerde %86, meningokok menenjitinde %75, gram negatif basil etkenli menenjitlerin %30'unda, *Listeria* menenjitinin %24-32'sinde pozitifdir (113–115). BOS kültürü ABM tanısında altın standarttır ve LP yapılır yapılmaz, mümkünse hasta başında yapılmalıdır. Toplum kaynaklı menenjitlerde, BOS'un antimikrobiyal tedavi öncesi alınması ile BOS kültür pozitifliğinin %80-90 düzeylerinde olduğu bildirilmiştir (116). Hastane kaynaklı ventrikülit ve menenjitlerde, LP yapılmadan önce ampirik antibiyoterapi uygulamalarından dolayı sadece hastaların yarısında BOS kültüründe üreme saptanmıştır (112). Önceden antimikrobiyal tedavi almış hastalarda gram boyamada olduğu gibi kültürde de organizmayı tanımlama olasılığının önemli ölçüde azaldığı başka çalışmalarda da gösterilmiştir (100, 117). Çocuk ve infantlarda yapılmış çalışmalarda pozitif olan kültürlerin uygun antibiyoterapi ile 24-36 saatte, %90-100 oranında sterilleştiği bildirilmiştir (118). Ayrıca meningokok menenjitinde BOS kültürünün antimikrobiyal tedavi başladıktan sonra 2 saat içinde, pnömokok menenjitinde ise 4 saat içinde sterilleştiği öne sürülmüştür (119). Bu nedenle, uygun şartların sağlandığı tüm durumlarda antimikrobiyal tedavi LP yapıp BOS alındıktan sonra başlanmalıdır.

MSS enfeksiyonlarında etkenlerin her zaman saptanamaması bazı hızlı tanı testlerinin geliştirilmesini gerektirmiştir (49, 106). Lateks aglütinasyon testleri ile *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* tip b, *E. coli* K1 ve grup B streptokok

antijenleri tespit edilebilir. Ancak test kitlerinin çoğunun grup B meningokoklar için testleri içermediği, bu testleri içeren kitlerinde muhtemelen grup B meningokok polissakkardinin zayıf immünojenikliği nedeniyle zayıf olduğu unutulmamalıdır (106). Önceden antibiyotik tedavisi görmüş, BOS gram boyama ve BOS kültürü negatif hastalarda kullanım alanı olabilmesine rağmen, antimikrobiyal uygulama kararını değiştirmedeği ve yanlış pozitif sonuçlar da bildirildiği göz önüne alındığında bu testlerin rutin kullanılması önerilmemektedir (120–122). Antibiyotik almış hastalarda, gram boyama ve kültürde etkeni tanımlama olasılığı önemli ölçüde azaldığı için bazı rehberlerde, bu hastalar için PCR testinin uygulanması önerilmiştir (119). Geniş tabanlı PCR için duyarlılık %100, özgüllük %98.2, pozitif prediktif değer %98.2 ve negatif prediktif değer %100 olarak gösterilmiştir (123). *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* tip b'nin saptanması için bir multipleks PCR testinin kullanıldığı başka bir çalışmada, genel özgüllük ve pozitif prediktif değer %100 ve negatif prediktif değer %99,1 ila %99,5 arasında olduğu belirtilmiştir (124). PCR testinin özellikle daha önce antimikrobiyal tedavi almış ve BOS kültüründe üreme olmayan hastalarda kullanılmasının yararlı olacağı belirtilmiştir (125). PCR testi hızlıdır, düşük sayıda bakteriyi saptayabilir ve daha önce antimikrobiyal tedavi almış hastalarda canlı olmayan etkenlerin de saptanmasını sağlar (126). PCR viral etkenlerin saptanması amacıyla da kullanılmaktadır. PCR, enteroviral menenjit tanısında %86-100 arasında değişen duyarlılığa ve %92-100 arasında değişen özgüllüğe sahiptir. PCR, tüm herpesvirüsler (HSV-1, HSV-2, HHV-6, CMV, EBV, VZV) için standart tanı yöntemi haline gelmiştir (84,89). VZV PCR testinin, tipik veziküler döküntü olmadan bile herpes zoster menenjiti tanısını koyabildiği gösterilmiştir (84,91).

BOS'ta pozitif gram boyama ya da kültür olmayan hastalarda bakteriyel menenjit tanısı koymak ya da bu tanıyı dışlamak genellikle zordur. ABD'de hem çocuk hem de erişkinlerde menenjitin en sık sebebi virüslerdir, bu hastaların çoğu ampirik antibiyoterapi almaktadır (61, 127). Bakteriyel ve viral menenjit ayırıcı tanısı için bazı modeller geliştirilmiştir. Bir aydan büyük, ABM veya AVM'li, immünkompetan 422 hastanın kayıtlarının analiz edildiği bir çalışmada, BOS glukozunun <34 mg/dl, BOS/Kan glukoz oranı < 0.23, BOS protein konsantrasyonu >220 mg/dl, BOS lökosit sayısı >2000/mm³ ve BOS'da >1180/mm³ nötrofil varlığı

%99 veya daha fazla bir kesinlikle viral menenjitten ziyade bakteriyel menenjitte belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (22). Bu model birçok retrospektif çalışmada doğrulanmıştır (128). Başka birçok model geliştirilmiş ve incelenmiştir. Ayırıcı tanıda kullanılan parametrelerin Tunkel ve Hasbun tarafından tanımlanan değerleri tablo 1’de gösterilmiştir (7).

Tablo 1. Bakteriyel ve Viral Menenjitte Tipik BOS Bulguları

	Beyaz küre sayısı (hücre/mm ³)	Birincil Hücre Tipi	Glukoz (mg/dL)	BOS/Kan Glukoz Oranı	Protein (mg/dL)
Bakteriyel	100-5000^a	Nötrofil^b	<40^d	≤ 0.4	100-500
Viral	50-1000	Mononükleer^c	>45	> 0.6	<200

^a <100 ile >10.000 hücre/mm³ aralığında olabilir.

^b Hastaların yaklaşık %10’unda beyin omurilik sıvısı (BOS) lenfosit baskınlığı vardır.

^c Erken dönemde nötrofilik olabilir

^d Her zaman eş zamanlı serum glukozu ile karşılaştırılmalıdır.

Yüksek BOS laktat konsantrasyonları, daha önce antibiyoterapi almamış hastalarda bakteriyel menenjitte, bakteriyel olmayan menenjitten ayırmada faydalı olabilir (129–131). İki metaanaliz, bakteriyel ve aseptik menenjit ayırımında BOS laktat tanısı doğruluğunun BOS lökosit sayımı, BOS glukoz ve protein konsantrasyonundan daha iyi olduğu sonucuna varmıştır. Bu iki metaanalizde duyarlılık %93 ve %97 iken özgüllük %96 ve %94 olarak görülmüştür (129, 130). BOS incelemesi negatif olan erişkin hastalarda yapılan başka bir çalışmada, bakteriyel menenjit ayırıcı tanısı için, cut-off 3.8 mmol/L alındığında %94 duyarlılık, %92 özgüllük ve %99 negatif prediktif değer, %82 pozitif prediktif değer ile en yüksek düzeyde fark ettirici parametrenin BOS laktat değeri olduğu kanıtlanmıştır (132). Bununla birlikte, LP öncesi antimikrobiyal tedavi alan hastalarda, BOS laktat konsantrasyonları, antimikrobiyal tedavi almayanlara göre önemli ölçüde daha düşük bir duyarlılık (%98’e karşılık %49) gösterdiği belirtilmiştir. Bundan dolayı önceden antimikrobiyal tedavi görmüş hastalarda BOS laktat düzeyinin tanı değerinin olmadığı belirtilmiştir (130).

Akut bakteriyel menenjit tanısında yararlılıkları açısından çeşitli proteinler incelenmiştir. Spesifik olarak, akut bakteriyel menenjitli hastalarda ya serumda ya da BOS'ta C-reaktif protein (CRP) ve serum prokalsitonin (PCT) konsantrasyonları yükselmiştir ve bakteriyel ve viral menenjiti ayırt etmede faydalı olabilir. Bir çalışmada, serum CRP düzeyinin, >20 mg/L eşik değeri için, gram boyama negatif bakteriyel menenjitin, başvuru anında %96 duyarlılık, %93 özgüllük ve %99 negatif prediktif değeri ile viral menenjitten ayırt edilmesini sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada gram boyama negatif bakteriyel menenjitlerde ortalama CRP değeri 115 ± 63 mg/L iken viral menenjitlerde < 20 mg/L bulunmuştur (133). Schwarz ve arkadaşları > 0.5 ng/mL cut-off alındığında serum PCT konsantrasyonunun bakteriyel menenjit tanısında %100 özgüllüğe ve %69 duyarlılığa sahip olduğunu göstermişken; Jereb ve arkadaşları aynı cut-off değeri için özgüllüğü %100, duyarlılığı %90 saptamışlardır. (134,135). Başka bir çalışmada ise cut-off 0.28 ng/mL olduğunda bakteriyel menenjit tanısında %95 duyarlılık, %100 özgüllük, negatif prediktif değer %100 ve pozitif prediktif değer %97 olduğu belirtilmiştir (132). BOS gram boyaması negatif ve diğer parametrelerin sonuç vermediği menenjit ön tanılı hastalarda serum CRP ve PCT konsantrasyonlarının yüksek bir negatif prediktif değere sahip olduğu ve bu hastalarda (yani olası tanı viral menenjit olan) antibakteriyel tedaviye başlanmadan önce dikkatli bir gözlem yapılması gerektiği belirtilmektedir (122,136).

Gram boyama negatif bakteriyel menenjitli hastalarda, kan lökosit sayısının da viral menenjit ile ayırıcı tanıda anlamlı olabileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur (132).

ABM için, heparin-binding protein, Interlökin-6 (IL-6), Interlökin-12 (IL-12), Interlökin-1 Beta (IL-1 β), TNF-alfa, Kompleman 3 (C3), Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (LCN-2) gibi birçok başka marker da çalışılmış ancak çalışmaların çoğu genellenebilirliği sınırlayan düşük sayıda hasta ile yapılmıştır.

2.5. Tedavi

Bakteriyel menenjit nörolojik acil bir durumdur ve önemli morbidite ve mortaliteye yol açar. Bakteri BOS'a ulaştığında hızla çoğalmaktadır ve tedavide yaşanacak her gecikme prognozu olumsuz etkilemektedir. Bu enfeksiyonlardan ölümlerin çoğu hastaneye yattıktan sonraki ilk 48 saatte olduğu için erken tanı ve olası etkene yönelik erken tedavi yaşamsal değer taşımaktadır (68,137–139).

Bakteriyel menenjit şüphesinde LP yapılır. Boyama, hızlı antijen testleri, kültür, gerektiğinde PCR için BOS örnekleri alındıktan sonra tercihen gram boyama sonuçlarına göre ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Seçilen antibiyotik, gram boyama, hızlı tanı testleri sonuçları göz önüne alınarak belirlenmeli ve tanı kesinleştirilene kadar olası etkenleri kapsayacak şekilde düzenlenmelidir. Gram boyama ve hızlı tanı testlerinin negatif olduğu durumlarda hastanın yaşı, altta yatan hastalık ve tıbbi durumları, epidemiyolojik koşullar dikkate alınarak emipirik olarak ve lokal direnç oranları göz önüne alınarak başlanmalıdır. Yaşa ve altta yatan tıbbi duruma göre önerilen ampirik antibiyotikler tablo 2'de sunulmuştur (140).

Tablo 2. Yaş ve Altta Yatan Tıbbi Duruma Göre ABM için Empirik Tedavi Önerileri

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

LP yapılma imkanı olmayan, başka hastaneye sevk gereken, vital bulguların stabilizasyonunu bekleme ya da herhangi bir tıbbi durum nedeniyle LP kontrendikasyonu olan durumlarda, LP yapılmadan ampirik antibiyotik tedavisi verilebilmektedir. Ampirik antibiyotik tedavisi BOS gram boyama ve kültür sonuçlarını etkileyebilir ama kan kültürü ve hücre sayısı, dağılımı, protein ve glikoz değerleri gibi diğer BOS parametreleri LP öncesi antibiyotik kullanıldığında da tanıda yardımcı olabilir. Bununla birlikte özellikle BOS bulgularının atipik olduğu olguların olabileceği, ABM ve AVM açısından birbiriyle örtüşen sonuçlar doğurabileceği unutulmamalıdır (7,68,138). Gram boyama pozitif olduğu durumda varsayılan etkene göre önerilen antimikrobiyal tedavi seçenekleri tablo 3'te sunulmuştur (140).

Tablo 3. ABM için Önerilen Antimikrobiyal tedaviler	
Mikroorganizma ^a	Antimikrobiyal Tedavi
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Vankomisin + 3.kuşak sefalosporin ^{b, c}
<i>Haemophilus influenzae</i> tip b	3.kuşak sefalosporin ^b
<i>Neisseria meningitidis</i>	3.kuşak sefalosporin ^b
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampisilin ya da penisilin G ^d

^a Pozitif bir gram boyama ile varsayılan patojen kastedilmektedir

^b Sefotaksim ya da seftriakson

^c Deksametazon da verildiğinde bazı uzmanlar rifampisin ekler.

^d Aminoglikozid eklenmesi düşünülmelidir.

Patojen izole edildikten ve duyarlılık testi sonuçları bilindikten sonra, optimal tedavi için antimikrobiyal tedavi değiştirilebilir. İzole edilen etkene göre önerilen antimikrobiyal tedavi seçenekleri tablo 4'te sunulmuştur (141).

Tablo 4. ABM için Etkene Göre Tedavi Seçenekleri		
Mikroorganizma	Standart Tedavi	Alternatif Tedavi
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Penisilin MİK ≤ 0.06 µg/ML	Penisilin G ya da ampisilin	Seftriakson ya da sefotaksim ya da kloramfenikol
Penisilin MİK ≥ 0.12 µg/mL		
Seftriakson/sefotaksim MİK < 1.0 µg/mL	Seftriakson ya da sefotaksim	Meropenem ya da sefepim
Seftriakson/sefotaksim MİK ≥ 1.0 µg/mL	vankomisin + seftriakson ya da sefotaksim	Vankomisin + moksifloksasin
<i>Haemophilus influenzae</i>		
β-Laktamaz negatif	Ampisilin	seftriakson ya da sefotaksim ya da kloramfenikol ya da aztreonam ya da bir florokinolon
β-Laktamaz pozitif	Seftriakson ya da sefotaksim	Sefepim ya da kloramfenikol ya da aztreonam ya da bir florokinolon
<i>Neisseria meningitidis</i>		
Penisilin MİK < 0.1 µg/ML	Penisilin G ya da ampisilin	Seftriakson ya da sefotaksim ya da kloramfenikol
Penisilin MİK 0.1-1.0 µg/mL	Seftriakson ya da sefotaksim	Kloramfenikol ya da bir florokinolon ya da meropenem
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ampisilin ya da penisilin G	Seftriakson ya da sefotaksim ya da vankomisin
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampisilin ya da penisilin G	Trimetoprim-sulfametoksazol
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Metisilin-duyarlı	Nafsilin ya da oksasilin	Vankomisin ya da linezolid ya da daptomisin
Metisilin-dirençli	Vankomisin	Trimetoprim-sulfametoksazol ya da linezolid ya da seftarolin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Seftazidim ya da sefepim	Aztreonam ya da bir florokinolon ya da meropenem
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vankomisin	Linezolid
Enterobacteriaceae	Seftriakson ya da sefotaksim	Aztreonam ya da bir florokinolon ya da trimetoprim-sulfametoksazol ya da meropenem ya da ampisilin
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Meropenem	Colistin ya da polimiksin B

Kültür ve/veya moleküler yöntemlerle izole edilen bakteriyel etkene göre tedavi süreleri tablo 5’te sunulmuştur (140).

Tablo 5. İzole Edilen Etkene Göre Antimikrobiyal Tedavi Süreleri	
Mikroorganizma	Tedavi Süresi
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-14 gün
<i>Haemophilus influenzae</i>	7 gün
<i>Neisseria meningitidis</i>	7 gün
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14-21 gün
<i>Listeria monocytogenes</i>	≥ 21 gün
Aerobik gram negatif basil	21 gün

Tedavide amaç; enfeksiyonu eradike etmek ve ölümü engellemek, sağırılık, hidrocefali, organik beyin sendromu ve diğer nörolojik veya nöropsikiyatrik komplikasyonları, hasarı engellemek, bazı koşullarda toplumda salgını önlemektir (68).

ABM tedavisinde antibiyotik seçimini birçok faktör etkiler. İlk faktör antibiyotiğin BOS'a nüfuz etmesiyle ilişkilidir ki bu da büyük ölçüde kan beyin bariyerininin (KBB) durumuna bağlıdır (106,142). Örneğin, KBB normal ile beta-laktam antibiyotiklerin BOS'a geçişi çok sınırlıdır. Meningeal enflamasyon varlığında ise birçok mekanizma ile KBB'nin geçirgenliği artar ve antibiyotiklerin BOS'a geçiş düzeylerinde artış olur. Enflamasyon azaldıkça antibiyotiklerin BOS'a geçişleri azalır; bu da yeterli BOS konsantrasyonlarını korumak için tedavi süresince antibiyotiklerin maksimum parenteral dozlarına devam edilmesi gerekliliğini gösterir. Ayrıca lipid çözünürlüğü yüksek, düşük molekül ağırlıklı, serumda proteinlere düşük oranda bağlanan ve fizyolojik PH'da düşük iyonizasyon derecesi olan antibiyotiklerin BOS'a geçişi daha yüksektir (7).

İkinci faktör, pürülan BOS içindeki antimikrobiyal ajanın bakterisidal aktivitesidir (106,142,143). Örneğin, BOS'un pH'ı ,bakteriyel menenjit sırasında BOS'ta laktat birikmesi nedeniyle düşer ,bu da aminoglikozitlerin bakterisidal aktivitesini inhibe eder. BOS'taki yüksek protein konsantrasyonları da, antimikrobiyal etki için serbest ilaca ihtiyaç duyulduğundan proteine yüksek oranda bağlanan ilaçların etkinliğini azaltabilir. BOS'a nüfuz eden ilaç, koroid pleksusta bulunan aktif bir taşıma sistemi (penisilinler ve sefalosporinlerde olduğu gibi) tarafından uzaklaştırılabilir veya inaktif bir metabolite dönüştürülebilir. Ayrıca kullanılan diğer ilaçlarda bu aktiviteyi etkileyebilir. Bununla birlikte, antibiyotik kombinasyonları, *S. agalactiae* etkenli menenjitlerde ampicilin ve gentamisin kullanımında olduğu gibi bazı mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlarda sinerjistik etki gösterebilir (7).

Üçüncü bir faktör, optimal tedavi için BOS'taki bakterisidal aktivitenin önemi ile ilgilidir. Deneysel hayvan modelleriyle yapılan bir çok çalışmada, hızlı bakteriyel öldürmenin, beta-laktam ve aminoglikozidlerin BOS konsantrasyonlarının minimal bakteriyel konsantrasyonu yaklaşık 10-20 kat aştığında gözlemlenmiştir (106,142). Hızlı bakteriyel öldürmenin önemi de bazı çalışmalarda incelenmiştir. Bakteriyel menenjit tanılı infant ve çocuklarda, antibakteriyel tedavinin 18 ve 36. saatinde BOS kültürleri negatif veya pozitif olan hastaların sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, BOS kültüründe etiyolojik ajanın halen üretildiği grupta nörolojik komplikasyonların daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7).

Son faktör ise farmakodinamiktir. Beta-laktamlarda olduğu gibi zamana bağlı etki gösteren antibiyotiklerde bakterisidal aktivite, antibiyotiğin konsantrasyonunun minimal inhibitör konsantrasyonunu aştığı zamana bağlıdır. Antimikrobiyal etkinin ikinci modeli, florokinolon ve aminoglikozidlerde görülen konsantrasyona bağlıdır ve geniş bir antimikrobiyal konsantrasyon aralığında bakteriyel öldürme ve antimikrobiyal konsantrasyonu minimum inhibisyon konsantrasyonunun (MİK) altına düştükten sonra uzamış bir iyileşme süresi (yani postantibiyotik etki) ile karakterizedir (106,142–146).

Viral menenjitlerde tedavi genellikle destekleyicidir. HSV-2 menenjitli hastalar, genellikle sekel olmadan iyileşir. Antiviral tedavinin hafif menenjitin seyrini değiştirip değiştirmediği açık değildir (147,148). Retrospektif gözlemsel bir çalışmada, antiviral tedavinin HSV menenjitli, bağışıklığı baskılanmış hastalarda nörolojik sonuçları önemli ölçüde iyileştirdiği ancak bağışıklığı normal hastalarda böyle bir etki görülmediği belirtilmiştir (149). Başka bir retrospektif çalışma, antiviral tedaviden bağımsız olarak, HSV menenjitli hastaların iyi klinik sonuçları olduğunu göstermiştir (84).

Bazı hastalar, şüpheli veya kanıtlanmış bakteriyel menenjit ile başvurduklarında ek deksametazon tedavisi almalıdır (100,116,122). Menenjit patogenezinde enflamatuvar yanıtın rolünden daha önce bahsedilmişti. Bu yanıtı azalttığı ve bakteriyel menenjit kliniğini iyileştirdiği, nörolojik sekelleri azalttığı bazı çalışmalarla gösterilen deksametazonun kullanımı önerilmektedir. Deksametazon tedavisinin *H. Influenzae* etkenli menenjitlerde işitme kaybını ve *S. pneumoniae* etkenli menenjitlerde ise mortaliteyi azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (150). Deksametazonun, erken dönemde, antibiyotik kaynaklı bakteriyel lizis ve mikrobiyal ürünlerin salınımından önce uygulanması halinde daha faydalı olabileceği belirtilmektedir (7). Önerilen doz 6 saatte bir 0.15 mg/kg, tedavi süresi 2-4 gündür (151).

2.6. Kemoprofilaksi

Çeşitli bakterilerle oluşan menenjit vakalarıyla temas eden kişilerin antimikrobiyal profilaksi ile korunabilecekleri gösterilmiştir.

H. influenzae: Menenjitli hastalarla aynı evde yaşayan temaslılara *H. Influenzae* tip b bulaşı birçok çalışmada gösterilmiştir (106). Risk belirgin şekilde yaşa bağlıdır, 2 yaşından küçük çocuklar için en yüksektir. Sekonder vakaların çoğu (%75), indeks vakanın başlangıcından sonraki 6 gün içinde ortaya çıkar, ancak tedavi edilmeyen ev içi temaslılar, indeks vakanın başlangıcından sonra en az 1 ay boyunca *H. influenzae* tip b hastalığı için yüksek risk altında kabul edilir. Kreş, bulaşma için başka bir risk faktörü olarak kabul edilir (152). Sekonder hastalığın önlenmesinde kemoprofilaksi, *H. influenzae* tip b'nin nazofaringeal kolonizasyonunun ortadan kaldırılması, böylece genç, duyarlı temaslılara bulaşmanın ve kolonize olanlarda invaziv hastalığın gelişmesini engellemek amacıyla önerilmektedir. Önerilen kemoprofilaktik ajan, 4 gün boyunca 20 mg/kg/gün dozunda, günde maximum 600 mg olacak şekilde rifampisindir (106).

N. meningitidis: Kemoprofilaksi, invaziv meningokok hastalığı olan hastaların yakın temasları için de gereklidir. Yakın temaslı kişi, hastaya 1 metreden yakın, 8 saatten uzun temasta bulunan veya hastanın semptomlarının başlamasından önceki 1 hafta içinde uygun antimikrobiyal tedavinin başlamasından 24 saat sonrasına kadar hastanın oral sekresyonlarına öpüşme, ağızdan ağıza resüsitasyon, endotrakeal entübasyon uygulanması gibi doğrudan maruz kalmış olmak olarak tanımlanmıştır (152,153). Meningokok hastalığı olan bir bireyle yaşayan ev içi temaslıların, invaziv hastalığa yakalanma riski 500 ila 800 kat artmıştır (106). Sekonder sistemik meningokok hastalığı genellikle indeks vakanın tanımlanmasından sonraki 5 gün içinde gelişir. Okul, iş veya ulaşım ile ilgili temas halinde olan kişiler için kemoprofilaksi önerilmez. Kemoprofilaksi, vaka tanımlandıktan sonra, ideali 24 saat içinde olmak üzere, en kısa zamanda verilmelidir. CDC, şu anda nazofaringeal taşıyıcılığı ortadan kaldırmada %90 ila %95 etkili olan rifampin, siprofloksasin veya seftriakson uygulanmasını önermektedir (154). Rifampisin, yetişkinler için 2 gün boyunca 12 saatlik aralıklarla 600 mg, seftriakson 250 mg intramusküler tek doz, siprofloksasin 500 mg oral tek

doz önerilmektedir. Ayrıca azitromisinin (ağızdan bir kez 500 mg), nazofarenksten meningokok eradikasyonunda dört doz rifampin rejimi kadar etkili olduğu da gösterilmiştir (155). Dirençli organizmaların ortaya çıkması endişesi ve bu yaklaşımla ilgili gelecekteki olası sınırlamalar nedeniyle, düşük riskli temaslara yaygın kemoprofilaksi önerilmemelidir (7).

S. pneumoniae: Altın madencileri, askere alınanlar ve hapisane mahkumları gibi kapalı popülasyonlarda salgınlar tanımlanmış olmasına rağmen, enfekte hastaların temas ettiği kişilerde ikincil pnömokok hastalığı riski tanımlanmamıştır (106). Net bir kemoprofilaksi önerisi yoktur. Bazı yazarlar, orak hücre anemisi olan hastalarda oral penisilin ile profilaksi önermektedir. Bu tür hastalarda kemoprofilaksinin, pnömokok bakteriyemisi insidansını %84 oranında azalttığı gösterilmiştir (106).

Baziler Kafa Kırığı: Baziler kafatası kırıkları ve dura defekti olan, BOS sızıntısı olan hastalarda BOS'un nazofarenks, nazal veya mastoid sinüslerden veya dış kulak yolundan patojenik organizmalara maruz kaldığı varsayımıyla profilaktik antibiyotikler kullanan bir dizi çalışma vardır (156,157). Bir meta-analiz, baziler kafatası kırığı olan hastalarda antibiyotik profilaksisinin menenjit önlemediğini öne sürmesine rağmen, bu hastalarda profilaktik antimikrobiyal ajanların etkinliğini inceleyen hiçbir prospektif kontrollü çalışma yoktur (156). Bununla birlikte, yayınlanmış çalışmaların yanlılık (bias) vardır ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Antibiyotik kullanımı, travma sonrası bakteriyel menenjit insidansını değiştirmiyor gibi görünmektedir ve dirençli organizmaların seçilimi ile sonuçlanabilir (7).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma gözlemsel, prospektif tek merkezli olarak tasarlanmıştır. Aralık 2019-Ağustos 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Nöroloji, Beyin ve Sinir Cerrahi Klinikleri ve Erişkin Yoğun Bakım Ünitelerinde menenjit ön tanısı ile takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. MSS tutulumlu kollajen doku hastalığı, MSS tutulumlu vaskülit hastalığı, MSS tutulumlu onkojenik hastalığı olan ve BOS'ta hücre artışı, biyokimyasal değişiklikler olan hastalar; kronik menenjit tanı kriterlerine uyan hastalar ile 18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar üç grup olarak planlandı. Akut MSS enfeksiyonu ön tanısıyla LP yapılmış, BOS'ta nötrofilik hücre hakimiyeti ile birlikte protein artışının eşlik ettiği, BOS gram boyamasında ve/veya bakteri tanımlayıcı testlerinde (katı besiyeri ve kan kültürü şişesine ekim yöntemiyle kültür ve moleküler testler) bir bakterinin saptandığı hastalar ABM hasta grubuna, akut MSS enfeksiyonu ön tanısıyla LP yapılmış, BOS'ta lenfositik hücre hakimiyeti ile birlikte protein artışının eşlik ettiği, gram boyama ve bakteri tanımlayıcı testlerin negatif olduğu, viral moleküler testlerin pozitif/ negatif olduğu hastalar AVM hasta grubuna, akut MSS enfeksiyonu ön tanısıyla LP yapılmış, BOS incelemesinde hücre artışı olmayan, biyokimyasal testleri normal olan, sonuç olarak MSS enfeksiyonu dışlanmış hastalar kontrol grubuna dahil edildi.

LP sırasında steril şartların sağlanamadığı düşünülen, uygun koşullarda saklanılmayan, uygun zamanda mikrobiyolojik ve biyokimyasal testleri çalışılmayan BOS örnekleri çalışma dışı bırakıldı. Antimikrobiyal tedavi öncesi hastalardan alınan BOS örnekleri en az 1 cc olacak şekilde steril ependorf tüplerinde, -20 °C'de LCN-2 ve BPI çalışılmak üzere saklandı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, MSS enfeksiyonuna yatkınlık oluşturan tıbbi durumları, eşlik eden hastalıkları, başvuru anındaki klinik ve fizik muayene bulguları, kan biyokimya değerleri (hemogram, CRP, prokalsitonin,

ESH, Kan glukoza, AST, ALT, BUN, kreatinin, total protein, albümin), BOS hücre sayımı ve tipi, gram boyaması, BOS biyokimya değerleri (glukoz, eş zamanlı kan şekeri, protein), bakteriyel BOS kültür sonuçları, BOS viral PCR paneli (enterovirus, HSV tip I-II, VZV, CMV), bakteriyel PCR paneli (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*) sonuçları prospektif olarak kaydedildi.

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12 Aralık 2020 tarih ve 17/1 no'lu kararı ile onay alındı. Çalışmanın desteği Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Bilimsel Araştırmaları Destekleme Kurulu tarafından sağlanmıştır.

3.1. BOS LCN-2 ve BPI Düzeylerinin Ölçülmesi

Saklanan BOS numuneleri -20 °C buzdolabından çıkarıldı ve oda ısısına getirildi. BOS Human Bactericidal Permeability-increasing Protein (BPI) ve Human Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (LCN-2) düzeyleri, üretici firmanın (Bioassay Technology Laboratory 1008 Junjiang Inter. Bldg. 228 Ningguo Rd. Yangpu Dist. Shanghai China) açıklamalarına uygun olarak enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kitleri ile çalışıldı. BPI kitinin test ilkesi sandviç enzim immünassay tekniğine dayanıyordu. Bu kit 15-9000 ng/L aralığını ölçebiliyordu BPI için ölçülebilir alt sınır (detection limit) 15,57 ng/L idi. Ölçümler arası varyasyon katsayısı (CV) <%10 ve ölçüm içi varyasyon katsayısı (CV) <%8 idi. LCN-2 kitinin ölçüm prensibi sandviç enzim immünassay tekniğine dayanıyordu. LCN-2 kitinin ölçüm aralığı 2-600 ng/ml ve LCN-2 için ölçülebilir alt sınır (detection limit) 2.01 ng/ml idi. Ölçümler arası varyasyon katsayısı (CV) <%10 ve ölçüm içi varyasyon katsayısı (CV) <%8 idi. Tüm örnekler tam otomatik mikrolizasyon yöntemi ile ETI-Max3000 (DiaSorin, Via Crescentino, 13040 Saluggia VC, Italy) cihazında çalışıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, %25-%75 percentile (Q1-Q3) veya IQR değerleri ile sunulmuştur. Normallik varsayımı Shapiro Wilk Testi ile histogram, q-q plot,

Çarpıklık ve basıklık değerleri incelenerek kontrol edilmiştir. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uymadığı için Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. İkiden fazla grubun sayısal değerleri arasındaki farkın analizinde verilerin dağılımı normal dağılıma uymadığı için Kruskal Wallis H Testi, Anlamlı çıkan sonuçlarda ikili karşılaştırmalar için Bonferroni-Dunn prosedürü uygulanmıştır. Sayısal veriler arasındaki ilişkiler, veriler normal dağılıma uymadığı için Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik veriler arasındaki ilişkiler, beklenen değeri 5'ten küçük hücre oranı %20'den düşük olduğunda Pearson Chi-Square, %20'den büyük olduğunda Fisher's Exact Test kullanılmıştır. Grupları ayırt etmede BOS parametrelerinin tanı testi performansını değerlendirmede, duyarlılık, seçicilik, pozitif prediktif değer (PPV), negatif prediktif değer (NPV) değerleri sunulurak, kesim noktaları ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 52'si erkek (%58), 38'i kadın (%42) olmak üzere 90 hasta dahil edildi ve her hastadan bir BOS rneği olmak üzere 90 BOS rneği alındı. Çalışmada menenjit tanı kriterlerine uyan 60 kişi hasta grubunu, MSS enfeksiyonu dışlanmış 30 kişi kontrol grubunu oluşturdu. Hasta grubundan akut viral menenjit tanı kriterlerine uyan 30 hasta AVM, akut bakteriyel menenjit tanı kriterlerine uyan 30 hasta ABM grubuna alındı. Çalışmada bulgular menenjit tanılı hasta grubu/kontrol, ABM/kontrol, AVM/kontrol, ABM/AVM grupları arasında karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi.

Kontrol grubunun yaş ortalaması ortalaması $60 \pm 20,43$ (min: 21- max: 88), ABM grubunun yaş ortalaması $45,13 \pm 17,96$ (min:18 - max:77), AVM grubunun yaş ortalaması $54,23 \pm 16,06$ (min:18 - max:81) idi. Kontrol grubunun %50'si, ABM grubunun %53', AVM grubunun %70'i erkek olarak tespit edildi.

Tablo 6. ABM, AVM ve Kontrol Gruplarının Yaş Dağılımı

GRUP		Ort. (SS)	Medyan (Q1-Q3)	p	P	p	p
				ABM/AVM	ABM/KONTROL	AVM/KONTROL	
YAŞ	ABM	54,23 (16,09)	57,5 (44-67)	0,007	0,193	0,573	0,005
	AVM	45,13 (17,96)	44 (32-60)				
	KONTROL	60 (20,43)	65 (49-75)				

Tablo 7. ABM, AVM ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Dağılımı

GRUP		ABM		AVM		KONTROL		
		n	%	n	%	n	%	p
CİNSİYET	ERKEK	16	%53	21	%70	15	50%	0,244
	KADIN	14	%47	9	%30	15	50%	

Çalışmaya dahil edilen hastaların ek hastalıkları incelendiğinde; ek hastalığın ne olduğundan bağımsız olarak herhangi bir ek hastalık varlığı ABM/AVM ve ABM/kontrol grupları arasında farklıydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0,004). Ek hastalıklar tek tek incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Tablo 8. Ek Hastalıklar

GRUP		ABM		AVM		KONTROL		
		n	%	n	%	n	%	p
Ek Hastalık	YOK	12	%40	22	%73	10	%33	0,004
	VAR	18	%60a	8	%26,7b	20	%66,7b	
DM*	YOK	22	%73	27	%90	20	%67	0,089
	VAR	8	%27	3	%10	10	%33	
BAĞ DOKU HASTALIĞI	YOK	29	%97	30	%100	28	%93	0,770
	VAR	1	%3	0	%0	2	%7	
HT *	YOK	22	%73	26	%87	20	%67	0,186
	VAR	8	%27	4	%13	10	%33	
KAH*	YOK	27	%90	29	%97	25	%83	0,284
	VAR	3	%10	1	%3	5	%17	
KBY*	YOK	29	%97	30	%100	28	%93	0,770
	VAR	1	%3	0	%0	2	%7	
SVO *	YOK	28	%93	27	%90	27	%90	0,999
	VAR	2	%7	3	%10	3	%10	
HEMATOLOJİK MALİGNİTE	YOK	30	%100	30	%100	30	%100	0,999
	VAR	0	%0	0	%0	0	%0	
SOLİD ORGAN TÜMÖRÜ	YOK	29	97	30	%100	28	%93	0,770
	VAR	1	%3	0	%0	2	%7	
İMMUNSUPRESYON	YOK	29	%97	30	%100	29	%97	0,999
	VAR	1	%3	0	%0	1	%3	

*SVO: Serebrovasküler olay, *HT: Hipertansiyon, *KAH: Koroner arter hastalığı, *KBY: Kronik böbrek yetmezliği, *DM: Diyabetes mellitus Not: a,b,c harfleri: Gruplar karşılaştırılırken iki grup arasında ortak harf olması istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı, ortak harf yok ve farklı harfler var ise istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu anlamına gelmektedir.

Yatkınlık oluşturan durumlar açısından incelendiğinde; yatkınlık oluşturan tıbbi durum varlığı ABM/AVM ve ABM/kontrol gruplarının karşılaştırılmasında ABM grubunda daha fazlaydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p <0,001). Gruplar arası incelemelerde ABM/kontrol ve ABM/AVM grupları arasında BOS kaçağı olması, kranial cerrahi/invaziv işlem öyküsü, geçirilmiş menenjit öyküsü ve mastoidit varlığı ABM grubunda daha fazla görüldü. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 9. ABM, AVM ve Kontrol Gruplarının Yatkınlık Oluşturan Tıbbi Durum Açısından Dağılımı

GRUP		ABM		AVM		KONTROL		p
		n	%	n	%	n	%	
YATKINLIK OLUŞTURAN TIBBİ DURUM	YOK	12	%40	23	%77	26	%87	<0,001
	VAR	18	%60a	7	%23,3b	4	%13,3b	
KAFA TRAVMASI	YOK	26	%87	30	%100	29	%97	0,122
	VAR	4	%13	0	%0	1	%3	
BOS KAÇAĞI	YOK	26	%87	30	%100	30	%100	0,032
	VAR	4	%13a	0	%0b	0	%0b	
SPLENEKTOMİ	YOK	30	%100	30	%100	30	%100	
	VAR	0	%0	0	%0	0	%0	
KRANİAL CERRAHİ/INVAZİV İŞLEM ÖYKÜSÜ	YOK	20	%67	30	%100	29	%97	<0,001
	VAR	10	%33,3a	0	%0b	1	%3,3b	
V-P-SHUNT	YOK	29	%97	29	%97	29	%97	0,999
	VAR	1	%3	1	%3	1	%3	
GEÇİRİLMİŞ MENENJİT ÖYKÜSÜ	YOK	26	%87	30	%100	30	%100	0,032
	VAR	4	%13a	0	%0b	0	%0b	
ÜSYE ÖYKÜSÜ	YOK	24	%80	24	%80	28	%93	0,289
	VAR	6	%20	6	%20	2	%7	
SİNÜZİT	YOK	28	%93	29	%97	30	%100	0,770
	VAR	2	%7	1	%3	0	%0	
OTİTİS MEDIA	YOK	27	%90	30	%100	30	%100	0,104
	VAR	3	%10	0	%0	0	%0	
OTİTİS EXTERNA	YOK	30	%100	30	%100	30	%100	
	VAR	0	%0	0	%0	0	%0	
MASTOİDİT	YOK	26	%87	30	%100	30	%100	0,032
	VAR	4	%13a	0	%0b	0	%0b	

*ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu Not: a,b,c harfleri: Gruplar karşılaştırılırken iki grup arasında ortak harf olması istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı, ortak harf yok ve farklı harfler var ise istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu anlamına gelmektedir.

ABM grubunda bilinç değişikliği AVM grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek düzeylerde saptandı. AVM grubunda ateş, baş ağrısı, ajitasyon, bulantı ve

kusma şikayetlerinde ve ense sertliği bulgusunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ABM grubunda ateş ve ense sertliği AVM ve kontrol grubuna göre daha yüksek oranda saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. AVM grubunda unutkanlık ABM grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Akut menenjitin en önemli bulguları arasında olan baş ağrısı, bulantı, kusma, ajitasyon ve Kernig-Brudzinski ABM ve AVM grupları arasında istatistiksel olarak farklı değildi (Tablo 10).

Tablo 10. ABM, AVM ve Kontrol Gruplarının Klinik Semptom ve Fizik Muayene Bulguları Açısından Dağılımı

Grup		ABM		AVM		KONTROL		
Semptom/Bulgular		n	%	n	%	n	%	p
Baş ağrısı	YOK	13	%43	6	%20	22	%73	<0,001
	VAR	17	%56,7a,b	24	%80b	8	%26,7a	
Bilinç değişikliği*	YOK	2	%7	13	%43	6	%20	0,002
	VAR	28	%93,3a	17	%56,7b	24	%80a,b	
Ajitasyon	YOK	28	%93	21	%70	30	%100	0,001
	VAR	2	%6,7a,b	9	%30b	0	%0a	
Unutkanlık	YOK	30	%100	24	%80	26	%87	0,032
	VAR	0	%0a	6	%20b	4	%13,3a,b	
Nöbet	YOK	25	%83	27	%90	25	%83	0,805
	VAR	5	%17	3	%10	5	%17	
Ateş	YOK	3	%10	12	%40	26	%87	<0,001
	VAR	27	%90a	18	%60b	4	%13,3c	
Bulantı	YOK	15	%50	16	%53	27	%90	0,002
	VAR	15	%50a	14	%46,7a	3	%10b	
Kusma	YOK	20	%67	22	%73	29	%97	0,011
	VAR	10	%33,3a	8	%26,7a	1	%3,3b	
Döküntü	YOK	29	%97	29	%97	30	%100	0,990
	VAR	1	%3	1	%3	0	%0	
Herpes labialis	YOK	30	%100	30	%100	30	%100	
	VAR	0	%0	0	%0	0	%0	
Ense sertliği	YOK	6	%20	18	%60	28	%93	<0,001
	VAR	24	%80a	12	%40b	2	%6,7c	
Kernig-Brudzinski	YOK	24	%80	29	%97	30	%100	0,015
	VAR	6	%20a	1	%3,3a,b	0	%0b	

#: Pearson Chi-Square Test; ##: Fisher's Exact Test * Bilincin kapalı veya konfüze olması

Not: a,b,c harfleri: Gruplar karşılaştırılırken iki grup arasında ortak harf olması istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı, ortak harf yok ve farklı harfler var ise istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu anlamına gelmektedir.

ABM, AVM ve Kontrol gruplarının grubun hematolojik bulguları kruskal wallis testi ile karşılaştırıldı. ABM ve AVM grupları karşılaştırıldığında WBC, nötrofil yüzdesi, lenfosit yüzdesi, CRP, ESH, PCT, başvuru kan glukozu, BUN,

albümin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hangi grupların fark yarattığına dair ikili karşılaştırmalar Tablo 11’de sunuldu.

Tablo 11. ABM, AVM ve Kontrol Gruplarının Hematolojik Bulguları

Hematolojik Bulgular	Grup	Ort. (SS)	Medyan (Q1-Q3)	p	p ABM-AVM	p ABM-KONTROL	p AVM-KONTROL
WBC(10³/μl)	ABM	16,98 (5,71)	15,95 (13,2-19,6)	<0,001	<0,001	<0,001	0,999
	AVM	10,67 (3,01)	10,3 (8,4-12,3)				
	KONTROL	12,16 (8,02)	9,8 (6,1-15,1)				
Nötrofil (%)	ABM	88,24 (5,53)	90,1 (85,8-92,2)	<0,001	<0,001	0,001	0,042
	AVM	66,72 (15,95)	69,1 (60-75)				
	KONTROL	77,12 (11,8)	77,4 (70,4-87,6)				
Lenfosit (%)	ABM	6,16 (4,6)	4,3 (3,2-8,5)	<0,001	<0,001	0,002	0,016
	AVM	24,69 (15,15)	22,5 (16,3-30)				
	KONTROL	14,3 (10,07)	12,65 (6,5-18,5)				
Hgb (g/dL)	ABM	12,26 (2,33)	12,55 (9,9-14,1)	0,185			
	AVM	13,31 (1,85)	13,35 (11,7-14,6)				
	KONTROL	12,74 (2,34)	13 (12,1-14,4)				
Platelet (10³/μl)	ABM	250,8 (116,94)	240,5 (175-310)	0,86			
	AVM	264,93 (116,97)	229,5 (198-312)				
	KONTROL	261,37 (103,13)	246,5 (185-332)				
CRP (mg/L)	ABM	171,87 (141,25)	143 (36-267)	<0,001	<0,001	<0,001	0,999
	AVM	26,43 (60,93)	6,5 (3-23)				
	KONTROL	45,97 (64,63)	7 (2-72)				
ESH (mm/Saat)	ABM	47,83 (27,15)	39 (27-62)	<0,001	<0,001	<0,001	0,999
	AVM	24,47 (20,91)	19 (10-32)				
	KONTROL	21,27 (15,47)	12,5 (10-32)				
PCT (ng/mL)	ABM	6,51 (15,04)	1,15 (0,1-2,5)	<0,001	<0,001	0,359	0,005
	AVM	0,58 (2,19)	0,08 (0,05-0,12)				
	KONTROL	1,6 (4,12)	0,33 (0,1-0,7)				
Başvuruda kan glukozu (mg/dL)	ABM	175,6 (72,8)	153 (133-217)	<0,001	<0,001	0,003	0,739
	AVM	123,43 (65,17)	111 (96-123)				
	KONTROL	132,67 (53,37)	117 (98-152)				
AST (U/L)	ABM	32,37 (29,48)	21,5 (17-29)	0,795			
	AVM	27,27 (23,35)	21,5 (16-32)				
	KONTROL	35 (46,56)	21 (17-32)				
ALT(U/L)	ABM	26,5 (22,37)	18,5 (15-24)	0,729			
	AVM	21,3 (15,29)	17 (12-22)				
	KONTROL	25,63 (26,48)	19 (9-30)				
BUN (mg/dL)	ABM	27,17 (20,5)	20 (12-34)	0,008	0,013	0,999	0,041
	AVM	14,73 (4,35)	13,5 (12-18)				
	KONTROL	25,5 (21,87)	17,5 (14-27)				
Kreatinin (mg/dL)	ABM	1,28 (0,98)	0,96 (0,72-1,2)	0,208			
	AVM	0,87 (0,26)	0,8 (0,7-1)				
	KONTROL	1,09 (0,66)	0,81 (0,7-1,2)				
Albumin (g/dL)	ABM	3,35 (0,85)	3,3 (2,7-3,6)	0,001	0,001	0,999	0,017
	AVM	3,97 (0,94)	3,85 (3,5-4,3)				
	KONTROL	3,42 (0,49)	3,4 (3,2-3,6)				
Total protein (g/dL)	ABM	6,11 (0,8)	6,15 (5,7-6,6)	0,17			
	AVM	6,09 (0,93)	6,05 (5,7-6,8)				
	KONTROL	6,44 (0,58)	6,45 (6,1-6,9)				

Not: a,b,c harfleri: Gruplar karşılaştırılırken iki grup arasında ortak harf olması istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı, ortak harf yok ve farklı harfler var ise istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu anlamına gelmektedir.

ABM, AVM ve Kontrol gruplarının BOS bulguları yönünden ikili karşılaştırmalarında sadece BOS lökosit sayısı ve lenfosit yüzdesi değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptandı. ABM ve AVM gruplarının karşılaştırılmasında bakılan tüm BOS değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptandı. AVM grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BOS lökosit sayısı, BOS lenfosit sayısı ve yüzdesi değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmışken diğer BOS değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. ABM, AVM ve Kontrol Gruplarının BOS Bulguları

BOS Bulguları	Grup	Ort. (SS)	Medyan (Q1-Q3)	p	p ABM-AVM	p ABM-KONTROL	p AVM-KONTROL
Lökosit(/mm ³)	ABM	5625,53 (8073,01)	2737 (1179-5600)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	AVM	156,7 (175,76)	100 (40-180)				
	KONTROL	2,97 (7,06)	1,5 (0-3)				
Eritrosit(/mm ³)	ABM	835,27 (1166,67)	200 (1-1200)	0,042	0,043	0,243	0,999
	AVM	234,17 (765,81)	1 (0-15)				
	KONTROL	893,27 (3109,2)	2 (0-1000)				
Nötrofil (%)	ABM	85,62 (12,85)	90 (85-92)	<0,001	<0,001	<0,001	0,999
	AVM	13,36 (17,49)	7,9 (0,1-18,4)				
	KONTROL	29,42 (37,11)	0 (0-50)				
Nötrofil Sayısı	ABM	5007,57 (7405,65)	2169 (770-5049)	<0,001	<0,001	<0,001	0,063
	AVM	13,8 (22,22)	8 (0-18)				
	KONTROL	1,63 (4,43)	0 (0-1)				
Lenfosit (%)	ABM	1,83 (9,13)	0 (0-0)	<0,001	<0,001	0,003	0,001
	AVM	86,65 (17,5)	92,1 (81,6-100)				
	KONTROL	39,25 (42,17)	31,7 (0-87,5)				
Lenfosit Sayısı	ABM	29,97 (137,11)	0 (0-0)	<0,001	<0,001	0,332	<0,001
	AVM	143,13 (173,32)	85,5 (40-162)				
	KONTROL	1,53 (2,94)	1 (0-2)				
Glukoz Düzeyi (mg/dL)	ABM	27,47 (35,56)	8,5 (1-44)	<0,001	0,001	<0,001	0,358
	AVM	64,5 (29,55)	59 (54-71)				
	KONTROL	77,47 (29,1)	68 (57-88)				
BOS/Kan Glukoz Oranı	ABM	0,14 (0,16)	0,06 (0,01-0,29)	<0,001	<0,001	<0,001	0,288
	AVM	0,51 (0,09)	0,51 (0,46-0,56)				
	KONTROL	0,58 (0,14)	0,59 (0,51-0,66)				
Protein (mg/dl)	ABM	446,17 (264,4)	478,5 (185-690)	<0,001	<0,001	<0,001	0,166
	AVM	87,4 (47,74)	72,5 (56-107)				
	KONTROL	58,87 (26,9)	58 (38-72)				

Not: a,b,c harfleri: Gruplar karşılaştırılırken iki grup arasında ortak harf olması istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı, ortak harf yok ve farklı harfler var ise istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu anlamına gelmektedir.

Çalışmamızda menenjit tanılı hasta grubundan alınan BOS örneklerinden gram boyama, bakteriyel kültür, bakteriyel antijen testleri, bakteriyel ve viral PCR (HSV tip I-II, Enterovirus, CMV, VZV) çalışıldı. ABM grubunda 30 hastanın 20'sinde gram boyamada bakteri saptandı. Bunlardan 10'u (%50) gram pozitif diplokok, altısı (%30) gram pozitif kok, ikisi (%10) gram negatif diplokok, ikisi (%10) gram negatif basil idi. Otuz hastanın 23'ünde (%76.6) kültür ve/veya PCR'da bakteri saptandı. Gram boyamada bakteri görülenlerden 13 (%65) tanesinde kültürde ve/veya PCR'da bakteri saptandı. Gram boyama sonuçlarına paralel olarak gram pozitif diplokok görülen on hastadan yedisinin PCR ve/veya kültüründe *S. pneumoniae*, gram pozitif kok görülen altı hastadan ikisinin kültüründe MSSA, birinde *S. agalactiae*, birinde MRSA, gram negatif basil görülen iki hastanın ikisinde de *E. coli* saptanmıştır. Gram boyamada bakteri görülüp BOS PCR ve/veya BOS kültüründe bakteri saptanmayan hasta sayısı yedidir. Gram boyamada bakteri saptanmayan diğer 10 hastanın tümünde kültür ve/veya PCR'da bakteri saptanmıştır. Kültür ve/veya PCR'da saptanan bakterilerin dağılımı sırasıyla %30,43 (n:7) *S. pneumoniae*, %13,04 (n:3) *H. influenzae*, %13,04 (n:3) Metisilin-Duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), %8,69 (n:2) *N. meningitidis*, %8,69 (n:2) Grup C *Streptococcus*, %8,69 (n:2) *E. coli*, % 4,34 (n:1) *L. monocytogenes*, % 4,34 (n:1) *S. agalactiae*, % 4,34 (n:1) Metisilin-Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), % 4,34 (n:1) *S. marcescens* idi. Doğrulanmış *H. influenzae*, pnömokok ve meningokok menenjitli 12 hastanın dokuzundan bakteriyel PCR çalışılmış ve altısında PCR pozitif saptanmıştır. Bu hastaların üçünde *S. pneumoniae*, ikisinde *H. influenzae* tip b, birinde *N. meningitidis* saptanmıştır. PCR testimizin duyarlılığı %66,6 olarak görülmüştür. Kültür ya da PCR'da bakteri saptanamayan diğer yedi hastanın gram boyamasında gram pozitif diplokok ve gram pozitif kok saptanmış, gram boyasına göre verilen antibiyotik tedavileri ile şifa sağlanmıştır. Çalışmamızda ABM grubunda saptanan bakteriler ve gram boyama, kültür ve PCR'da saptanan bakteri sayıları Tablo 13'te sunulmuştur. AVM grubunda ise 14 hastada (%46,6) PCR ile viral etken saptanmıştır. Saptanan etkenler sırasıyla % 35,71 (n:5) HSV tip II, % 35,71 (n:5) *Enterovirus*, % 21,42 (n:3) VZV, %7,14 (n:1) CMV idi.

Tablo 13. ABM Grubunda Saptanan Etkenlerin Saptama Yöntemine Göre Dağılımı

Bakteri (n)	Gram Boyama pozitif n	Kültür pozitif n	PCR pozitif n	PCR + Kültür Pozitif
<i>S. pneumoniae</i> (7)	7	7	3	3
<i>H. influenzae</i> tip b (3)		2	2	1
<i>N. meningitidis</i> (2)		2	1	1
Metisilin-Duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i> (3)	2	3		
Metisilin-Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> (1)	1	1		
Grup C streptokok (2)		2		
<i>S. agalactiae</i> (1)	1	1		
<i>L. monocytogenes</i> (1)		1		
<i>E. coli</i> (2)	2	2		
<i>S. marcescens</i> (1)		1		
Kültür negatif/gram pozitif (7)	7			

Çalışmamızda araştırılan BOS LCN-2 ve BOS BPI düzeyleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Ayrıca ABM ve AVM gruplarındaki, toplam 60 hastadan oluşan “hasta” grubu ile kontrol grubu da BOS LCN-2 ve BOS BPI düzeyleri yönünden karşılaştırılmıştır (Tablo 14). En yüksek BOS LCN-2 düzeyleri ABM grubunda [medyan 103,23 ng/mL (Q1-Q3; 101,65-106,16)]; en düşük BOS LCN-2 düzeyleri kontrol grubunda [medyan 92,49 ng/mL (Q1-Q3; 88,39-98,85)] saptanmıştır. ABM grubunun BOS LCN-2 değeri AVM grubundan (p:0.005) ve kontrol grubundan (p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. AVM grubunun BOS LCN-2 değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p:0.011). Hasta grubunun BOS LCN-2 değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Gruplar BOS BPI düzeyi yönünden incelendiğinde ABM ve AVM grupları ile ABM ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. BOS BPI düzeyi AVM ve hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p:0.029, p:0.017)

Tablo 14. BOS LCN-2 ve BOS BPI Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

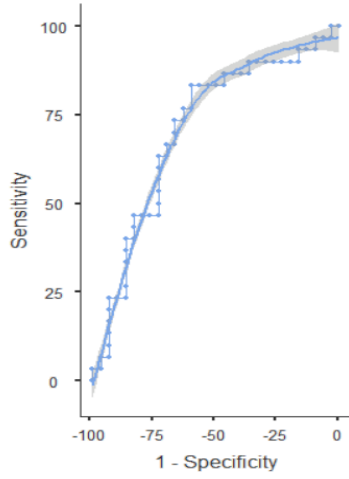
BOS Biyobelirteçleri	Grup	Ort. (SS)	Medyan (Q1-Q3)	p
BOS LCN2 (ng/mL)	AVM	96,22 (14,95)	99,3 (92,03-103,44)	0,005
	ABM	101,93 (9,96)	103,23 (101,65-106,16)	
	KONTROL	91,62 (10,65)	92,49 (88,39-98,85)	<0,001
	ABM	101,93 (9,96)	103,23 (101,65-106,16)	
	KONTROL	91,62 (10,65)	92,49 (88,39-98,85)	0,011
	AVM	96,22 (14,95)	99,3 (92,03-103,44)	
	KONTROL	91,62 (10,65)	92,49 (88,39-98,85)	<0,001
	HASTA	99,07 (12,92)	101,81 (97,74-104,88)	
BOS BPI (ng/L)	AVM	1858,07 (357,25)	1914,44 (1759,01-2134,26)	0,807
	ABM	1802,32 (457,55)	1902,68 (1724,81-2034,82)	
	KONTROL	1710,3 (351,61)	1825,71 (1645,68-1911,18)	0,055
	ABM	1802,32 (457,55)	1902,68 (1724,81-2034,82)	
	KONTROL	1710,3 (351,61)	1825,71 (1645,68-1911,18)	0,029
	AVM	1858,07 (357,25)	1914,44 (1759,01-2134,26)	
	KONTROL	1710,3 (351,61)	1825,71 (1645,68-1911,18)	0,017
	HASTA	1830,19 (407,95)	1908,57 (1747,64-2066,09)	

Tüm analizler Mann Whitney U analizi ile yapılmıştır. Hasta grubu = ABM +AVM

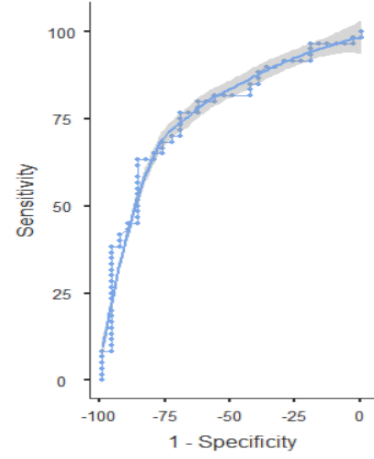
BOS LCN-2 düzeylerinin gruplara göre ayırt ediciliği ve tanı testi performansı Tablo 15’te sunulmuştur. Eğri altında kalan alanlar incelendiğinde en yüksek tanı testi performansı ABM ve kontrol gruplarını ayırt etmede görülmüştür (AUC=0,852). En düşük eğri altında kalan alan ise AVM ve kontrol grubu için yapılan ROC analizinde görülmüştür. ABM ve AVM ayırıcı tanısında BOS LCN-2 cut-off değeri 100,68 ng/mL alındığında %83,3 duyarlılık, %60 özgüllük, %67,57 PPV, %78,26 NPV elde edilmiştir. ABM ve kontrol gruplarının değerlendirilmesinde aynı cut off değeri (100.68) alındığında duyarlılık aynı kalır iken özgüllük %86,67’ye, PPV %86,21’e ve NPV %83,87’ye yükselmiştir.

Tablo 15. BOS LCN-2 Değerlerinin Gruplara Göre Ayırt Ediciliği Ve Tanı Testi Performansı

Gruplar	Kesim Noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden's index	AUC
ABM-AVM	100.68	%83.33	%60	%67.57	%78.26	0.433	0.710
ABM-KONTROL	100.68	%83.33	%86.67	%86.21	%83.87	0.700	0.852
AVM-KONTROL	96.02	%70	%63.33	%65.62	%67.86	0.333	0.692
HASTA-KONTROL	100.14	%63.33	%86.67	%90.48	%54.17	0.500	0.772



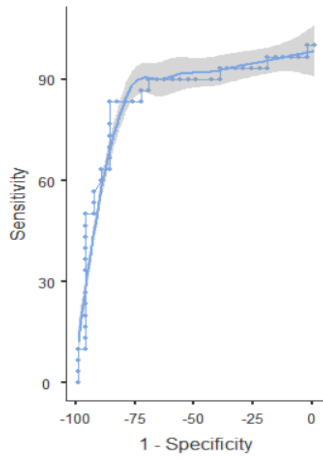
A



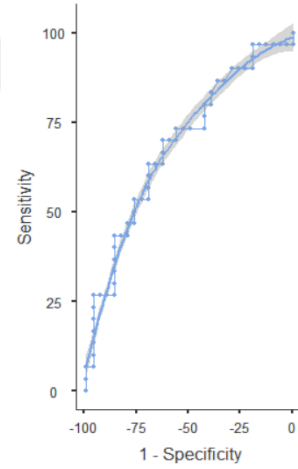
B

Şekil 2. A: BOS LCN-2 için ABM-AVM gruplarının ayırt ediciliği ROC grafiği

Şekil 2 B: BOS LCN-2 için Hasta-Kontrol gruplarının ayırt ediciliği ROC grafiği



C



D

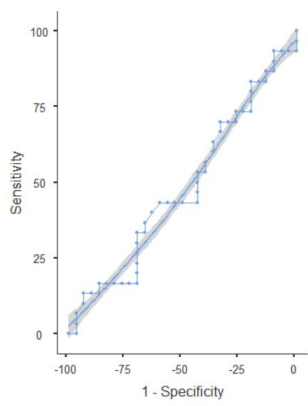
Şekil 2.C. BOS LCN-2 için ABM-Kontrol gruplarının ayırt ediciliği ROC grafiği

Şekil 2.D. BOS LCN-2 için AVM-Kontrol gruplarının ayırt ediciliği ROC grafiği

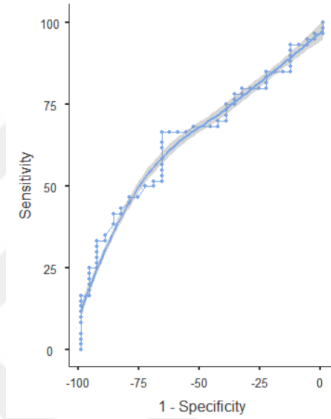
BOS BPI değerlerinin gruplara göre ayırt ediciliği ve tanı testi performansı Tablo 16’da sunulmuştur. Eğri altında kalan alanlar incelendiğinde genel olarak 0,80 değerinden düşük olması nedeniyle BOS BPI değerinin üç grubu ayırt etmede performansını yeterli seviyede olmadığı görülmüştür.

Tablo 16. BOS BPI Değerlerinin Gruplara Göre Ayırt Ediciliği ve Tanı Testi Performansı

	Kesim Noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden İndeksi	AUC
AVM-ABM	2216.13	%13.33	%93.33	%66.67	%51.85	0.0667	0.482
ABM-KONTROL	1866.26	%66.67	%66.67	%66.67	%66.67	0.333	0.644
AVM-KONTROL	1866.26	%66.67	%66.67	%66.67	%66.67	0.333	0.664
HASTA-KONTROL	1866.26	%66.67	%66.67	%80	%50	0.333	0.654



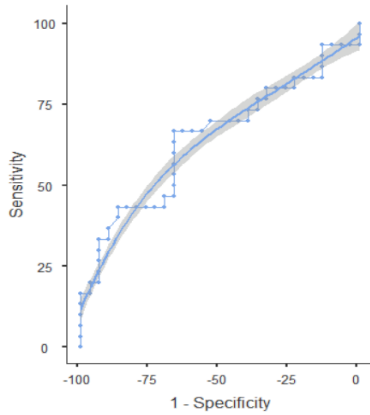
A



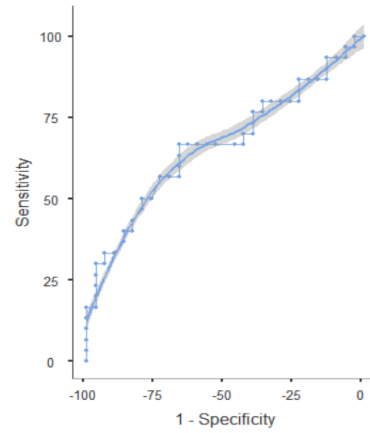
B

Şekil 3.A. BOS BPI için ABM-AVM gruplarının ayırt ediciliği ROC grafiği

Şekil 3.B. BOS BPI için Hasta-Kontrol gruplarının ayırt ediciliği ROC grafiği



C



D

Şekil 3.C. BOS BPI için ABM-Kontrol gruplarının ayırt ediciliği ROC grafiği

Şekil 3.D. BOS BPI için AVM-Kontrol gruplarının ayırt ediciliği ROC grafiği

Etken saptanan ABM ve AVM grupları BOS bulguları yönünden kendi aralarında karşılaştırıldı. Bu değerlendirmelere göre ABM grubunda 30 hasta, AVM grubunda ise 14 hasta mevcuttu. BOS lökosit sayısı, BOS nötrofil yüzdesi ve sayısı, BOS ve eş zamanlı kan glukoz düzeyi, BOS/kan glukoz oranı, BOS protein düzeyi değişkenlerinde ABM ve AVM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmıştır. AVM grubunda ise BOS lenfosit sayısı ve yüzdesi ABM grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). BOS LCN-2 düzeyi ABM grubunda AVM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanırken ($p:0,003$), BOS BPI düzeyi yönünden iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Etken saptanan ABM ve AVM gruplarının BOS bulguları Tablo 17’de sunulmuştur.

Tablo 17. Etkenin Dökümante Edildiği ABM, AVM gruplarının BOS Bulguları

BOS Bulguları	Grup	n	Ort. (SS)	Medyan (Q1-Q3)	p
BOS LÖKOSİT SAYISI/mm ³	ABM	30	5625,53 (8073,01)	2737 (1179-5600)	<0,001
	AVM	14	174,64 (223,66)	113,5 (10-193)	
ERİTROSİT/mm ³	ABM	30	835,27 (1166,67)	200 (1-1200)	0,109
	AVM	14	437,64 (1085,88)	1 (0-100)	
BOS PNL %	ABM	30	85,62 (12,85)	90 (85-92)	<0,001
	AVM	14	22,69 (21,37)	14,2 (9,8-40)	
BOS PNL SAYISI /mm ³	ABM	30	5007,57 (7405,65)	2169 (770-5049)	<0,001
	AVM	14	21,07 (30,18)	10,5 (2-28)	
BOS LYM %	ABM	30	1,83 (9,13)	0 (0-0)	<0,001
	AVM	14	77,31 (21,37)	85,8 (60-90,2)	
BOS LYM SAYISI /mm ³	ABM	30	29,97 (137,11)	0 (0-0)	<0,001
	AVM	14	154,07 (222,13)	78,5 (9-126)	
BOS GLUKOZ DÜZEYİ (mg/dL)	ABM	30	27,47 (35,56)	8,5 (1-44)	0,002
	AVM	14	55,93 (15,42)	57 (47-69)	
EŞ ZAMANLI KAN ŞEKERİ (mg/dL)	ABM	30	179,43 (74,03)	162,5 (131-195)	<0,001
	AVM	14	115,36 (31,29)	117 (92-127)	
BOS/KAN GLUKOZ ORANI	ABM	30	0,14 (0,16)	0,06 (0,01-0,29)	<0,001
	AVM	14	0,5 (0,13)	0,49 (0,42-0,6)	
BOS PROTEİN DÜZEYİ(mg/dl)	ABM	30	446,17 (264,4)	478,5 (185-690)	<0,001
	AVM	14	97,71 (59,64)	80 (54-159)	
BOS LCN-2 DÜZEYİ (ng/mL)	ABM	30	101,93 (9,96)	103,23 (101,65-106,16)	0,003
	AVM	14	96,9 (6,2)	98,12 (92,03-102,27)	
BOS BPI DÜZEYİ (ng/L)	ABM	30	1802,32 (457,55)	1902,68 (1724,81-2034,82)	0,588
	AVM	14	1787,43 (418,54)	1874,25 (1549,49-2009,04)	

BOS LCN-2 ve BOS BPI değerlerinin belirli BOS parametreleri ile genel ve gruplar bazında ilişkisi Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir (Tablo 18). Tüm gruplar incelendiğinde BOS LCN-2 değeri ile BOS lökosit sayısı arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,492$; $p<0,001$). BOS LCN-2 değeri ile BOS glukoz düzeyi arasında negatif yönlü düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r= - 0,208$; $p=0,05$). BOS LCN-2 değeri ile BOS/kan glukoz oranı arasında negatif yönlü düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r= - 0,210$; $p=0,048$). BOS LCN-2 değeri ile BOS protein düzeyi arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,492$; $p<0,001$).

Tablo 18. BOS LCN-2 ve BOS BPI Değerlerinin Belirli BOS Parametreleri ile Genel ve Grup Bazında İlişkisi

		GENEL		ABM		AVM		KONTROL	
		BOS LCN-2	BOS BPI	BOS LCN-2	BOS BPI	BOS LCN-2	BOS BPI	BOS LCN-2	BOS BPI
BOS LÖKOSİT SAYISI/MM3	r	,492**	0,176	-0,156	0,224	0,16	-0,353	0,023	0,127
	p	<0,001	0,097	0,409	0,235	0,4	0,056	0,904	0,504
	n	90	90	30	30	30	30	30	30
BOS PNL %	r	0,169	-0,004	-0,111	-0,023	-0,231	-0,284	-0,243	-0,033
	p	0,112	0,97	0,559	0,905	0,22	0,129	0,195	0,863
	n	90	90	30	30	30	30	30	30
BOS LYM %	r	-0,104	0,113	-0,145	0,094	0,257	0,302	0,171	0,108
	p	0,33	0,287	0,444	0,623	0,17	0,105	0,367	0,569
	n	90	90	30	30	30	30	30	30
BOS GLUKOZ DÜZEYİ (mg/dL)	r	-,208*	-0,11	0,093	-0,252	0,253	0,163	0,085	0,105
	p	0,05	0,302	0,625	0,18	0,177	0,389	0,657	0,582
	n	90	90	30	30	30	30	30	30
BOS/KAN GLUKOZ ORANI	r	-,210*	-0,107	0,108	-0,269	0,253	0,163	0,035	0,119
	p	0,048	0,317	0,569	0,151	0,177	0,389	0,854	0,531
	n	90	90	30	30	30	30	30	30
BOS PROTEİN DÜZEYİ(mg/dl)	r	,492**	0,159	-0,233	0,018	0,239	-0,028	0,149	0,17
	p	<0,001	0,134	0,215	0,925	0,204	0,881	0,432	0,369
	n	90	90	30	30	30	30	30	30

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; Spearman Korelasyon Testi

5. TARTIŞMA

ABM acil bir durumdur ve hızlı bir tıbbi değerlendirme ve tedavi gerektirmektedir (5). ABM, özellikle tanı ve antibiyotik tedavi geciktiğinde ciddi nörolojik sekel ve ölüm riski taşır (138,158). ABM derhal antibiyotiklerle tedavi edilmesi gereken ciddi bir klinik durumken, ABM'nin majör ayırıcı tanısında yer alan AVM'lerin çoğu kendini sınırlar. Bu noktada, klinisyenler için esas önemli nokta bakteriyel menenjit tanısını atlamamak, viral menenjit için antibiyotik tedavisi düzenlememek ve kortikosteroid kullanımından kaçınmaktır (24,159). Bununla birlikte, ABM ve AVM ayırıcı tanısını yapmak ateş, baş ağrısı ve ense sertliği gibi örtüşen semptomlar, bilinç değişikliği olan hastalarda semptom ve muayene bulgularının net değerlendirilememesi ve benzer laboratuvar tahlilleri nedeniyle klinisyenler için zorluk oluşturmaktadır. ABM'de BOS'ta incelenen bazı parametreler, AVM hastalarında da görülebilmektedir (129). Örneğin, BOS'ta nötrofillerin baskın olduğu akut bir menenjit tablosu, öncelikle ABM'yi düşündürmekle birlikte HSV ilişkili menenjitin akut döneminde de BOS'ta >%90 nötrofil görülebilmektedir (160). Gram boyama ABM tanısında ve tedaviye yön vermede oldukça önemlidir, ancak yeterli bir duyarlılığa sahip değildir (111, 113–115). Bu yüzden BOS'ta lökosit artışı olan birçok hasta kültür ve PCR sonuçları çıkana kadar geniş spektrumlu antibiyotik almaktadır (14). Bu durum gereksiz antibiyotik kullanımının artmasına, hastane yatışlarında uzamaya ve maliyet artışına yol açmaktadır (15, 16). Ayrıca geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ile dirençli bakteri suşları artmakta ve zor tedavi edilen enfeksiyon hastalıkları meydana gelmektedir (17).

ABM ve AVM ayırıcı tanısında Heparin-binding protein, PCT, laktat, ESH, CRP, Ferritin gibi birçok biyobelirteç çalışılmış ancak tek başına kullanılması önerilecek kadar yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir biyobelirteç bulunamamıştır (23,161–166). Çalışmamızda menenjit tanısında, ABM ve AVM erken dönem ayırıcı tanısında BOS'ta LCN-2 ve BPI biyobelirteçlerin tanı değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Menenjitin klasik semptomlarından olan ateş pek çok çalışmada %85 ve üzerinde saptanmıştır. Viral menenjitlerde ateşin en sık görülen semptom olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (10,94,167). Hollanda'da 2006-2014 yılları arasında toplum kökenli bakteriyel menenjitli hastalarda yapılan kohort çalışmasında ateş %74, Van de Beek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %78, McMillan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %68, Thomas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %71 hastada saptanmıştır (67,70,168). Çalışmamızda ABM grubunda ateş %90 hastada saptanırken, AVM grubunda bu oran %60 idi ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcutu.

Baş ağrısı menenjit hastalarında sık rastlanan bir semptomdur. Van de Beek ve arkadaşlarının 696 toplum kökenli bakteriyel menenjit epizodunu inceledikleri çalışmalarında baş ağrısı oranı %87 olarak verilmiştir (169). Toplum kökenli bakteriyel menenjit tanılı 1223 hastanın incelendiği başka bir çalışmada %83 hastada baş ağrısı olduğu belirtilmiştir (67). Bakteriyel menenjit tanılı hastalarla yapılan Thomas ve arkadaşlarının çalışmasında %92, Aronin ve arkadaşlarının çalışmasında % 79, McMillan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %65 oranında baş ağrısı saptanmıştır (70,168,170). Viral menenjitlerde etken bazlı yapılan çalışmalarda baş ağrısı oranı %47-%96 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (84,94,171). Bizim çalışmamızda baş ağrısı ABM grubunda %57, AVM grubunda %80 oranında görülmüştür. Menenjitin en sık semptomlarından biri olan bulantı çalışmamızda her iki grupta da yaklaşık %50 oranında gözlenmiştir. Literatürde ABM'de bulantı %70'e yakın oranlarda bildirilirken (70, 164) AVM için daha düşük oranlar bildirilmektedir. (84,171). Baş ağrısı ve bulantı-kusma semptomlarının ABM grubunda literatüre göre daha düşük oranda saptanmasının ana sebebinin hastaların %93.3'ünde bilinç değişikliği varlığı nedeniyle yeterli anamnez alınamaması olduğunu düşünmekteyiz.

Menenjit hastalarında bilinç değişikliği sık rastlanan bir bulgudur. Bu oran ABM grubunda %93, AVM grubunda %56 idi. MSS enfeksiyonu şüphesi nedeniyle LP yapılan kişilerden oluşan kontrol grubunda bu oran %80 idi. Van de Beek ve arkadaşlarının bakteriyel menenjitlerle ilgili yaptığı çalışmada %83, 1412 bakteriyel menenjit epizodunun dahil edildiği Bijlsma ve arkadaşlarının çalışmasında %84 oranında bilinç değişikliği saptanmıştır (67,172). Gökteş ve arkadaşlarının 160

bakteriyel ve viral menenjitli hastayı değerlendirdiği çalışmasında bakteriyel menenjit grubunda bilinç değişikliği %76, viral menenjit grubunda %33 oranında görülmüştür (173). Jaijakul ve arkadaşlarının farklı viral etkenlerle gerçekleşen viral menenjit olgularıyla yaptıkları çalışmada %2-41 arasında değişen oranlarda bilinç değişikliği gözlenirken, yine farklı etkenlerle yapılan Kaewpoomat ve arkadaşlarının çalışmasında %30-62 oranlarında bilinç değişikliği saptanmıştır (84,171). Literatürle uyumlu olacak şekilde çalışmamızda ABM grubunda bilinç değişikliği, AVM grubuna göre daha yüksek oranlarda gözlenmiştir.

Ense sertliği bakteriyel menenjitte %74-83 oranlarında, farklı viral etkenlere bağlı menenjitlerde %22-62 oranlarında gözlenmektedir. (67,84,171,172). Ülkemizden Göktaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışma incelendiğinde bakteriyel menenjit grubunda ense sertliği %96, viral menenjit grubunda %76 oranında görülmüştür (173). Çalışmamızda ABM grubunda ense sertliği %80, AVM grubunda %40 oranında izlenmiştir. Bilinç değişikliği ve meningismus bulguları olan hastalarda menenjit ekartasyonu için LP yapılması önerilmektedir. Çalışmamızdaki kontrol grubunda %80 oranında bilinç değişikliği gözlenmesine rağmen ense sertliğinin %6 oranında görülmesi, bilinç değişikliğine ense sertliğinin eşlik ettiği durumlarda menenjit tanısının daha yüksek olasılıklı olarak düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda tam kan değerleri incelendiğinde beyaz küre sayısı, nötrofil yüzdesi, CRP düzeyi, ESH ve PCT düzeyi açısından ABM ve AVM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$). Morales-Casados ve arkadaşlarının acil servislerde görülen 154 menenjit hastasının değerlendirildiği çalışmasında, bakteriyel ve viral menenjit grupları arasında kan beyaz küre sayısı, nötrofil yüzdesi, CRP ve PCT düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde kan beyaz küre düzeyi bakteriyel menenjit grubunda ortalama $17,045 \times 10^3/\mu\text{l}$ iken viral menenjit grubunda $11,128 \times 10^3/\mu\text{l}$; PCT düzeyi bakteriyel menenjit grubunda ortalama 10,03 ng/mL iken viral menenjit grubunda 0,09 ng/mL; fakat bizim çalışmamızda CRP düzeyi ABM grubunda daha yüksek (171,87 mg/L; 97,48 mg/L), AVM grubunda daha düşük (26,43 mg/L; 40,62 mg/L) düzeylerde ölçülmüştür (174). Türkiye’den Balın ve arkadaşlarının MSS enfeksiyonu tanısıyla izlenen 55 hastanın retrospektif

değerlendirildiği çalışmasında ABM ve aseptik menenjit grupları arasında, kan beyaz küre sayısı, nötrofil yüzdesi, CRP düzeyi açısından ABM grubunda daha yüksek değerler saptanmış ve istatistiksel anlamlı farklılık olduğu gösterilmişken ESH açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır (175). Dashti ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel çalışmada ise ESH bakteriyel menenjit grubunda viral menenjit grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (166).

Hasbun ve Tunkel tarafından BOS bulgularına göre oluşturulan menenjit tanı kriterlerine göre bakteriyel menenjitlerde hücre sayısı 100-5000 hücre/mm³, viral menenjitlerde 50-1000 hücre/mm³; BOS protein düzeyi bakteriyel menenjitlerde 100-500 mg/dl, viral menenjitlerde < 200 mg/dl; bakteriyel menenjitlerde BOS glukoz düzeyi < 40 mg/dl, BOS/Kan glukoz oranı ≤ 0.4 , viral menenjitlerde BOS glukoz düzeyi >45 mg/dl, BOS/Kan glukoz oranı >0.6'dır (7). Çalışmamızdaki hastaların BOS bulguları değerlendirildiğinde ABM grubunda BOS lökosit sayısı, nötrofil yüzdesi ve sayısı ve BOS protein düzeyi AVM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek; BOS lenfosit yüzdesi ve sayısı, BOS glukoz ve BOS/Kan glukoz oranı ABM grubunda AVM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Tüm BOS parametre sonuçlarımız Hasbun ve Tunkel kriterleri ile uyumluydu ve iki menenjit grubunu ayırmada etkindi. Morales-Casado ve arkadaşlarının çalışmasında da bakteriyel menenjit grubunda ortalama BOS lökosit sayısı 2382/mm³, %85 nötrofil, BOS protein 895 mg/dl,; AVM grubunda BOS lökosit sayısı 276/mm³, %89 mononükleer, BOS protein 98 mg/dl olarak saptanmıştır (174). Ülkemizde Balın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABM grubunda BOS lökosit sayısı 4800/mm³, %93 nötrofil, BOS protein düzeyi 149 mg/dl, BOS glukoz düzeyi 29 mg/dl, BOS/Kan glukoz oranı 0,26; aseptik menenjit grubunda BOS lökosit sayısı 180/mm³, %92 mononükleer hücre, BOS protein düzeyi 43 mg/dl, BOS glukoz düzeyi 50 mg/dl, BOS/Kan glukoz oranı 0,68 saptanmıştır (175). Çalışmamızda ABM grubunda BOS protein düzeyi ortalaması 446 mg/dl iken, AVM grubunda 87 mg/dl saptanmıştır. BOS glukoz düzeyi ABM grubunda ortalama 27 mg/dl, AVM grubunda 64 mg/dl saptanırken BOS/Kan glukoz oranı ABM grubunda 0,14, AVM grubunda 0,51 saptanmıştır. Çalışmamızın BOS parametreleri literatürdeki diğer çalışmalar ile paralel sonuçlar içermekteydi.

BOS gram boyama, bakteriyel menenjit tanısı için %60-90 duyarlılık ve %97 özgüllük ile basit, ucuz ve hızlı bir testtir (176–178). Çalışmamızda ABM grubuna dahil edilen 30 hastanın %67'sinde (n:20) BOS gram boyama sonucunda bakteri görülmüştür. Gram boyama performansı, BOS'taki bakteri yüküne, mikroorganizma tipine ve öncesinde antibiyotik kullanılıp kullanılmadığına bağlı olarak büyük ölçüde değişir (5,172,176,179). Çalışmalarda etken bazlı gram boyama duyarlılıkları *L. monocytogenes* ve gram negatif bakterilerde %30-50, *N. meningitidis* %75, *H. influenzae* %86-97 ve *S. pneumoniae* %90-97 oranında bildirilmiştir (122,180–182). Çalışmamızda da en yüksek gram boyama performansı gram pozitif diplokoklarda (n:10) görülmüştür. Gram boyamada bakteri görülen ve bakteri morfolojisine göre tedavi düzenlenen hastaların hiçbirinde tedavi revizyonu gerekmemiştir. Gram boyamada bakteri görülen yedi hastanın BOS PCR ve/veya BOS kültüründe bakteri saptanmamış iken gram boyamada bakteri görülmeyen on hastanın BOS PCR ve/veya BOS kültüründe ise bakteri saptanmıştır. Sonuçlarımız gram boyamanın menenjit hastalarında hızlı tanı ve uygun tedavinin düzenlenmesinde oldukça önemli bir role sahip olduğunu ancak tek başına duyarlılığının yeteri kadar yüksek olmadığını desteklemektedir.

BOS'ta bakteriyel ve viral PCR gibi nükleik asit amplifikasyon testlerinin, birçok MSS enfeksiyonunun teşhisi için oldukça hassas ve spesifik olduğu, hızlı ve erken teşhise olanak sağladığı birçok çalışmada belirtilmiştir (105,183,184). Çalışmamızda en sık saptanan viral etkenler literatür ile uyumlu olarak *Enterovirus* ve HSV tip 2 idi. PCR'nin enteroviral MSS enfeksiyonlarının teşhisi için oldukça duyarlı (%86-100) ve özgül (%92-100) olduğu bildirilmektedir (105), ayrıca VZV ve JC virüsü gibi MSS enfeksiyonlarının diğer viral etkenlerinin teşhisi için de yüksek özgülüğe sahiptir (105,185). Bakteriyel PCR'nin kültür ile karşılaştırıldığı; 206 BOS örneğinin değerlendirildiği bir çalışmada, PCR'nin duyarlılığının %86 ve özgülüğünün %98 olduğu belirtilmiştir (186). Yetmiş bakteriyel menenjit tanılı hastadan elde edilen yetmiş dört BOS örneğinin değerlendirildiği başka bir çalışmada bakteriyel PCR için duyarlılık %100; özgülük %98,2; PPV %94,4 ve NPV %100 saptanmıştır (123). Fakat bizim çalışmamızda PCR duyarlılığı %66,6 gibi düşük bir oranda saptandı. Acil şartlarda alınan BOS örneklerinin inhibe edici maddelere

maruz kalma ve çevresel kontaminasyon riski gibi problemler PCR duyarlılığımızın düşük olmasının sebepleri olabilir.

Çalışmamızda, çeşitli bakteriyel enfeksiyonlarda düzeylerinin arttığı gösterilen LCN-2 ve BPI biyobelirteçlerinin BOS düzeyleri, ABM ve AVM ayırıcı tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğünü tanımlamayı amaçladık. Gruplar arası karşılaştırmada BOS LCN-2 düzeyi ABM ve AVM tanısını doğrulamada istatistiksel olarak anlamlı ve LCN-2'nin tanı koyma performansı en yüksek ABM grubunda görülmüştür. Ayrıca ABM ve AVM ayırıcı tanısında bakteriyel menenjit yönünde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Literatürde BOS LCN-2'nin bakteriyel menenjit tanısı ve diğer MSS enfeksiyonlarından doğru ayrımı konusunda az sayıda çalışma mevcuttur. Akut bakteriyel menenjitli hastalarda BOS'ta LCN-2'nin rolünü ilk araştıran Lippi ve arkadaşları, bakteriyel menenjitli hastalarda BOS LCN-2'nin tanı duyarlılığının %74 özgüllüğünün % 100 olduğunu göstermiştir. Ayrıca BOS LCN-2 düzeylerinin BOS lökosit, nötrofil, eritrosit ve protein ile anlamlı korelasyon gösterirken; BOS glukoz ve mononükleer hücre sayısı ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir (38). Bizim çalışmamızda ABM'li hastalarda BOS LCN-2'nin tanı duyarlılığı %83.33, özgüllüğü %86.67 saptanmışken Lippi ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde BOS LCN-2 düzeyi BOS lökosit sayısı ve protein düzeyi ile pozitif yönlü orta düzeyde; BOS glukoz düzeyi ve BOS/kan glukoz oranı ile negatif yönlü düşük düzeyde korelasyon göstermiştir.

Thanh ve arkadaşları bakteriyel menenjit tanısında rutin kullanılan BOS parametrelerine (BOS lökosit, glukoz, protein ve laktat) BOS LCN-2'nin eklenmesi ile tanı duyarlılığının %86'dan %91'e; özgüllüğünün %92'den %97'ye yükseldiğini bildirmiştir. Tek başına BOS'ta LCN-2'nin bakteriyel menenjit tanıma duyarlılığının ise %88, özgüllüğünün %91 olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada bakteriyel menenjitli 22 hastada eş zamanlı bakılan BOS ve plazma LCN-2 düzeyleri değerlendirilmiş ve BOS düzeyleri plazmaya göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu sonuç, nötrofil, hepatosit, renal tübüler hücrelerden salındığı bilinen LCN-2'nin bakteriyel menenjitte koroid pleksus epitelyal hücrelerinden ve vasküler endotelyal hücrelerden yüksek miktarda salgılandığını düşündürmektedir (187,188).

Guiddir ve arkadaşları %97.7'sini meningokok menenjitli hastaların oluşturduğu 90 ABM tanılı hasta ile akut enteroviral menenjit tanılı 44 hastada BOS LCN-2 düzeylerini karşılaştırmıştır. ABM ile AVM gruplarını ayırmada BOS LCN-2'nin duyarlılığı %81, özgüllüğü %93 bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda ise iki menenjit grubunu ayırmada benzer duyarlılık (%83,3) oranı saptanmasına rağmen daha düşük oranda özgüllük (%60) saptandı. LCN-2'nin diğer BOS parametreleri gibi hemen çalışılmayıp, saklama sonrası çalışılması ve hastaların LP öncesi antimikrobiyal tedavi alma ihtimallerinin olması literatüre göre daha düşük özgüllüğümüzün sebebi olabileceği düşünüldü. Aynı çalışmada yapılan deneysel bakteriyel menenjit fare modelinde BOS LCN-2 düzeyleri yüksek doz bakteri inokule edilen farelerde BOS'ta enfeksiyona sekonder lökosit yanıtı olmadan, enfeksiyonun 5. saatinde yüksek saptanmıştır (13). Bu sonuç, saatler içerisinde başvuran ve henüz BOS parametreleri tam oturmamış hastalarda ABM tanısının erken dönemde doğrulanmasında LCN-2'nin tanıya yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda diğer araştırılan biyobelirteç BPI idi. Her iki menenjit tanısı ve ABM ile AVM ayırımında tanı değeri saptanmaz iken AVM grubunda BOS BPI düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Literatürde bildiğimiz kadarıyla menenjit tanısında BOS BPI düzeyinin irdelendiği sadece bir çalışma mevcuttur. Bülow ve arkadaşları 13 pnömokok, yedi meningokok ve 20 enterovirus menenjitli hastanın BOS BPI düzeylerini karşılaştırmıştır. Bizim sonuçlarımızın tersine özellikle pnömokok menenjit grubunda olmak üzere bakteriyel menenjit gruplarında anlamlı yüksek değerler saptanmıştır (45). Her iki çalışma sonuçları arasındaki uyumsuzluk nedeniyle menenjit hastalarında BPI'nin tanı değeri üzerine daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biri hastaların antimikrobiyal tedavi alıp almadığının kayıt altına alınmamasıdır. Literatürde bakteriyemili hastalarda antibiyotik tedavisi ile plazma LCN-2 düzeylerinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (189). BOS LCN-2 düzeyinin antimikrobiyal tedaviden etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir. Bakteriyel menenjit tanısında son yıllarda kullanımı artan BOS laktat düzeylerinin antimikrobiyal tedavi ile düştüğü bilinmektedir (130).

Benzer şekilde öncesinde antimikrobiyal tedavi alan hastalarda BOS LCN-2 düzeylerinin azalmış olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda tek ölçüm yapıldığından ve öncesinde antimikrobiyal tedavi uygulanıp uygulanmadığı bilinmediğinden ABM grubunda BOS LCN-2 düzeylerinin bu durumdan ne kadar etkilendiği ile ilgili yorum yapamamaktayız. ABM tanılı hastalarda BOS LCN-2 düzeylerinin tedaviye yanıtı değerlendirmede, tedavi süresini belirlemede kullanılabileceği ile ilgili ileriye dönük prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca hasta sayımızın az olması da diğer bir kısıtlılığımızdır. Daha yüksek örneklem grubu ile özellikle BPI grubunda daha anlamlı sonuçların elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, BOS LCN-2 hem bakteriyel hem de viral menenjit tanısını doğrulamada anlamlı, ABM ve AVM ayırıcı tanısında duyarlılığı yüksek olan ve tanıda kullanılabilecek bir biyobelirteçtir.

6. SONUÇ

Menenjit tüm dünyada, özellikle gelişmemiş ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Menenjit tanısı koyduktan sonra bakteriyel ve viral ayırıcı tanısını yapmak hastanın uygun tedaviyi almasına olanak sağlamasının yanı sıra gereksiz antibiyotik kullanımının ve dirençli bakteriyel suşların seçiliminin önüne geçmek, hastanede kalış süresini ve maliyeti azaltmak açısından oldukça önem arz etmektedir. Çalışmamızda hasteneye başvuran hastalarda menenjit tanı aşamasında ve bakteriyel/viral menenjit ayırıcı tanısında kullanılabilecek yeni biyobelirteçlerin değerini araştırmayı amaçladık.

Günümüzde menenjit tanısı klinik, BOS direkt bakısı ve biyokimyasal parametreler kullanılarak konulmaktadır. Ancak bazı durumlarda hastaların örtüşen klinik tabloları, benzer BOS bulgularının olması bakteriyel ve viral menenjit ayırıcı tanısını zorlaştırmaktadır.

Çalışmamızın ana amacı ABM ile AVM erken dönem ayırıcı tanısında yeni biyobelirteçlerin değerini araştırmaktır. Menenjit hastalarında birçok biyobelirteç çalışılmıştır. Biz de çalışmamızda BOS'ta LCN-2 ve BPI biyobelirteçlerinin tanı değerini araştırdık. Çalışmamız BOS'ta ölçülen LCN-2'nin hem bakteriyel hem de viral menenjit tanısını doğrulamada anlamlı olduğunu, ABM ve AVM ayırıcı tanısında duyarlılığı yüksek bir biyobelirteç olduğunu gösterdi. BOS BPI düzeyi AVM'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmasına rağmen yeterli düzeyde bir tanı testi performansı göstermedi.

BOS LCN-2 ve BPI düzeylerini etkileyebilecek olan antimikrobiyal kullanım öyküsünün bilinmemesi ve hasta sayımızın istediğimiz düzeyde olmamasının sonuçlarımızı etkilemiş olabileceği düşünüldü. Menenjitte yeni araştırılan bu iki biyobelirteğin daha iyi standardize edilmiş ve yüksek sayıdaki örneklem grubu ile araştırılması gerektiğini ve özellikle LCN-2'nin ileride rutin menenjit tanı parametreleri arasına girebileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Archibald LK, Quisling RG. Central Nervous System Infections. Textb Neurointensive Care [Internet]. 2013 [cited 2021 Jul 22];427. Available from: /pmc/articles/PMC7122753/
2. Tülek N, Esra T. Santral Sinir Sistemi enfeksiyonlarına Genel bakış. In: Topçu WA, Syletir G, Doğanay M(editrler) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri. 2017. p. 1261–75.
3. Tunkel AR. Approach to the Patient with Central Nervous System Infection. In: Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier Inc.; 2014. p. 1091–6.
4. Bodilsen J, Brandt CT, Sharew A, Dalager-Pedersen M, Benfield T, Schnheyder HC, et al. Early versus late diagnosis in community-acquired bacterial meningitis: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2018;24(2):166–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.06.021>
5. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, Van De Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. Lancet [Internet]. 2012;380(9854):1684–92. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61185-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61185-4)
6. Proulx N, Fréchette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. QJM - Mon J Assoc Physicians [Internet]. 2005 Apr [cited 2021 Jan 14];98(4):291–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15760921/>
7. Tunkel Allan R, Hasbun R, Van de Beek D, C. Brouwer M. Acute Meningitis. In: Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases. 2019. p. 1183–225.
8. Shukla B, Aguilera EA, Salazar L, Wootton SH, Kaewpoowat Q, Hasbun R. Aseptic meningitis in adults and children: Diagnostic and management challenges. J Clin Virol. 2017 Sep 1;94:110–4.
9. Kumar R. Aseptic meningitis: diagnosis and management. : Indian J Pediatr. 2005;72:57–63.
10. M S, Rotbart H. Aseptic and viral meningitis. Clinical syndromes and cardinal features of infectious diseases: Approach to diagnosis and initial management. In: Long S, Pickering L, Prober C, editors. Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease 3rd ed London, United Kingdom: Churchill Livingstone. 2007. p. 305–309.
11. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global,

- regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151–210.
12. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010;10(1):32–42. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70306-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70306-8)
 13. Guiddir T, Deghmane AE, Giorgini D, Taha MK. Lipocalin 2 in cerebrospinal fluid as a marker of acute bacterial meningitis. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):1–8.
 14. Poppert S, Essig A, Stoehr B, Steingruber A, Wirths B, Juretschko S, et al. Rapid diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR and fluorescence in situ hybridization. *J Clin Microbiol*. 2005;43(7):3390–7.
 15. Khetsuriani N, Quiroz ES, Holman RC, Anderson LJ. Viral meningitis-associated hospitalizations in the United States, 1988-1999. *Neuroepidemiology*. 2003;22(6):345–52.
 16. Parasuraman T V., Frenia K, Romero J. Enteroviral meningitis: Cost of illness and considerations for the economic evaluation of potential therapies [Internet]. Vol. 19, *Pharmacoeconomics*. Pharmacoeconomics; 2001 [cited 2021 Jun 4]. p. 3–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11252544/>
 17. Wise R, Hart T, Cars O, Streulens M, Helmuth R, Huovinen P, et al. Antimicrobial resistance [Internet]. Vol. 317, *British Medical Journal*. BMJ Publishing Group; 1998 [cited 2021 Jun 4]. p. 609–10. Available from: <https://www.bmj.com/content/317/7159/609>
 18. Haruda FD, Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Meningitis - Viral versus bacterial [2] (multiple letters) [Internet]. Vol. 112, *Pediatrics*. Pediatrics; 2003 [cited 2021 Jun 6]. p. 447–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12897308/>
 19. A European Multicenter Case Cohort Study, Dubos F et al. Serum Procalcitonin Level and Other Biological Markers to Distinguish Between Bacterial and Aseptic Meningitis in Children. 2008;162(12):1157–63.
 20. Straus SE, Thorpe KE, Holroyd-Leduc J. How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis? [Internet]. Vol. 296, *Journal of the American Medical Association*. JAMA; 2006 [cited 2021 Jun 3]. p. 2012–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17062865/>
 21. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis [Internet]. Vol. 39, *Clinical Infectious Diseases*. Clin Infect Dis; 2004 [cited 2021 Jan 13]. p. 1267–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15494903/>
 22. Spanos A. Differential Diagnosis of Acute Meningitis. *Jama*. 1989;262(19):2700.

23. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, Martinot A, Prat C, Galetto-Lacour A, et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: A European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008 Dec;162(12):1157–63.
24. Negrini B, Kelleher KJ, Wald ER. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics*. 2000;105(2):316–9.
25. McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults [Internet]. Vol. 388, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016 [cited 2021 Jan 14]. p. 3036–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27265346/>
26. Hussein AS, Shafran SD. Acute Bacterial Meningitis in Childhood A 12-Yera Review. Vol. 79, *Medicine (Baltimore)*. 2000. p. 360–8.
27. Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: Familiar infections and emerging pathogens. *Lancet*. 2002;359(9305):507–13.
28. Edridge AWD, Deijs M, Van Zeggeren IE, Kinsella CM, Jebbink MF, Bakker M, et al. Viral metagenomics on cerebrospinal fluid. *Genes (Basel)* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Jun 6];10(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31052348/>
29. Yao R, Cao Y, Chen Y, Zeng Z. Diagnostic performance of interleukin-6 and interleukin-8 for bacterial meningitis: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):7059–68.
30. Njunge JM, Gitau EN, Oyaro IN, Kibinge NK, Rono MK, Kariuki SM, et al. Cerebrospinal fluid markers to distinguish bacterial meningitis from cerebral malaria in children. *Wellcome Open Res* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jan 16];2. Available from: [/pmc/articles/PMC5686508/?report=abstract](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5686508/?report=abstract)
31. Yau B, Hunt NH, Mitchell AJ, Too LK. Blood-brain barrier pathology and CNS outcomes in streptococcus pneumoniae Meningitis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11).
32. Van Furth AM, Roord JJ, Van Furth R. Roles of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in pathophysiology of bacterial meningitis and effect of adjunctive therapy. *Infect Immun*. 1996;64(12):4883–90.
33. Borish L, Rosenwasser LJ. Update on cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(3):719–33.
34. Schmidt-Ott KM, Mori K, Jau YL, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(2):407–13.
35. Nasioudis D, Witkin SS. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and innate immune responses to bacterial infections [Internet]. Vol. 204, *Medical Microbiology and Immunology*. Springer Verlag; 2015 [cited 2021 Jan 14]. p. 471–9. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25716557/>

36. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*. 2004;432(7019):917–21.
37. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell*. 2002;10(5):1033–43.
38. Lippi G, Avanzini P, Calzetti C, Caleffi A, Pipitone S, Musa R, et al. The role of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in cerebrospinal fluids for screening of acute bacterial meningitis. *Clin Lab*. 2014;60(3):377–81.
39. Balakrishnan A, Marathe SA, Joglekar M, Chakravortty D. Bactericidal/permeability increasing protein: A multifaceted protein with functions beyond LPS neutralization [Internet]. Vol. 19, *Innate Immunity*. *Innate Immun*; 2013 [cited 2021 Jan 14]. p. 339–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23160386/>
40. Balakrishnan A, Schnare M, Chakravortty D. Of men not mice: Bactericidal/permeability-increasing protein expressed in human macrophages acts as a phagocytic receptor and modulates entry and replication of gram-negative bacteria. *Front Immunol* [Internet]. 2016 Oct 24 [cited 2021 Jan 14];7(OCT). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27822215/>
41. Schultz H, Weiss JP. The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in infection and inflammatory disease. *Clin Chim Acta*. 2007;384(1–2):12–23.
42. Weiss J, Elsbach P, Olsson I, Odeberg H. Purification and characterization of a potent bactericidal and membrane active protein from the granules of human polymorphonuclear leukocytes. *J Biol Chem* [Internet]. 1978;253(8):2664–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)40872-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258(17)40872-6)
43. Weiss J, Elsbach P, Shu C, Castillo J, Grinna L, Horwitz A, et al. Human bactericidal/permeability-increasing protein and a recombinant NH₂-terminal fragment cause killing of serum-resistant gram-negative bacteria in whole blood and inhibit tumor necrosis factor release induced by the bacteria. *J Clin Invest*. 1992;90(3):1122–30.
44. Levy O, Martin S, Eichenwald E, Ganz T, Valore E, Carroll SF, et al. Impaired innate immunity in the newborn: Newborn neutrophils are deficient in bactericidal/permeability-increasing protein. *Pediatrics*. 1999;104(6):1327–33.
45. Bülow S, Zeller L, Werner M, Toelge M, Holzinger J, Entzian C, et al. Bactericidal/Permeability-Increasing Protein Is an Enhancer of Bacterial Lipoprotein

- Recognition. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 14];9:2768. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30581431/>
46. Froon AHM, Dentener MA, Greve JWM, Ramsay G, Buurman WA. Lipopolysaccharide toxicity-regulating proteins in bacteremia. *J Infect Dis*. 1995;171(5):1250–7.
 47. Rintala E, Peuravuori H, Pulkki K, Voipio-Pulkki LM, Nevalainen T. Bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in sepsis correlates with the severity of sepsis and the outcome. *Intensive Care Med*. 2000;26(9):1248–51.
 48. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial Meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med*. 2011;364(21):2016–25.
 49. Brouwer MC, Tunkel AR, Van De Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis [Internet]. Vol. 23, *Clinical Microbiology Reviews*. American Society for Microbiology; 2010 [cited 2021 Jan 13]. p. 467–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20610819/>
 50. World Health Organization (WHO). Meningococcal meningitis: Fact sheet 2017 [updated December 2017; cited 2017 November 9]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/>.
 51. World Health Organization (WHO). Number of suspected meningitis cases and deaths reported, 2010 epidemiological season 2017 [cited 2017 November 9]. http://www.who.int/gho/epidemic_diseases/meningitis/suspected_cases_deaths_text/en/.
 52. Brouwer MC, Van De Beek D. Epidemiology of community-acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(1):78–84.
 53. Figueiredo AHA, Brouwer MC, van de Beek D. Acute Community-Acquired Bacterial Meningitis. *Neurol Clin*. 2018;36(4):809–20.
 54. Soeters HM, Diallo AO, Bicaba BW, Acyl MA, Nikiema C, Sadjji AY, et al. Bacterial meningitis epidemiology in 5 countries in the meningitis belt of sub-Saharan Africa, 2015–2017. *J Infect Dis*. 2020;220(Suppl 4):1–18.
 55. Mount HR, Boyle SD. Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention [Internet]. Vol. 96. 2017 [cited 2021 Jun 3]. Available from: www.aafp.org/afp.
 56. McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ, Geretti AM, Michael BD, Beeching NJ, et al. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018 Sep 1;18(9):992–1003.
 57. Wright WF, Pinto CN, Palisoc K, Baghli S. Viral (aseptic) meningitis: A review [Internet]. Vol. 398, *Journal of the Neurological Sciences*. Elsevier B.V.; 2019 [cited 2021 Feb 4]. p.

- 176–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30731305/>
58. Oordt-Speets AM, Bolijn R, Van Hoorn RC, Bhavsar A, Kyaw MH. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(6):1–16.
 59. Castelblanco RL, Lee MJ, Hasbun R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: A population-based observational study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014;14(9):813–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70805-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70805-9)
 60. Arda B, Sipahi OR, Atalay S, Ulusoy S. Pooled analysis of 2,408 cases of acute adult purulent meningitis from Turkey. *Med Princ Pract*. 2008;17(1):76–9.
 61. Hasbun R, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, Chung J, Duff S, Bozzette S, et al. Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in the United States, 2011-2014. *Clin Infect Dis*. 2017;65(3):359–63.
 62. Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 1993;6(2):118–36.
 63. Pokorn M. Pathogenesis and Classification of Central Nervous System Infection. *EJIFCC* [Internet]. 2004 Aug [cited 2021 Jan 13];15(3):68–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29988854>
 64. Frei K, Leist T, Meager A, Gallo P, Leppert D, Zinkernagel R, et al. Production of B cell stimulatory factor-2 and interferon gamma in the central nervous system during viral meningitis and encephalitis. Evaluation in a murine model infection and in patients. *J Exp Med* [Internet]. 1988 Jul 1 [cited 2021 Sep 22];168(1):449–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3135367/>
 65. Johnson RT. Pathogenesis of CNS infections. In: *Viral Infections of the Central Nervous System*. New York Raven. 1982;37–60.
 66. Ramilo O, Mustafa M, Porter J, Sáez-Llorens X, Mertsola J, Olsen K, et al. Detection of interleukin 1 beta but not tumor necrosis factor-alpha in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis. *Am J Dis Child* [Internet]. 1990 [cited 2021 Jul 18];144(3):349–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2305744/>
 67. Bijlsma M, Brouwer M, Kasanmoentalib E, Kloek A, Lucas M, Tanck M, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Aug 17];16(3):339–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26652862/>
 68. Tülek N, Fışgın Taşdelen N. Akut Bakteriyel Menenjitler. In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M(editörler) *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri. 2017. p. 1275–99.

69. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VSJ, et al. Acute Bacterial Meningitis in Adults -- A Review of 493 Episodes.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199301073280104> [Internet]. 2010 Jan 15 [cited 2021 Aug 30];328(1):21–8. Available from:
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199301073280104>
70. Thomas K, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello V. The diagnostic accuracy of Kernig’s sign, Brudzinski’s sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2021 Jul 19];35(1):46–52. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12060874/>
71. Attia J, Hatala R, Cook D, Wong J. Does this adult patient have acute meningitis? *J Am Med Assoc* [Internet]. 1999 Jul 14 [cited 2021 Jul 19];282(2):175–81. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK67893/>
72. Weisfelt M, Van De Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, De Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: A prospective case series. *Lancet Neurol*. 2006 Feb;5(2):123–9.
73. Hasbun R, Tunkel AR. Central nervous system infections in the elderly. Berhouma M, Krolak-Salmon P, eds *Brain Spine Surg Elderly Switz Springer Int Publ*. 2017;81–94.
74. Wang AY, Machicado JD, Khoury NT, Wootton SH, Salazar L, Hasbun R. Community-Acquired Meningitis in Older Adults: Clinical Features, Etiology, and Prognostic Factors. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2021 Jul 19];62(11):2064. Available from:
</pmc/articles/PMC4241151/>
75. Jr. GJ. Meningitis and encephalitis caused by mumps virus. In: In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, eds *Infections of the Central Nervous System 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*. 2014.
76. Van De Beek D, Brouwer M, Hasbun R, Koedel U, Whitney CG, Wijdicks E. Community-acquired bacterial meningitis [Internet]. Vol. 2, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group; 2016 [cited 2021 Jan 14]. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27808261/>
77. Tunkel A, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan S, Scheld W, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America’s Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Mar 15 [cited 2021 Jul 19];64(6):e34–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28203777/>
78. Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Curr Infect Dis Reports* 2008 104 [Internet]. 2008 Oct 11 [cited 2021 Jul 19];10(4):300–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11908-008-0049-0>

79. Mylonakis E, Hohmann E, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 1998 Sep [cited 2021 Jul 19];77(5):313–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9772921/>
80. Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1997 [cited 2021 Jul 19];24(1):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8994747/>
81. Kastenbauer S, Pöster H-W. Pneumococcal meningitis in adults Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. [cited 2021 Jul 19]; Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/126/5/1015/489338>
82. Hasbun R. The Acute Aseptic Meningitis Syndrome. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 2000 Jul [cited 2021 Aug 17];2(4):345–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11095876/>
83. March B, Eastwood K, Wright I, Tilbrook L, Durrheim DN. Epidemiology of enteroviral meningoencephalitis in neonates and young infants. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2014 [cited 2021 Aug 17];50(3):216–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24372592/>
84. Kaewpoowat Q, Salazar L, Aguilera E, Wootton S, Hasbun R. Herpes simplex and varicella zoster CNS infections: clinical presentations, treatments and outcomes. *Infection* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 Aug 17];44(3):337–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26680781/>
85. Landry M, Greenwald J, Vikram H. Herpes simplex type-2 meningitis: presentation and lack of standardized therapy. *Am J Med* [Internet]. 2009 Jul [cited 2021 Jul 21];122(7):688–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19559173/>
86. Miller S, Mateen F, Aksamit A. Herpes simplex virus 2 meningitis: a retrospective cohort study. *J Neurovirol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 Jul 21];19(2):166–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23494382/>
87. CV A, RL G, JE S. Aseptic meningitis, a disease of diverse etiology: clinical and etiologic studies on 854 cases. *Ann Intern Med* [Internet]. 1953 [cited 2021 Jul 21];39(4):675–704. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13092736/>
88. Kallio-Laine K, Seppänen M, Kautiainen H, Lokki M-L, Lappalainen M, Valtonen V, et al. Recurrent Lymphocytic Meningitis Positive for Herpes Simplex Virus Type 2. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2009 Jul [cited 2021 Jul 21];15(7):1119. Available from: [/pmc/articles/PMC2744243/](https://pmc/articles/PMC2744243/)
89. Rosenberg J, Galen B. Recurrent Meningitis. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. 2017 Jul 1

- [cited 2021 Aug 17];21(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28551737/>
90. Davis LE, Guerre J, Gerstein WH. Recurrent Herpes Simplex Virus Type 2 Meningitis in Elderly Persons. *Arch Neurol* [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2021 Jul 20];67(6):759–60. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/800373>
 91. Jarrin I, Sellier P, Lopes A, Morgand M, Makovec T, Delcey V, et al. Etiologies and Management of Aseptic Meningitis in Patients Admitted to an Internal Medicine Department. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Aug 17];95(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26765411/>
 92. Han S, Choi H, Kim J, Park K, Youn Y, Shin H. Etiology of aseptic meningitis and clinical characteristics in immune-competent adults. *J Med Virol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Jul 21];88(1):175–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26118835/>
 93. Takeshima S, Shiga Y, Himeno T, Tachiyama K, Kamimura T, Kono R, et al. [Clinical, epidemiological and etiological studies of adult aseptic meningitis: Report of 11 cases with varicella zoster virus meningitis]. *Rinsho Shinkeigaku* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 21];57(9):492–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28804114/>
 94. Gnann JW J. Meningitis and encephalitis caused by mumps virus. Scheld WM, Whitley RJ, Marra C eds *Infect Cent Nerv Syst* 4th ed Philadelphia Lippincott Williams Wilkins. 2014;
 95. Havlíčková M, Limberková R, Smíšková D, Herrmannová K, Jiřincová H, Nováková L, et al. Mumps in the Czech Republic in 2013: Clinical Characteristics, Mumps Virus Genotyping, and Epidemiological Links. *Cent Eur J Public Health* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Jul 21];24(1):22–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27070966/>
 96. Tardieu M, Dussaix E, Lebon P, Landrieu P. [Prospective study of 59 cases of viral meningitis in children. Clinical and virologic diagnosis. Epidemiology and physiopathology]. *Arch Fr Pediatr* [Internet]. 1986 Jan 1 [cited 2021 Jul 21];43(1):9–14. Available from: <https://europepmc.org/article/med/3010893>
 97. Vanichanan J, Salazar L, Wootton S, Aguilera E, Garcia M, Murray K, et al. Use of Testing for West Nile Virus and Other Arboviruses. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2021 Aug 17];22(9):1587–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27537988/>
 98. Hasbun R, Garcia MN, Kellaway J, Baker L, Salazar L, Woods SP, et al. West Nile Virus Retinopathy and Associations with Long Term Neurological and Neurocognitive Sequelae. *PLoS One* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Aug 17];11(3):e0148898. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0148898>
 99. JJ S. West Nile Virus Infection. Scheld WM, Hughes JM, Whitley RJ, editors. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016 May 6 [cited 2021 Aug 17];4(3). Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27337465/>

100. McGill F, Heyderman R, Michael B, Defres S, Beeching N, Borrow R, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Jul 23];72(4):405–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26845731/>
101. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Jan 13];22:S37–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062097/>
102. Glimåker M, Johansson B, Grindborg Ö, Bottai M, Lindquist L, Sjölin J. Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Apr 15 [cited 2021 Aug 17];60(8):1162–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25663160/>
103. Lumbar puncture: Technique, indications, contraindications, and complications in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 21]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/lumbar-puncture-technique-indications-contraindications-and-complications-in-adults?search=lomber ponksiyon kontrendikasyonları&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/lumbar-puncture-technique-indications-contraindications-and-complications-in-adults?search=lomber+ponksiyon+kontrendikasyonları&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
104. Greenlee J, Carrol K. Cerebrospinal fluid in CNS infections. In: *Infections of the Central Nervous System*, 2nd ed, Scheld, WM, Whitley, RJ, Durack, DT, (Eds), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1997.
105. Hasbun R. Cerebrospinal fluid in central nervous system infections. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, Eds Ed, *Infections of the Central Nervous System* 4th.
106. Tunkel AR. Bacterial Meningitis. In: . Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001.
107. Erdem H, Ozturk-Engin D, Cag Y, Senbayrak S, Inan A, Kazak E, et al. Central nervous system infections in the absence of cerebrospinal fluid pleocytosis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2017;65:107–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2017.10.011>
108. Jakob N, Lenhard T, Schnitzler P, Rohde S, Ringleb P, Steiner T, et al. Herpes simplex virus encephalitis despite normal cell count in the cerebrospinal fluid. *Crit Care Med* [Internet]. 2012 Apr [cited 2021 Aug 17];40(4):1304–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22067626/>
109. Shrikanth V, Salazar L, Khoury N, Wootton S, Hasbun R. Hypoglycorrhachia in adults with community-acquired meningitis: etiologies and prognostic significance. *Int J Infect Dis*

- [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2021 Aug 17];39:39–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26299186/>
110. Nath S, Koziarz A, Badhiwala, JH, Alhazzani W, Jaeschke R, Sharma S, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2018 Mar 24 [cited 2021 Aug 17];391(10126):1197–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223694/>
 111. Gomez B, Mintegi S, Rubio M, Garcia D, Garcia S, Benito J. Clinical and analytical characteristics and short-term evolution of enteroviral meningitis in young infants presenting with fever without source. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2012 Jun [cited 2021 Aug 17];28(6):518–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22653456/>
 112. Srihawan C, Castelblanco R, Salazar L, Wootton S, Aguilera E, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Characteristics and Predictors of Adverse Outcome in Adult and Pediatric Patients With Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Open forum Infect Dis* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Aug 17];3(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27419154/>
 113. Herndon R, Brumback R. No Title. *cerebrospinal fluid* Bost Kluwer Acad Publ. 1989;
 114. Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, Simel D, Klassen T. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. *Pediatrics* [Internet]. 2010 Nov [cited 2021 Aug 17];126(5):952–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20974781/>
 115. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017 May 1;17(5):510–9.
 116. Van de Beek D, Brouwer MC, Hasbun R, Koedel U, Whitney C, Wijdicks E. Community-acquired bacterial meningitis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016 Nov 3 [cited 2021 Jul 19];2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27808261/>
 117. Nigrovic LE, Malley R, Macias CG, Kanegaye JT, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, et al. Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics*. 2008 Oct;122(4):726–30.
 118. The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis | Read by QxMD [Internet]. [cited 2021 Aug 17]. Available from: <https://read.qxmd.com/read/1608676/the-cerebrospinal-fluid-physiologic-aspects-and-alterations-associated-with-bacterial-meningitis>
 119. Kanegaye JT. Erratum: Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: Defining the time

- interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment (Pediatrics (2001) 108 (1169-1174)). Pediatrics. 2002 Sep;110(3):651.
120. Hayden R, Frenkel L. More laboratory testing: greater cost but not necessarily better. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2000 Apr [cited 2021 Aug 17];19(4):290–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10783016/>
 121. Tarafdar K, Rao S, Recco R, Zaman M. Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture-negative meningitis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001 [cited 2021 Aug 17];33(3):406–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11438913/>
 122. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice Guidelines for Bacterial Meningitis • CID [Internet]. 2004 [cited 2021 Jun 3]. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/39/9/1267/402080>
 123. Saravolatz L, Manzor O, VanderVelde N, Pawlak J, Belian B. Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2021 Aug 17];36(1):40–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12491200/>
 124. Tzanakaki G, Tsopanomichalou M, Kesanopoulos K, Matzourani R, Sioumala M, Tabaki A, et al. Simultaneous single-tube PCR assay for the detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2005 [cited 2021 Aug 17];11(5):386–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15819865/>
 125. Singhi SC, Mohankumar D, Singhi PD et al. Evaluation of polymerase chain reaction (PCR) for diagnosing *Haemophilus influenzae* b meningitis. *Ann Trop Pediatr*. 2002;22:347–353.
 126. Werno A, Murdoch D. Medical microbiology: laboratory diagnosis of invasive pneumococcal disease. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 Mar 15 [cited 2021 Aug 17];46(6):926–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18260752/>
 127. Hasbun R, Wootton SH, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, Chung J, Duff S, et al. Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in Infants and Children in the United States, 2011-2014. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Jan 14];38(1):37–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30531527/>
 128. Leblebicioglu H, Esen S, Bedir A, Gunaydin M, Sanic A, Hoen B. The validity of Spanos' and Hoen's models for differential diagnosis of meningitis [1]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15(3):252–3.
 129. Huy NT, Thao NTH, Diep DTN, Kikuchi M, Zamora J, Hirayama K. 1Cerebrospinal fluid

- lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: A systemic review and meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. 2010 Dec 31 [cited 2021 Jan 13];14(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21194480/>
130. Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, Jackson JL, Fukuhara S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: A meta-analysis [Internet]. Vol. 62, *Journal of Infection*. J Infect; 2011 [cited 2021 Jan 13]. p. 255–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21382412/>
 131. Buch K, Bodilsen J, Knudsen A, Larsen L, Helweg-Larsen J, Storgaard M, et al. Cerebrospinal fluid lactate as a marker to differentiate between community-acquired acute bacterial meningitis and aseptic meningitis/encephalitis in adults: a Danish prospective observational cohort study. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2018;50(7):514–21. Available from: <https://doi.org/10.1080/23744235.2018.1441539>
 132. Viallon A, Desseigne N, Marjollet O, Biryńczyk A, Belin M, Guyomarch S, et al. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: Value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Crit Care* [Internet]. 2011 Jun 6 [cited 2021 Jan 14];15(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21645387/>
 133. Sormunen P, Kallio M, Kilpi T, Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr* [Internet]. 1999 [cited 2021 Aug 17];134(6):725–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10356141/>
 134. Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, Strle F. Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. *Infection* [Internet]. 2001 [cited 2021 Oct 15];29(4):209–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11545482/>
 135. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* [Internet]. 2000 [cited 2021 Aug 17];28(6):1828–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10890628/>
 136. Nathan BR SW. The potential roles of C-reactive protein and procalcitonin concentrations in the serum and cerebrospinal fluid in the diagnosis of bacterial meningitis. In: *Curr Clin Top Infect Dis*. 2002. p. 22:155-165.
 137. Fitch MT, Beek D Van De, Forest W. Review Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. 2007;7(March):191–200.
 138. Proulx N, Fréchette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM - Mon J Assoc Physicians*. 2005 Apr;98(4):291–8.

139. Beek D Van De, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Bacterial Meningitis 2. *Lancet* [Internet]. 2012;380(9854):1693–702. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61186-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61186-6)
140. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2021 Aug 17];39(9):1267–84. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/39/9/1267/402080>
141. Van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites G, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2012 [cited 2021 Sep 19];380(9854):1693–702. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23141618/>
142. Sinner S, Tunkel, AR. Antimicrobial agents in the treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2004 Sep [cited 2021 Aug 17];18(3):581–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15308277/>
143. Nau R, Sörgel F, Eiffert H. Penetration of Drugs through the Blood-Cerebrospinal Fluid/Blood-Brain Barrier for Treatment of Central Nervous System Infections. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2010 Oct [cited 2021 Aug 17];23(4):858. Available from: </pmc/articles/PMC2952976/>
144. Lutsar I, McCracken GH, Friedland I. Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1998 [cited 2021 Aug 17];27(5):1117–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9827256/>
145. Andes D, Craig W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 1999 [cited 2021 Aug 17];13(3):595–618. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10470557/>
146. Pelkonen T, Roine I, Cruzeiro M, Pitkäranta A, Kataja M, Peltola H. Slow initial β -lactam infusion and oral paracetamol to treat childhood bacterial meningitis: a randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2011 Aug [cited 2021 Aug 17];11(8):613–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21550313/>
147. Lebel M, Freij B, Syrogiannopoulos G, Chrane D, Hoyt M, Stewart S, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* [Internet]. 1988 [cited 2021 Aug 17];319(15):286–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3047581/>
148. Kennedy WA, Hoyt MJ, McCracken GH. The Role of Corticosteroid Therapy in Children With Pneumococcal Meningitis. *Am J Dis Child* [Internet]. 1991 Dec 1 [cited 2021 Aug 17];145(12):1374–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/515954>

149. Noska A, Kyrillos R, Hansen G, Hirigoyen D, Williams V. The role of antiviral therapy in immunocompromised patients with herpes simplex virus meningitis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Jan 15 [cited 2021 Aug 17];60(2):237–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25273082/>
150. Brouwer M, McIntyre P, de Gans J, Prasad K, Van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2010 Sep 8 [cited 2021 Aug 17];(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824838/>
151. McIntyre P, Berkey C, King S, Schaad U, Kilpi T, Kanra G, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* [Internet]. 1997 Sep 17 [cited 2021 Aug 17];278(11):925–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9302246/>
152. P G. Clinical practice. Prevention of meningococcal disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Oct 5 [cited 2021 Aug 17];355(14):1466–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17021322/>
153. Stephens D. Prevention of serogroup B meningococcal disease. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2012 [cited 2021 Aug 17];379(9816):592–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22260987/>
154. Prevention and Control of Meningococcal Disease </P><P>Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [Internet]. [cited 2021 Aug 17]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5407a1.htm>
155. Girgis N, Sultan Y, Frenck R, El-Gendy A, Farid Z, Mateczun A. Azithromycin compared with rifampin for eradication of nasopharyngeal colonization by *Neisseria meningitidis*. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 1998 Sep [cited 2021 Aug 17];17(9):816–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9779768/>
156. Villalobos T, Arango C, Kubilis P, Rathore M. Antibiotic prophylaxis after basilar skull fractures: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1998 [cited 2021 Aug 17];27(2):364–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK67328/>
157. Ratilal B, Costa J, Pappamikail L, Sampaio C. Antibiotic prophylaxis for preventing meningitis in patients with basilar skull fractures. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2015 Apr 28 [cited 2021 Aug 17];2015(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25918919/>
158. Toye B, Chan J, Kravcik S, Proulx N, Fre D. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. 2005;(March):291–8.
159. Chavanet P, Schaller C, Levy C, Flores-Cordero J, Arens M, Piroth L, et al. Performance of a

- predictive rule to distinguish bacterial and viral meningitis. *J Infect*. 2007 Apr 1;54(4):328–36.
160. Durand M, Calderwood S, Weber D, Miller SI, Southwick FS, Caviness VSJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Jan 7 [cited 2021 Jul 19];328(1):21–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8416268/>
 161. Tsao YT, Tsai YH, Liao WT, Shen CJ, Shen CF, Cheng CM. Differential Markers of Bacterial and Viral Infections in Children for Point-of-Care Testing. Vol. 26, *Trends in Molecular Medicine*. Elsevier Ltd; 2020. p. 1118–32.
 162. Kandil M, Khalil G, El-Attar E, Shehata G, Hassan S. Accuracy of heparin binding protein: as a new marker in prediction of acute bacterial meningitis. *Braz J Microbiol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Sep 25];49 Suppl 1(Suppl 1):213–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30166267/>
 163. Wei TT, Hu Z De, Qin BD, Ma N, Tang QQ, Wang LL, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin in bacterial meningitis versus nonbacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. 2016;95(11).
 164. Domingues RB, Fernandes GBP, Leite FBV de M, Senne C. Performance of lactate in discriminating bacterial meningitis from enteroviral meningitis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2019;61:11–3.
 165. Nazir M, Wani WA, Malik MA, Mir MR, Ashraf Y, Kawoosa K, et al. Cerebrospinal fluid lactate: a differential biomarker for bacterial and viral meningitis in children. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2018;94(1):88–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.03.007>
 166. Sanaei Dashti A, Alizadeh S, Karimi A, Khalifeh M, Shoja SA. Diagnostic value of lactate, procalcitonin, ferritin, serum-C-reactive protein, and other biomarkers in bacterial and viral meningitis. *Med (United States)*. 2017;96(35).
 167. Rotbart H. Viral meningitis. *Semin Neurol* [Internet]. 2000 [cited 2021 Aug 30];20(3):277–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11051293/>
 168. McMillan D, Lin C, Aronin S, Quagliarello V. Community-acquired bacterial meningitis in adults: categorization of causes and timing of death. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001 Oct 1 [cited 2021 Sep 23];33(7):969–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11528567/>
 169. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040845> [Internet]. 2009 Oct 8 [cited 2021 Sep 2];351(18):1849–59. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa040845>

170. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Adverse Clinical Outcome and Effect of Antibiotic Timing. *Ann Intern Med*. 1998;129:862–9.
171. Jaijakul S, Arias CA, Hossein M, Arduino RC, Wootton SH, Hasbun R. Toscana meningoencephalitis: a comparison to other viral central nervous system infections. *J Clin Virol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2021 Aug 30];55(3):204. Available from: [/pmc/articles/PMC3445752/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23445752/)
172. Van De Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma J, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Oct 28 [cited 2021 Aug 30];351(18):1849–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15509818/>
173. GÖKTAŞ P, ÖZYÜREK S, KARAGÜL E, ERSAN G. 160 menenjit olgusunun klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Haydarpaşa Numune Hastan Tıp Derg* [Internet]. 1995 [cited 2021 Aug 30];35(4):235–8. Available from: <https://app.trdizin.gov.tr/makale/TkRBNU9UTXo/160-menenjit-olgusunun-klinik-ozelliklerinin-degerlendirilmesi>
174. Morales-Casado MI, Julián-Jiménez A, Lobato-Casado P, Cámara-Marín B, Pérez-Matos JA, Martínez-Maroto T. Predictive factors of bacterial meningitis in the patients seen in emergency departments. *Enfermedades Infecc y Microbiol Clínica (English Ed)* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Sep 1];35(4):220–8. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-english-428-articulo-predictive-factors-bacterial-meningitis-in-S2529993X17300849>
175. Özer Balın Ş, Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi F, Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı E, Özer BALIN Ş, Sağmak Tartar A, Demirdağ K, et al. Analysis of Patients with Central Nervous System Infection at Our Clinic: Five-year Results. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2019;8:13.
176. Van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks, EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jan 5 [cited 2021 Sep 2];354(1):44–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16394301/>
177. Sigurdardóttir B, Björnsson O, Jónsdóttir K, Erlendsdóttir H, Gudmundsson S. Acute bacterial meningitis in adults. A 20-year overview. *Arch Intern Med* [Internet]. 1997 [cited 2021 Sep 2];157(4):886–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9046894/>
178. Kaplan S, Mason E, Barson W, Wald E, Arditi M, Tan T, et al. Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. *Pediatrics* [Internet]. 1998 Sep [cited 2021 Sep 2];102(3 Pt 1):538–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9738174/>

179. Scolea LJ La, Jr, Dryja D. Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1984 [cited 2021 Sep 2];19(2):187. Available from: [/pmc/articles/PMC271014/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3810047/)
180. Mancebo J, Domingo P, Blanch L, Coll P, Net A, Nolla J. Post-neurosurgical and spontaneous gram-negative bacillary meningitis in adults. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 1986 [cited 2021 Sep 2];18(6):533–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3810047/>
181. Unhanand M, Mustafa M, McCracken G, Nelson, JD. Gram-negative enteric bacillary meningitis: a twenty-one-year experience. *J Pediatr* [Internet]. 1993 [cited 2021 Sep 2];122(1):15–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8419603/>
182. Wu YD, Chen LH, Wu XJ, Shang SQ, Lou JT, Du LZ, et al. Gram stain-specific-probe-based real-time PCR for diagnosis and discrimination of bacterial neonatal sepsis. *J Clin Microbiol*. 2008 Aug;46(8):2613–9.
183. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Learing AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: Consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013 Oct 15;57(8):1114–28.
184. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. IDSA Guidelines for Management of Encephalitis The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. 2008 [cited 2021 Sep 6];303. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/47/3/303/313455>
185. Zakhour R, Aguilera E, Hasbun R, Wootton SH. Risk Classification for Enteroviral Infection in Children With Meningitis and Negative Gram Stain. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Sep 6];34(11):791–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27898578/>
186. Deutch S, Pedersen L, Pødenphant L, Olesen R, Schmidt M, Møller J, et al. Broad-range real time PCR and DNA sequencing for the diagnosis of bacterial meningitis. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2021 Sep 6];38(1):27–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16338835/>
187. Marques F, Rodrigues AJ, Sousa JC, Coppola G, Geschwind DH, Sousa N, et al. Lipocalin 2 is a choroid plexus acute-phase protein. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28(3):450–5.
188. Thanh TT, Casals-Pascual C, Ny NTH, Ngoc NM, Geskus R, Nhu LNT, et al. Value of lipocalin 2 as a potential biomarker for bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 14]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32659386/>
189. Fjaertoft G, Foucard T, Xu S, Venge P. Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections: a study of the kinetics. *Acta Paediatr* [Internet]. 2005

Jan 2 [cited 2021 Sep 24];94(6):661–6. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16188765/>

