



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ

KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

**MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONU ÖN TANISI İLE İZLENEN
HASTALARDAKİ ETKENLERİN DAĞILIMI VE BEYİN OMURİLİK SIVISI
MULTİPLEKS PCR PANELİNİN KLİNİK YARARLILIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Elif Özge Damar Mıdık

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ

KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

**MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONU ÖN TANISI İLE İZLENEN
HASTALARDAKİ ETKENLERİN DAĞILIMI VE BEYİN OMURİLİK SIVISI**

**MULTİPLEKS PCR PANELİNİN KLİNİK YARARLILIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Elif Özge Damar Mıdık

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşe Batırel

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık ve tez yazım sürecinde desteklerini her daim yanında hissettiğim, bilgi ve tecrübeleri ile yoluma ışık tutan, hekimlik adına kendisinden çok şey öğrendiğim, nezaketi, hoşgörüsü ve güzel enerjisi ile beni motive eden çok kıymetli tez danışmanım, klinik eğitim ve idari sorumlum değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Batırel'e;

Güler yüzleri ile çok değerli ve pratik bilgilerini cömertçe paylaşan, hasta yönetimi konusunda çok şey öğrendiğim ve asistanlık eğitimime katkıları çok büyük olan değerli hocalarım Doç. Dr. Elif Sargın Altunok ve Doç Dr Sibel Bolukçu'ya;

Tezime katkılarından dolayı Uzm. Dr. Serap Demir Tekol'a, beraber çalışma şansı bulduğum saygıdeğer uzmanlarıma ve asistanlık sürecimde çalışmaktan çok keyif aldığım ve güzel anılar biriktirdiğim asistan arkadaşlarım; Dr. Ezgi Körlü Dalgıç'a, Dr Nurullah Eser'e, Dr Berna Öztürk'e, Dr. Çağla Aydın Aslan'a, Dr Hilal Nihal Bingöl'e, Dr Mehmet Akdoğan, Dr. İrem Güngör'e, Dr. Ahmet Demirci'ye, Dr. Buse Sinem Öztürk'e, Dr Kübra Şirin'e ve Dr İrem Sülün'e ve tüm hemşire ve personellerimize;

Bugünlere gelmemde emekleri çok büyük olan canım annem Havva Damar ve her daim destekçim canım ablam Özlem Damar'a ve ağabeyim Özgür Damar'a, hayatıma girdiği andan itibaren her zaman yanımda olan sevgili eşim Selçuk Çağatay Mıdık'a ve varlığı ile kalbimi ısıtan canım evladım İlay Bilge'ye teşekkürlerimi sunuyorum.

Sevgisini hep kalbimde hissettiğim rahmetli babam İsmail DAMAR'ın anısına...

Elif Özge Damar Mıdık

Nisan 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.1. GİRİŞ.....	1
2.2 AMAÇ	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ-ANATOMİK ÖZELLİKLER	3
2.2 BEYİN OMURİLİK SIVISI.....	3
2.3 MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARININ PATOGENEZİ.....	5
2.3.1 Bakteriyel Menenjit Patogenezi	5
2.3.2 Viral Meningoensefalitlerin Patogenezi	7
2.4. ETİYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ	8
2.5 MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ	10
2.6 AKUT BAKTERİYEL MENENJİTLER	11
2.6.1 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	11
2.6.2 <i>Haemophilus influenzae</i>	12
2.6.3 <i>Neisseria meningitidis</i>	12
2.6.4 <i>Listeria monocytogenes</i>	13
2.6.5 <i>Streptococcus agalactia</i>	13
2.6.6 Stafilokoklar	14
2.6.7. Gram Negatif Enterik Basiller	14
2.7 ASEPTİK MENENJİTLER	14
2.8 KRONİK MENİNGOENSEFALİTLER	15
2.8.1 Merkezi Sinir Sistemi Tüberkülozu	15

2.8.2 Nörosifiliz	16
2.8.3 Nörobruselloz.....	16
2.9 ENSEFALİT VE MENİNGOENSEFALİTLER	16
2.9.1 Herpes Simpleks Virüs (HSV).....	17
2.9.2 Sitomegalovirüs (CMV).....	17
2.9.3 Varicella Zoster Virüs (VZV)	18
2.9.4 Batı Nil Virüsü (BNV)	18
2.10. EDİNSEL İMMUN YETMEZLİKLİ HASTALARDA MSS ENFEKSİYONLARI.....	19
2.10.1 <i>Cryptococcus neoformans</i>	19
2.10.2. <i>Toxoplasma gondii</i>	19
2.10.3. Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)	20
2.11. BEYİN APSESİ.....	20
2.12. TANI.....	21
2.12.1 Laboratuvar Tanı yöntemleri	21
2.12.2 Radyolojik Tanı Yöntemleri	22
2.13. Tedavi	22
3. GEREÇ YÖNTEM.....	23
3.1 HASTA SEÇİMİ.....	23
3.2 HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TANI	24
3.3. MULTİPLEKS POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU YÖNTEMİ	28
3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
4. BULGULAR.....	30
5.TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ	62
7. KAYNAKLAR.....	63
8. ÖZGEÇMİŞ	79
9.EKLER.....	80

KISALTMALAR

ABM: Akut Bakteriyel Menenjit

ART: Antiretroviral tedavi

BNV: Batı Nil Virüsü

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CD4⁺T: Yardımcı T hücreleri (Cluster of Differentiation 4+ T)

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CMV: Sitomegalovirüs

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBV: Epstein-Barr Virüs

EZN: Ehrlich Ziehl Neelsen

GBS: Grup B streptokoklar

HHV: Human Herpes Virüs

HIV: İnsan -İmmun Yetmezlik Virüsü (Human İmmunodeficiency Virus)

Hib: *Haemophilus influenzae tip b*

HSV: Herpes Simplex Virüs

HTLV: Human T Lymphotropic Virus

JC: John Cunningham

KBB: Kan beyin bariyeri

LP: Lomber ponksiyon

ME: Menenjit Ensefalit

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NMDA: N-metil D-aspartat

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PML: Progressif multifokal lökoensefalopati

TB: Tüberküloz

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory

VZV: Varicella-Zoster Virüs

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: MSS enfeksiyonu yapan mikroorganizmaların türüne göre sınıflandırılması 9

Tablo 2: MSS etkenlerinin yaş gruplarına göre sıklık sıralaması..... 10

Tablo 3: MSS enfeksiyonu olan hastaların tanılarının dağılımı 31

Tablo 4: Multipleks PCR ME paneli çalışılan ve çalışılmayan hastalardaki tanı gruplarının dağılımı 32

Tablo 5: Mevsimlere göre tanı gruplarının dağılımı.....	33
Tablo 6: Demografik verilerin, risk faktörlerinin ve sağkalım oranlarının MSS enfeksiyonu tanı gruplarına göre dağılımı.....	35
Tablo 7: Multipleks PCR ME paneli çalışılan ve çalışılmayan hastalarda demografik verilerin, risk faktörleri ve sağkalım oranlarının karşılaştırılması	38
Tablo 8: Başvuru anındaki semptomların ve fizik muayene bulgularının tanı gruplarına göre karşılaştırılması	40
Tablo 9: Başvuru anındaki semptomların ve fizik muayene bulgularının Multipleks PCR ME paneli çalışılan ve çalışılmayan hastalarda karşılaştırılması	41
Tablo 10: Tanı gruplarına göre bos bulguları, laboratuvar ve radyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi	43
Tablo 11: Multipleks PCR ME paneli çalışılan ve çalışılmayan gruplarda BOS bulguları, laboratuvar sonuçlarının ve radyolojik görüntülemelerinin değerlendirilmesi.....	45
Tablo 12: Multiplex PCR ME panelinin çalışmaya katılan tüm hastalarda klinik yararının değerlendirilmesi	48
Tablo 13: Multipleks PCR ME panelinin akut bakteriyel menenjit hastalarında klinik yararının değerlendirilmesi	50
Tablo 14: Multipleks PCR ME panelinin akut meningoensefalit hastalarında klinik yararının değerlendirilmesi	51
Tablo 15: Multipleks PCR ME panelinin kronik meningoensefalit hastalarında klinik yararının değerlendirilmesi	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

<i>Şekil 1: BOS sentez ve sirkülasyon alanları</i>	4
<i>Şekil 2: Akut Bakteriyel menenjitlerin patogenezi ve patofizyolojisi şeması</i>	7
<i>Şekil 3: M-PCR ME Paneli ile Streptococcus Pneumoniae pozitif sonuçlanan bir BOS örneğinin cihazda oluşturduğu sigmoidal amplifikasyon eğrisi</i>	29
<i>Şekil 4: Tanı grupları ve yüzdeleri</i>	31
<i>Şekil 5: Multipleks PCR ME panelinde saptanan etkenlerin dağılımı</i>	33
<i>Şekil 6: Hastaların immunosupresyon durumlarının incelenmesi</i>	37
<i>Şekil 7: MSS tanımlı hastaların takipleri sırasında görülen komplikasyonlar</i>	47

ÖZET

Amaç: Multipleks PCR Menejit/Ensefalit (ME) paneli son yıllarda kullanıma girmiştir ve Merkezi Sinir Sistemi (MSS) enfeksiyonu olan hastalarının hızlı tanısında ve yönetiminde önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir. Biz bu çalışmada hastanemizin Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde MSS enfeksiyonu tanısı ile takip ettiğimiz hastalardaki etkenlerin dağılımını, klinik özelliklerini, kullanılan ampirik ve hedefe yönelik tedavi süreçlerini değerlendirmeyi ve Multipleks PCR (M-PCR)'ın bu hastaların tedavilerinin yönetimine ve sağkalıma katkısını araştırmayı amaçladık.

Gereç yöntem: Hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde 01 Ocak 2012 – 01 Ocak 2024 tarihleri arasında yatırılarak tedavi edilen MSS enfeksiyonu tanılı hastalar dosya kayıtları ve hastane elektronik bilgi sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Hastalar klinik özelliklerine ve saptanan etkene göre “akut bakteriyel menenjit”, “akut meningoensefalit” ve “kronik meningoensefalit” olarak üç tanı grubuna ayrıldı. Tanı amaçlı Multipleks PCR ME paneli çalışılan ve çalışılmayan hastaların demografik özellikleri, kullanılan ampirik ve hedefe yönelik antimikrobiyal tedavi süreleri, hastanede kalış süresi ve mortalite oranları karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 150 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada Multipleks PCR ME paneli hastaların %62'sinde (n=94) çalışılmış ve etken saptanma oranı %51 (n=48) bulunmuştur. Sıklık sırasına göre; %13,8 (n=13) *Streptococcus pneumoniae*, %11,7 (n=11) Herpes simpleks virüs-1, %6,4 (n=6) *Listeria monocytogenes* en sık saptanan etkenler olarak gözlenmiştir.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde, M-PCR ME paneli çalışılan grupta medyan ampirik tedavi süresi beş günden (IQR 1-10) iki güne (IQR 1-5,75) kısalmıştır (p<0.001). Sefriakson kullanım süresinin ise 10 günden (IQR 5-14) beş güne (IQR 2-

10) kısaldığı görülmüştür ($p<0.001$). M-PCR ME paneli çalışılan grupta %69 oranında antimikrobiyal tedavi spektrumunun daraltılması (de-eskalasyon) kararı verilmiş ve bu oran M-PCR ME paneli çalışılmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). Akut bakteriyel menenjit tanı grubundaki hastalarda ise M-PCR ME paneli çalışılan grupta asiklovir kullanım süresinin 5,5 günden (IQR 3-10) bir güne (IQR 1-2,75) kısaldığı gözlenmiştir ($p<0,003$). M-PCR ME paneli çalışılan ve çalışılmayan gruplar arasında hastanede kalış süresi, toplam antimikrobiyal kullanım süresi, ve 14 ve 30 günlük mortalite oranları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız Multipleks PCR ME panelinin MSS enfeksiyonu tanı hastalarda gereksiz antimikrobiyal kullanımını azalttığını, böylelikle antimikrobiyal yönetim açısından olumlu katkı sağladığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Multipleks PCR, menenjit, ensefalit, Merkezi Sinir Sistemi enfeksiyonu, menenjit/ensefalit panel

ABSTRACT

Objective: Multiplex PCR Meningitis/Encephalitis (ME) panel has been used in recent years and is thought to have an important place in the rapid diagnosis and treatment of patients with Central Nervous System (CNS) infection. In this study, we aimed to evaluate the distribution of microorganisms, clinical characteristics, empirical and targeted treatment durations used in the patients we followed with a diagnosis of CNS infection in the Infectious Diseases Clinic of our hospital, and to investigate the contribution of Multiplex PCR (M-PCR) to the management and survival of these patients.

Materials and Methods: Patients diagnosed with CNS infection who were hospitalized and treated in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic

of our hospital between 01 January 2012 and 01 January 2024 were retrospectively examined through the patients' file records and the hospital electronic information system. The patients were divided into three diagnostic groups as “acute bacterial meningitis”, “acute meningoencephalitis”, and “chronic meningoencephalitis” according to their clinical characteristics and the detected microorganism. Demographic characteristics, duration of empiric and targeted antimicrobial treatment used, duration of hospital stay and mortality rates of patients who were and were not studied with a Multiplex PCR ME panel for diagnostic purposes were compared.

Results: In this study where a total of 150 patients were evaluated, Multiplex PCR ME panel was performed in 62% (n = 94) of the patients and the agent detection rate was found to be 51% (n = 48). In order of frequency; the most frequently detected agents were 13.8% (n=13) *Streptococcus pneumoniae*, 11.7% (n=11) Herpes simplex virus-1, 6.4% (n=6) *Listeria monocytogenes*.

In the M-PCR ME panel study group, the median empirical treatment duration decreased from 5 (IQR 1-10) days to 2 (IQR 1-5.75) days ($p < 0.001$). It was observed that the duration of ceftriaxone use decreased from 10 (IQR 5-14) days to five (IQR, 2-10) days ($p < 0.001$). In the group in which the M-PCR ME panel was performed, a decision to narrow antimicrobial therapy spectrum (de-escalation) was made in 69% of cases, and this rate was found to be significantly higher than in the group in which the M-PCR ME panel was not performed ($p = 0.0001$). In patients in the acute bacterial meningitis group, it was observed that the duration of acyclovir use was shortened from 5.5 (IQR, 3-10) days to one (IQR 1-2.75) day in the M-PCR ME panel study group ($p < 0.003$). No statistically significant difference was found between the group in which the M-PCR ME panel was performed and that in which the M-PCR ME panel was not performed, when the duration of hospital stay, total antimicrobial use, and 14- and 30-day mortality rates were compared.

Conclusion: Our study shows that the Multiplex PCR ME panel reduces unnecessary antimicrobial use, thus making a positive contribution to antimicrobial stewardship in patients diagnosed with CNS infection.

Keywords: Multiplex PCR, meningitis, encephalitis, Central Nervous System infection, meningitis/encephalitis panel



1. GİRİŞ ve AMAÇ

2.1. GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları farklı birçok klinik durumu içerir ve tüm dünyada önemli bir sağlık problemi oluşturur. Saatler içerisinde ilerleme potansiyeli ile yüksek mortaliteye, nörolojik sekel olasılığı nedeniyle yüksek morbiditeye sahiptir. Bu sebeple acil tanı ve tedavisi oldukça önemlidir (1). Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları klinik tablo olarak; menenjit, ensefalit, ensefalomyelit, beyin apsesi, subdural empiyem, nörit, şant enfeksiyonu gibi oldukça geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilmektedir (2). Bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitler gibi pek çok mikroorganizma MSS'de enfeksiyonlara sebep olabilir. Klinik olarak en sık karşımıza çıkan bulgular ateş, baş ağrısı, bilinç durumunda değişiklik, fokal nörolojik bulgulardır. Enfeksiyöz ajanın türüne göre hastalık akut, subakut ya da kronik seyir gösterebilmektedir. Menenjit/meningoensefalit yapan etkenlerin dağılımı; yaş, coğrafi bölge özellikleri, mevsimler, toplumun genetik yapısı ve sosyoekonomik koşullarına göre farklılık arzedebilir. Ülkemizde ise en sık görülen bakteriyel menenjit etkenleri *Streptococcus pneumoniae* ve *Neisseria meningitidis* (3) olarak bildirilirken, aseptik menenjit-ensefalit hastalarında en sık karşılaşılan etkenler arasında Herpes Simpleks Virüs 1 (HSV-1), Herpes Simpleks Virüs 2 (HSV-2), Varicella-Zoster Virüs (VZV) yer almaktadır (4).

Dünya sağlık örgütü (DSÖ), tüm dünya üzerindeki, her yaş grubundan bireyleri etkileyebileceğinden, hızlı tedavi edilmez ise kalıcı sekel ya da ölüm ile sonuçlanabileceğinden menenjitleri medikal acil durum olarak ilan etmiştir(5).

MSS enfeksiyonu tanısının koyulmasında lomber ponksiyon yolu ile alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) numunesinin incelenmesi; etkenin tür tayininin yapılması ve antibiyotik duyarlılığı çalışılması için elzemdir. Fakat etken izolasyonu klasik yöntemler ile her zaman mümkün olmayabilir. Son yıllarda kullanıma sunulmuş multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (polimerase chain reaction; PCR) testi ile

virüs, bakteri, mantar gibi çok sayıda etken az miktarda BOS ile tek seferde çalışılabilmektedir. Menenjit/ensefalit (ME) (Bioksen, Bio-Speedy® Menenjit/Ensefalit RT-qPCR MX-17 Panel,Türkiye) paneli beyin omurilik sıvısında 17 farklı patojeni (*Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, sitomegalovirüs (CMV), Enterovirüs, HSV-1, HSV-2, Human Herpes Virüs 6 (HHV-6), Human Herpes Virüs 7 (HHV-7), Human Herpes Virüs 8 (HHV-8), Human Parechovirüs, (VZV), ve *Cryptococcus neoformans/C. gattii* tek seferde, kısa sürede test etme tespit etme imkanı sağlamaktadır.

Multipleks PCR testleri; hızlı tanı koyması, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması ile MSS enfeksiyonu nedeni ile takip edilen hastalarında yönetiminde, oldukça kritik bir yere sahiptir (6).Etkeninin hızlı tanısı ve uygun tedavinin seçimi mortaliteyi ve kalıcı sekelleri azaltacağından oldukça önemlidir (7). M-PCR ME paneli hastalarda asiklovir kullanım oranını ve total antimikrobiyal kullanım süresini azaltmıştır (8,9).

1.2 AMAÇ

Biz bu çalışmada hastanemizin Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde menenjit /ensefalit ön tanısı ile takip ettiğimiz hastalarda en sık görülen bakteriyel, viral ve paraziter etkenleri saptamayı, hastaların immun ve klinik durumlarını, kullanılan ampirik tedaviyi, tedavi sonrası sağkalımı ve multipleks PCR'ın bu hastaların tedavilerinin yönetimindeki önemini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızın bir diğer amacı PCR yöntemi kullanılmasıyla saptanan etken türlerinin artması ve hızlı tanı konulması sayesinde etkene uygun tedavinin erken başlatılmasının, gereksiz antiyotik kullanımı ve sağkalım üzerine olan etkisini değerlendirmektir

2. GENEL BİLGİLER

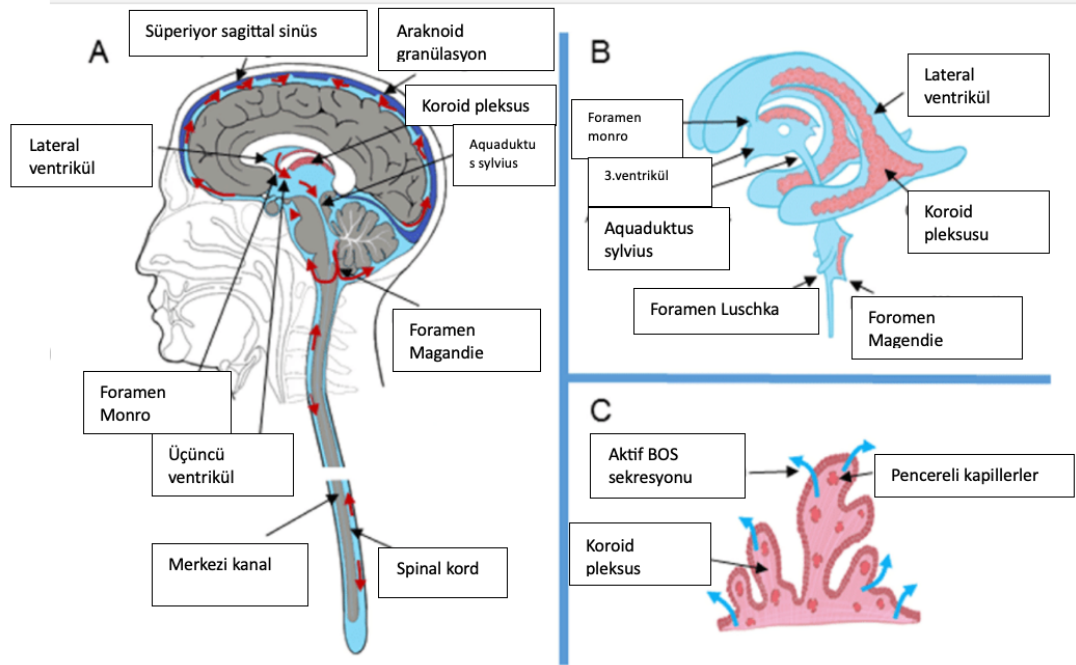
2.1 MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ-ANATOMİK ÖZELLİKLER

Merkezi sinir sisteminin anatomisinde kafatası, skalp ve meninksler dışarıdan gelecek enfeksiyon etkenlerine karşı koruyucu iken kan beyin bariyeri kan dolaşımından gelecek patojenlere karşı beyni koruyucu fonksiyondadır. MSS'ni oluşturan beyin ve medulla spinalis meninksler ile sarılır. Dıştan içe doğru dura, araknoid ve pia mater bulunur. Görece daha sert yapıda olan duramater'e "pakimeninks", araknoid ve piamater'e ise "leptomeninks" denilmektedir. Menenjit yapan etkene göre etkilenen kısımlarda farklılık görülebilir. Dura mater kafatasındaki periosta yapışık halde bulunur. Araknoid mater beyni ve medulla spinalisi daha gevşek sarmalamış iken, pia mater en içteki yapı olup sıkıca sarmaladığı medulla spinalis üzerinden kraniyel ve spinal sinirlere uzanım gösterir (2,10).

BOS, pia ve araknoid arasında bulunan subaraknoid aralık denen mesafede bir sirkülasyon halindedir. Normalde kapalı olan subaraknoid sistem travmalar sonrası bütünlüğünü kaybedip tekrarlayan menenjitlere sebebiyet verebilir.

2.2 BEYİN OMURİLİK SIVISI

Subaraknoid boşlukta bulunan BOS; üçüncü, dördüncü ve lateral ventriküllerde bulunan koroid pleksus tarafından üretilir. BOS lateral ventrikülden Monroe deliği yoluyla üçüncü ventriküle dökülür. Buradan Sylvius kanalı aracılığıyla dördüncü ventriküle, Magendie ve Luschka kanalı yoluyla da subaraknoid aralık ve omurilik kanalına dökülür. BOS, subaraknoid villuslar tarafından reabsorbe edilir ve subdural venöz sinüslerde toplanır (11,12).



Şekil 1: BOS sentez ve sirkülasyon alanları (12 numaralı kaynaktan alınmıştır)

(A) Mavi bölgeler BOS'u temsil ederken kırmızı ok ile gösterilen yerler BOS sirkülasyon yönünü temsil etmektedir (B) beyin ventriküllerinin şematize edildiği resimde pembe bölgeler koroid pleksus, mavi bölgeler ise BOS'un bulunduğu alanlardır. (C) Koroid pleksus yapısı.

Kan-beyin bariyeri; MSS kapillerlerinin endotelial hücrelerindeki "tight-junciton"lardan meydana gelir ve astrosit tabaka tarafından desteklenir. Kan-beyin bariyerine geçiş molekülün yağda çözünürlüğü arttıkça kolaylaşır. Büyük, hidrofilik yapıda ve proteinlere yüksek oranda bağlanan moleküllerin geçişi zordur. Bu mekanizma ile beyin hücrelerinin fonksiyonu için gerekli moleküller (glukoz, O₂, hormonlar) diffuzyon ile bariyeri aşabilir. İlaçların, toksinlerin ve bakterilerin bariyeri aşması zordur. Fakat enflamasyon geliştiğinde bariyerin geçirgenliği artar ve lökosit, immunglobulin, kompleman üyelerinin BOS'a geçişi daha kolay olur (13).

2.3 MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARININ PATOGENEZİ

2.3.1 Bakteriyel Menenjit Patogenezi

Akut bakteriyel menenjitler (ABM) ciddi bir global sağlık sorunun oluşturmaktadır. *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae tip b* (Hib) çocuklarda ve yetişkinlerde en sık görülen bakteriyel menenjit etkenlerindendir (14) *N. meningitidis* ise oldukça bulaşıcı ve toplu yaşanan yerlerde (yatakhane, kışla gibi) salgınlara yol açabilmektedir Grup B Streptokok (GBS), *Escherichia coli* K1, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactia* diğer bakteriyel etkenlerdendir.

Akut bakteriyel menenjitlerde patogenezi, karmaşık bir konakçı-patojen ilişkisine dayanmaktadır. Bazı mikroorganizmalarda daha spesifik patojenite mekanizmaları bulunurken bazılarında ortak mekanizmalar görülür. Birçok ABM etkeni cilt ve mukozalarda kolonize olur. Konakçının hücresel bariyerlerine penetre olarak lokal, ardında sistemik yayılım gerçekleşir. Kan dolaşımı yoluyla ya da komşuluk yoluyla gelen patojen nihayetinde MSS invazyonu, meninkslerde inflamasyon, kan-beyin bariyerinde artmış geçirgenlik, BOS'ta artmış pleositoz ve nihayetinde nöronal dokuya patojenin invazyonu ile klinik tabloların gelişmesine sebebiyet verir(15,16). Bu bakteriyel invazyon apoptotik yolla nöronal hasar, serebral ödem ve iskemi oluşturur ve bu durum artmış intrakraniyel basınçla sonuçlanır (17).

Mukozal kolonizasyon ve sistemik invazyon; Çoğu bakteriyel menenjit vakasının başlangıcı nazofaringeal kolonizasyon yoluyla konakçının yeni bir organizma edinmesiyle başlar. Fimbria veya pili yoluyla mukozadaki spesifik hücre reseptörlerine tutunurlar. Bakterilerdeki polisakkarit kapsül ve konağın salgısal IgA'sında ki defektler mukozal kolonizasyonu kolaylaştırır (18).

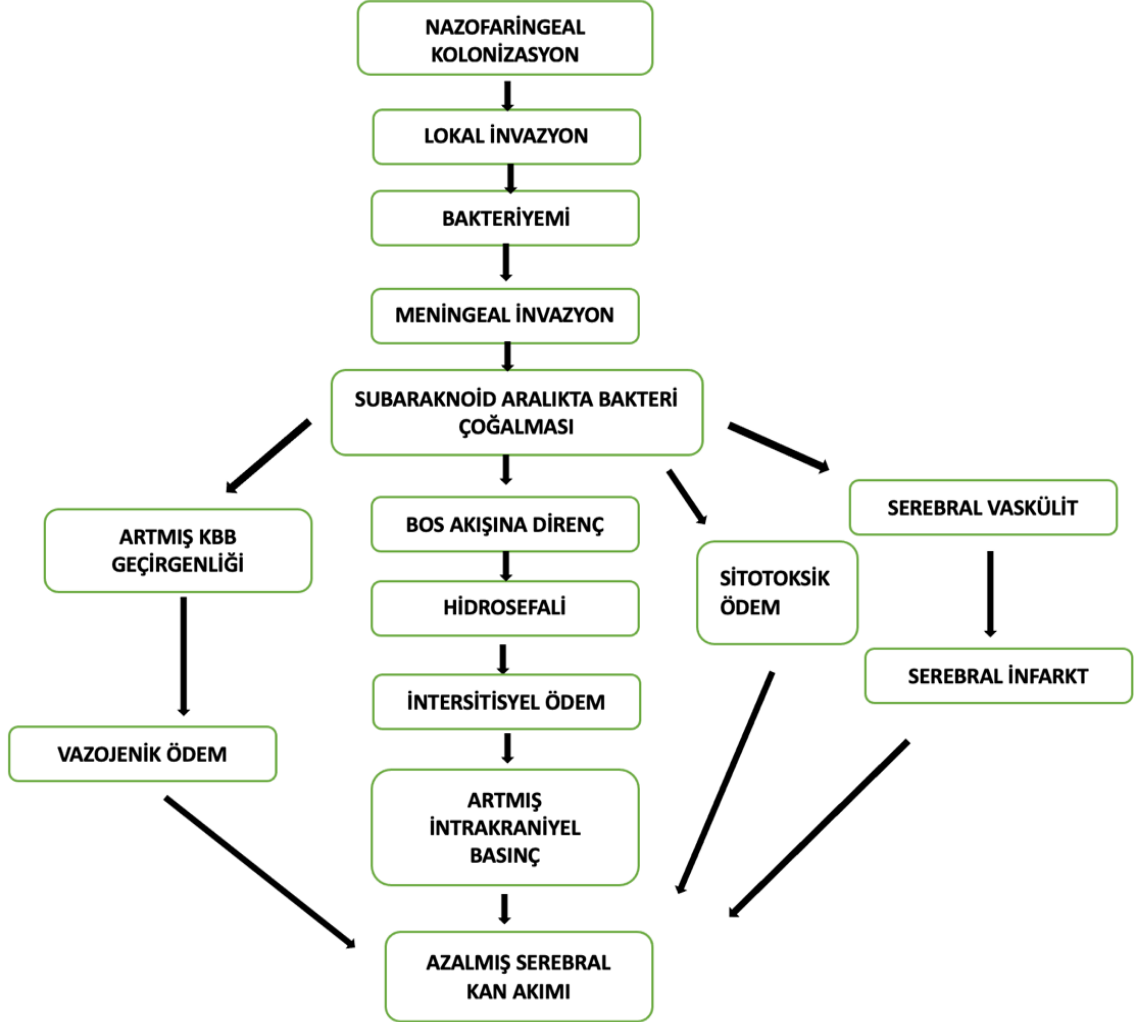
Bakteriyemi: Mukozal bariyer aşıldığında, bakteriler kan dolaşımına erişim kazanır ve daha sonra kan dolaşımında kalmak ve MSS'yi istila etmek için konak

savunma mekanizmalarından kompleman sistemini aşmak zorundadır. Özellikle bu kaskadın oluşumunda defektin olduğu hastalarda (splenektomili, orak hücreli anemisi olanlar vs) kapsüllü bakterilerin konakçı savunmasından kaçıp bakteriyemi yapması kolaylaşmış olur.

Meningeal invazyon: Patojen mikroorganizmalar kan beyin bariyerini geçiş için tran-selüler, para-selüler ya da makrofaj aracılı (truva atı) yolu kullanabilirler (19). Truva atı yolunu kullanan önemli patojenlerden *Mycobacterium tuberculosis* ve *Listeria monocytogenes*, makrofajların fagozomları içinde canlılığını koruyarak MSS'ye geçer (20).

Subaraknoid alanda yaşam: Normal şartlarda BOS'ta kompleman üyeleri, immunglobulinler ve polimorfonükleer lökositler bulunmaz. Bu sebeple patojen BOS'a geçtikten sonra çok hızlı çoğalır ve çok sayıda sitokin salınımı gerçekleşir. Bu sitokinlerden bazıları interlökinler (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-16), prostaglandinler (PGE2, prostasiklin), tümör nekrozis faktör- α kompleman bileşenleridir (21).

Sonuç olarak BOS'ta inflamatuvar yanıtı bağlı olarak gelişen lökosit invazyonu ve kan beyin bariyeri (KBB)'nde geçirgenlik artışı, intersitisyel ödem ve artmış intrakraniyel basınca sebebiyet verir. Azalmış kan akımı ve inflamasyonla gelişen sitokin salınımları ile nöronal hasar meydana gelir.



Şekil 2: Akut Bakteriyel menenjitlerin patogenezi ve patofizyolojisi şeması

(21 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

2.3.2 Viral Meningoensefalitlerin Patogenezi

Nörotropik virüslerin viral menenjit, ensefalit ya da meningoensefalit klinik tablolarına yol açabilmesi için kullandığı mekanizmalar etkeninin türüne göre değişmektedir. Human İmmunodeficiency Virus (HIV), John Cuningham (JC) gibi virüsler enfekte monositlerin KBB'ni aşması (truva atı yolu) ile MSS'ye ulaşır iken Human T Lymphotropic Virus (HTLV), Batı Nil Virüsü (BNV), Epstein-Barr virüs

(EBV) beyin mikrovasküler endotelial hücrelerini enfekte ederek ulaşır. Kuduz virüsü periferik sinirlerde retrograd transnöronal taşınma ile HSV-1 ise olfaktor ya da trigeminal sinirden aksonal transport ile MSS'ye ulaşır (22). SARS-CoV-2 (ağır akut solunum yolu sendromu-koronavirüs-2) virüsü ise olfaktor sinir yolu ile beyin işlevsel bölgelerinde medulla oblongata, hipokampus, talamusa yayılır (23)Yakın zamanda yapılan çalışmalar beyin meningeal lenfatik damarların doğrudan servikal lenf düğümlerine bir drenaj yolu görevi gördüğünü göstermiştir. Japon Ensefaliti, VZV bu yolak ile MSS'ye ulaşabilmektedir (22). Nörotropik virüsün MSS'ye ulaşması sonrası mikroglialar, astrositler ve dendritik hücreler tarafında doğal bağışık yanıt indüklenir. CD8+ T hücresinden türetilen interferon γ intrakranial viral enfeksiyonun kısıtlanması ve virüslerin enfekte nöronlardan temizlenmesinde önemli rol oynar (24)

2.4. ETİYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

Çok sayıda bakteri, virüs, parazit, mantar MSS enfeksiyonuna sebebiyet verebilir. Etkenler epidemiyolojik farklılık gösterebildiği gibi konağın yaşı ve immün durumuna göre görülebilecek etkenler de farklılık gösterebilmektedir. DSÖ yılda 170.000 ölümün menenjitte bağlı görüldüğünü ve tedavisiz kalan vakalarda mortalitenin %50'lere yakın olabileceğini bildirmektedir (25).

ABD'de 1986 öncesi en sık saptanan bakteriyel menenjit etkenleri *H. influenzae*, *N. meningitidis*, ve *S. pneumoniae* olarak belirtilmiştir(26). *H. influenzae* tip b aşısının kullanıma girmesiyle Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'nin 22 ülkeyi içeren geniş kapsamlı yaptığı çalışmalarda *H. İnfluenzae* tip b'ye bağlı menenjit oranları azalmış ve ABM epidemiyolojisi ciddi oranda değişmiştir(27). 2000'li yıllarda hepatavalan pnömokok aşısının kullanıma girmesiyle yine özellikle çocukluk çağı pnömokok menenjitlerinde ciddi azalma görülmüştür (28). Ülkemizde ise pnömokok aşılama sırasında önceki dönemde çocukluk çağı menenjitlerinde en sık saptanan etkenler *Neisseria meningitidis* (%56.8), *Streptococcus pneumoniae* (%22.5) ve *Hib* (%20.5) olarak tespit edilmiştir iken aşılama sonrası dönemde *Streptococcus pneumoniae* ve *Hib*'e bağlı menenjitlerde ciddi azalma görülmüştür (29). Türkiye'de

tüm yaş gruplarının içeren MSS enfeksiyonu yapan viral etyolojiler araştırıldığında ise saptanan en sık saptanan etkenler sırasıyla enterovirüs ve HSV bulunmuştur (30). HSV-1, dünya çapında sporadik ve mevsimsel olmayan bir şekilde ortaya çıkan ölümcül ensefalitin en yaygın nedenidir (31).

Epidemik ensefalitlerin sorumlusu olarak arbovirüsler görülmektedir. Enfeksiyon dışı ensefalit nedenleri arasında ilaçlar, toksinler, maligniteler ve otoimmün ensefalitler bulunur. MSS enfeksiyonuna yol açabilecek etken mikroorganizmalar Tablo 1 ve 2’de özetlenmiştir (32).

Tablo 1: MSS enfeksiyonu yapan mikroorganizmaların türüne göre sınıflandırılması (32 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

BAKTERİ	VİRÜS	MANTAR	PARAZİT
<i>Neisseria meningitidis</i>	Herpes simpleks virüs	<i>Cryptococcus</i>	<i>Acanthamoeba</i> spp.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Enterovirüsler	<i>neoformans</i>	<i>Sappinia diploidea</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> tip b	Human herpes virüs 6	<i>Candida</i> spp.	<i>Naegleria fowleri</i>
<i>Escherichia coli</i>	HIV	<i>Aspergillus</i> spp.	<i>Microsporidia</i> spp.
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Dengue virüs	<i>Histoplasma</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	İnfluenza virüs	<i>capsulatum</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Epstein-Barr virüs	<i>Coccidioides immitis</i>	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	JC polyomavirüs		
Gram negatif basiller	Parvovirüs B19		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Kuduz virüsü		
<i>Treponema pallidum</i>	Kızamık virüsü		
<i>Brucella</i> spp.	Kabakulak virüsü		
<i>Nocardia</i> spp.	Varicella zoster virüs		
<i>Cutibacterium acnes</i>	Batı Nil virüsü		
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	Sitomegalovirüs		
	Adenovirüs		
	Lenfositik		
	koryomenenjit virüsü		

Tablo 2: MSS etkenlerinin yaş gruplarına göre sıklık sıralaması

Yaş grubu				
	Yenidoğan-2 ay	2ay-geçerli erişkin	Erişkin	60 yaş üstü
Etkenler	<i>S.agalactiae</i>	<i>N.meningitidis</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>S.pneumoniae</i>
	<i>E.coli</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>N.meningitidis</i>	<i>L.monocytogenes</i>
	<i>L.monocytogenes</i>	<i>H.influenzae</i>	<i>H.influenzae</i> (tip b dışı)	Gram negatif basiller
	<i>N.meningitidis</i>	tip b		
	Herpes simpleks virüs	Virüsler (özellikle enterovirüsler)	Virüsler	
	<i>Candida spp.</i>			

(32 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

2.5 MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

MSS enfeksiyonlarında klinik bulgular etkenin akut ya da kronik enfeksiyon yapma özelliğine göre veya etkilenen bölgeye göre (menenjit, ensefalit, meningoensefalit, beyin apsesi) göre değişebilmektedir.

Akut bakteriyel menenjitlerde ateş, baş ağrısı, bilinç değişikliği ve meningeal irritasyon bulguları vardır. Baş ağrısına bulantı kusma eşlik edebilir. Meningokokal hastalıkta disseminasyona bağlı peteşi, purpura görülebilir.

Aseptik menenjitlerin görüntüsü ise ABM'den ayırdedilemeyebilir. Akut başlangıçlı ateş, baş ağrısı, bulantı-kusma, fotofobi görülebilir. Özellikle enteroviral menenjitlerde fotofobi belirgindir (33). Klinik bakteriyel menenjitlere göre daha ılımlı ve kendini sınırlar niteliktedir. Ensefalitlerde mental durum değişiklikleri ile birlikte tutulan bölgeye göre nörolojik özellikler görülmesi beklenmektedir. Kronik

meningoensefalitlerde yavaş gelişen baş ağrısı ile birlikte etkilenen kraniyel sinire göre nörolojik defisitler ve ilerleyici mental durum değişiklikleri görülür (34)

2.6 AKUT BAKTERİYEL MENENJİTLER

Bakteriyel menenjit, pia ve aracnoid zar ile subaraknoid aralıkta bulunan BOS'un bakteriler ile enfekte olmasıyla gelişen ve saatler içinde ilerleyici klinik bulgular sergileyen bir hastalıktır. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria meningitidis*, sıklık görülen etkenleridir. Diğer etkenler ise; *L.monocytogenes*, *S.epidermidis*, B grubu streptokoklar, *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *E.coli* ve diğer bakterilerdir. Yüksek ateş, ense sertliği ve bilinç değişikliği klasik menenjit triadıdır (35).

2.6.1 *Streptococcus pneumoniae*

Pnömonokoklar Gram pozitif, sferik şekilli, alfa hemolitik diplokoklardır. Yüzden fazla serotipi bulunmaktadır. İnsanlarda invaziv pnömokokal hastalıktan sorumlu serotipleri 1, 3, 6, 7, 14 ve 23 suşlarıdır. Respiratuvar sistemde kolonize olabilirler. Erişkinde en sık görülen bakteriyel menenjit etkenlerindendir. Konjuge pnömokok aşısı sonrası çocukluk çağındaki nazofaringeal kolonizasyonu azalttığı ve dolayısı ile menenjit sayılarının azaldığı gözlenmiştir (36). Pnömonokok menenjiti MSS'ye yakın enfektif odaklardan (sinüzit, mastoidit, akut otitis media) komşuluk yolu ile gerçekleşebilir. Olguların yaklaşık üçte birinde otojenik odak tespit edilmiştir(16). Kafa tabanı kırığı ya da rinoresi olan hastalarda meydana gelen menenjitlerden sıklıkla pnömokoklar sorumludur. Pnömonokok menenjiti için konağa bağlı risk faktörleri; splenektomi, orak hücreli anemi, aspleni, kronik alkolizm, hipogamaglobulinemi, malnutrisyon, Diyabetes Mellitus (DM) olarak gösterilebilir (37). Tekrarlayan menenjit ile gelen hastada immun yetmezlikler ya da BOS kaçağı araştırılmalıdır.

Pnömonokokal menenjit tedavisinde antibiyoterapiden önce veya ilk dozla birlikte dexametazon uygulanmasının mortaliteyi ve sekelleri azalttığı gösterilmiştir (38).

2.6.2 *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae, Gram negatif, oksidaz pozitif, küçük kokobasillerdir. Altı tipi bulunmakla birlikte *Haemophilus influenzae* tip b en virulan tipidir. Pnömonoklarda olduğu gibi nazofaringeal taşıyıcılık görülebilir. Hib aşılması sonrası çocuklardaki sıklığı ciddi oranda azalmış ve bakteriyel menenjitlerin epidemiyoloji aşılama sonrası değişmiştir (29).

Damlacık yolu ile insandan insana bulaşır. Hib menenjiti için predispozan faktörler sinüzit, otit, kafa travması ve nörosirurjikal cerrahi olarak gösterilmiştir. Pnömonokok menenjiti ile karşılaştırıldığında daha iyi prognoza sahiptir. Özellikle çocuklarda hib menenjiti sonrası sekel olarak en sık işitme kaybı gözlenmiştir(39,40). Aspleni ya da splenektomi, humoral immunité bozukluğu, kompleman eksiklikleri, immunsupresif tedaviler risk faktörlerindedir (41).

2.6.3 *Neisseria meningitidis*

Meningokoklar Gram negatif, katalaz ve oksidaz pozitif diplokoklardır. Yaklaşık %10 oranında nazal taşıyıcılık görülebilir. Nazal kolonizasyon, sonrasında gelişen bakteriyemi ve KBB'nin aşılması ile hastalık oluşturular. Farklı polisakkarit kapsülü olan 12 serotipi bulunur. A, B, C, W, X, ve Y serotipleri en sık meningokokal hastalık yapan serotipleridir. W serotipi Suudi Arabistan'da görülür ve Hac seyahati ile ilişkili enfeksiyondan sorumludur.

Pnömonoktan sonra en sık ikinci bakteriyel menenjit etkenidir. Meningokoksemi yaparak cilt döküntülerine ve sepsise sebebiyet verebilir ve mortalitesi yaklaşık %13'lerdedir. Damlacık yoluyla bulaşır ve aile içinde, askeri birliklerde, yatakhanelerde salgınlara sebebiyet verebilir(42,43).

Humoral immü yetmezliği ve kompleman sisteminde defekti olanlarda artmış hastalık riski vardır. Son zamanlarda kullanımı artan, kompleman C5 inhibisyonu

yapan monoklonal antikor olan eculuzimab'ın invaziv meningokokal hastalık gelişmesi açısından riski 2.000 kat arttırdığı gösterilmiştir (44).

2.6.4 *Listeria monocytogenes*

Gram pozitif, fakültatif hücre içi basillerdir. *Listeria*; hücresel bağışıklığı bozulmuş kişilerde, yenidoğan, yaşlılar, hamileler ve immunsuprese kişilerde ciddi hastalıkları sebep veririr. Bunun yanında sağlıklı erişkinlerde de menenjitte sebebiyet verdiği gösterilmiştir. Doğada yaygın olarak bulunur ve bulaş kontamine yiyeceklerin (süt, peynir, etler) tüketilmesi ile oluşur. Toplumda %1-10 arasında intestinal taşıyıcılıkta görülebilmektedir. Soğukta canlılığının sürdürebildiği kontamine gıdalar buzdolabında saklansa bile hastalık sebebidir. Menenjit, beyin apsesi, rombensefalit ve beyin apsesi klinik formlarında görülebilir. Menenjitte sıklıkla beyin parankimi de tutulmuştur. Mortalite %15-20'lerdedir (28,45).

Monoklonal antikorlardan alemtuzumab kullan hastalar *Listeria menenjit*i açısından risk altındadır (46).

2.6.5 *Streptococcus agalactia*

Streptococcus agalactia Lancefield sınıflamasına göre Grup B *Streptococcus* (GBS) olarak adlandırılır. Kadınların vajen florasında ve gastrointestinal sistemde kolonize olabilirler. GBS kolonize anneden doğan yenidoğanlarda meydana gelen *Streptococcus agalactia* menenjitinde sekel oranları %32-44'lerde bulunmuştur (47,48).

Yetişkin yaş grubundaki invaziv GBS enfeksiyonu gelişenler de ise Diabetes Mellitus ve obezite eşlik eden ko-morbid durumlar olarak bildirilmiştir. İnvaziv enfeksiyonların yalnızca %4'ünde menenjit görülürken mortalite %27 olarak bildirilmiştir (49,50).

2.6.6 Stafilokoklar

Stafilokoklar cilt florası üyeleridir ve sıklıkla intrakraniyel cerrahi girişim ya da kafa travması sonrasında menenjit etkeni olarak karşımıza çıkarlar. Toplum kökenli *S. aureus* menenjitinde DM, alkolizm, damar içi ilaç kullanma, kronik böbrek hastalığı risk faktörü olarak görülmüş olup, eşlik eden endokardit ve osteomyelit gibi bir odak daha bulunur. Mortalitesi %35'lerde olup oldukça yüksektir (51). Şant enfeksiyonlarında *S. epidermidis* ve *Staphylococcus aureus* önemli etkenlerdendir (52).

2.6.7. Gram Negatif Enterik Basiller

Gram negatif bakterilerden; *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia marcescens*, *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* ABM etkeni olarak karşımıza çıkabilmektedir. Gram negatif etkenlerin sebebiyet verdiği menenjitlerde travmatik beyin hasarı, beyin cerrahisi girişimi, malignite, immunsupresif tedavi, kronik alkolizm ve DM risk faktörleri olarak gösterilmiştir. *E. coli* toplum kökenli menenjitlerin yalnızca %1'ini oluştururken, neonatal ve postop menenjitlerde sıklığı daha fazladır (21,53).

2.7 ASEPTİK MENENJİTLER

Aseptik menenjit; BOS kültürlerinde bakteriyel etken saptanmadığı meninkslerin inflamasyonuna verilen genel isimdir. Enfeksiyöz ya da non-enfeksiyöz olabilir. İnfeksiyöz sebeplerden en sık görülen enterovirüsler ve HSV-2'dir (54). Enterovirüsler; Poliovirüs, Coxsackie A ve B, Echovirüs olmak üzere dört gruptan oluşurlar. Yaz ve sonbahar aylarında daha sık görülürler. Hastalar; sıklıkla ani başlangıçlı ateş, baş ağrısı, meningeal irritasyon bulguları ile başvururlar. Fotofobi, bulantı-kusma, halsizlik, ishal ve döküntü eşlik edebilir. Beyin parankimi tutulumu sıklıkla görülmez (55,56).

Aşılama sonrasında Polio ve Kabakulak virüsüne bağlı aseptik menenjit oranlarında azalma görülmüştür (56). Etiyoljiden sorumlu olabilecek diğer etkenler; BNV, VZV, HIV, adenovirüs ve lenfositik koriyomenejitlerdir (57,58).

2.8 KRONİK MENİNGOENSEFALİTLER

MSS inflamasyonuna bağlı klinik bulguların 4 haftadan daha uzun devam etmesi durumunda gelişen klinik tablo kronik meningoensefalitler olarak adlandırılır. Meninksler ya da MSS'nin diğer anatomik bölgeleri tek başına tutulabileceği gibi çoğu olguda beyin parankimi de kronik süreçte enfeksiyona dahil olabileceğinden tablonun net olarak menenjit ya da ensefalit olarak ayırımı güçtür. Kronik sebepler arasında tüberküloz, sifiliz, brusella ve mantar enfeksiyonları yer alır. Bulgular daha siliktir, artmış kafa içi basıncına bağlı nörolojik defisitler ve kraniyel sinir tutulumları görülebilir (59,60).

2.8.1 Merkezi Sinir Sistemi Tüberkülozu

Mycobacterium tuberculosis 'e bağlı MSS enfeksiyonları extra-pulomer tüberküloz (TB) olgularının %10'unu oluşturur ve tüm tüberküloz vakalarının %1 kadarında MSS tutulumu görülür. Genellikle TB menenjiti olarak görülsede nadiren, ensefalit, beyin parankiminde tüberküloz ya da apse gelişebilir. Patogeneizde primer enfeksiyon sırasında oluşan tüberküloz odaklarının yıllar içinde risk faktörlerinin katkısı ile beyin, meninksler, spinal kordda aktive olması suçlanmaktadır(61). Menenjit gelişen olgularda yaş (çocuklar>yetişkinler), HIV enfeksiyonu, malnutrisyon, alkolizm, malignite ve immunsupresif ilaç kullanımı risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (62). Mortalitesi %27'lerdedir (63). Halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık, baş ağrısı gibi nonspesifik semptomlar görülebildiği gibi ense sertliği, bilinç bulanıklığı ve nörolojik defisitler ile de hastalık prezente olabilir. Hastaların anamnezinde yalnızca %10'unda TB öyküsüne ulaşılırken olguların yaklaşık üçte birinde pulmoner tüberküloz eşlik edebilir(63). Hastaların %20-30'unda kraniyel sinir tutulum görülürken en sık 6. kraniyel sinir tutulur (64).

2.8.2 Nörosifiliz

Sifiliz etkeni olan *Treponema pallidum* primer enfeksiyon sırasında spiroketemi yaparak tüm doku ve organlara yayılır. Nörosifiliz ise hastalığın primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere tüm evrelerinde görülebilir. 5 farklı klinik formu bulunmaktadır. Asemptomatik, meningeal, meningovasküler, genel parazi ve tabes dorsalis. Genel parazi ve tabes dorsalis parankim tutulumun da olduğu geç dönem enfeksiyonda görülür. Penisilin kullanımı ile geç dönem nörosifiliz olgularında azalma görülmüştür. Nörosifiliz tanısı iyi klinik değerlendirmeler ile konulamamış hastalarda sadece sifiliz için verilen kısa süreli tedaviler parsiyel iyileşme ile sonuçlanabilir (65). Tanıda BOS VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) sonucu yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. HIV ile yaşayan bireylerde sifiliz en sık görülen koenfeksiyon olmakla birlikte nörosifiliz tanısının atlanmaması önem arz etmektedir (66,67).

2.8.3 Nörobruselloz

Brucella Gram negatif hücre içi bakteri olup *Brucella abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, and *B. canis* insanda hastalık yapan suşlarıdır. İnsanlara en yaygın bulaş yolu pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi ve enfekte hayvanın çıktıları ile temasdır. Akut bruselloz vakalarında ateş, yaygın kas ve eklem ağrısı, gece terlemesi, retiküloendotelyal tutulumuna bağlı hepatosplenomegali görülür. Nörobruselloz gelişme riski nadirdir ve nörobruselloz tanısı semptomaların başlangıcında yaklaşık 2-12 ay sonra konulur (68).

Nörolojik tutulum olarak menenjit, meningoensefalit, ensefalit, kranyal nöropatiler, intrakraniyal hipertansiyon, sinüs trombozu, radikülit, periferik nöropati, miyelit yapabilir. Depresyon ve psikiyatrik bozukluklara sebebiyet verebilir (69,70).

2.9 ENSEFALİT VE MENİNGOENSEFALİTLER

Ensefalit; nörolojik disfonksiyonlarla birlikte gelişen beyin parankiminin inflamasyonudur. Enfeksiyöz, postenfeksiyöz ve non-infektif olarak gruplandırılabilir (71). Son yıllarda non-enfektif ensefalitlerde N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörü

antikoru ile ilişkili ensefalit tanıları artmaktadır. Klinik bulgu olarak ateş, bilinç bozukluğu, davranış değişikliği, fokal nörolojik defisitler ve nöbet görülebilir (72,73).

2.9.1 Herpes Simpleks Virüs (HSV)

Herpes simpleks virüs ensefaliti vakaların çoğunluğu HSV-1'e bağlı görülürken vakaların yalnızca %10'u HSV-2'ye bağlı gelişir. HSV-1 viral menenjit ile ilişkili iken HSV-2 sıklıkla viral menenjit kliniğinde başvurur ve hastalarda genital herpes öyküsü bulunur(74)Herpes ensefalitinde tedavi edilen olgularda mortalite %15'lerde iken tedavisiz olgularda %70'e kadar ulaşır (74,75) HSV-2 menenjiti geçiren bazı olgularda Mollaret menenjiti denilen rekürren aseptik menenjit tablosu gelişebilir. HSV-1 ensefaliti geçiren olgulara virüsün otoimmün bir ensefalit türü olan Anti-N-metil-D-aspartat (NDMA) reseptör ensefaliti gelişimini tetikleyebileceği gösterilmiştir (76,77).

Herpes ensefalitinde hastalar sıklıkla 24 saatten daha kısa sürede gelişen mental durum değişikliği, ateş, baş ağrısı, nöbet ve fokal nörolojik bulgular nedeni ile hastaneye başvurular. Kognitif, davranışsal ve kişilik değişiklikleri görülebilir. Üriner ve fekal inkontinans, dermatom uyumlu döküntüler, Guillain-Barré sendromu eşlik edebilir (78).

2.9.2 Sitomegalovirüs (CMV)

CMV ensefaliti vakaların çoğunluğunu CD4+ T lenfosit sayısı düşük HIV enfeksiyonlu hastalar oluşturur. Organ nakli ve diğer immunsupresyon yapan durumlar hastalık gelişimi için risk faktörü iken nadirde olsa immunkompetan hastalarda görüldüğü bildirilmiştir. Nörolojik olarak CMV enfeksiyonu ensefalit, ventrikülit, miyelit, retinit ve periferik nöropatilerden sorumludur. Letarji, konfüzyon, koma, kraniyel sinir paralizileri, ateş klinik bulgularındandır. HIV hastalarının çoğunluğunda ensefalit dışı CMV'nin organ tutulumlarında görülür. Olguların üçte birinde periventriküler parankimal nekroz görülür (79).

2.9.3 Varicella Zoster Virüs (VZV)

VZV çocukluk çağında geçirildiğinde geçirildiğinde suçiçeği hastalığına sebep olur ve dorsal kök ganglionlarında latent olarak kalır. MSS tutulumları ensefalit, menenjit, miyelopati ve vaskülopati şeklinde görülebilir. İmmüsupresyon ve ileri yaş en önemli risk faktörleridir. Hastaların yaklaşık yarısında VZV ensefaliti sırasında aktif dermatom tutulumlu zona görülebilir. Ateş, baş ağrısı, kusma, mental durum değişikliği sık görülen bulgulardır (80).

2.9.4 Batı Nil Virüsü (BNV)

Batı Nil Virüsü, *Flaviviridae* ailesine ait zarflı, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. *Culex* cinsi sivrisinekler hastalığın insanlara bulaştırılmasında en sık sorumlu olan vektörlerdir.

İnsanlarda çok çeşitli spektrumda hastalığa neden olduğu bilinmektedir. Bunlar asemptomatik enfeksiyondan, ateş ve halsizliğe, ensefalite sekonder ciddi nörolojik bozukluklara kadar uzanır. Yaklaşık 200 hastadan 1'inde ise nöroinvaziv hastalık gelişir. Yabani kuşlar virüsü barındıran ve çoğalmasını sağlayan konakçılar olarak bilinir. 50 yaşın üzerindeki kişilerde genel morbidite ve mortalite artar. En sık görülen komplikasyonlar nörolojik komplikasyonlardır.

Salgınlar, sivrisinek vektörünün yaşam döngüsü ve kuş-sivrisinek-kuş döngüsünden kaynaklanan çoğalma nedeniyle yaz sonu ve sonbaharla ilişkilendirilme eğilimindedir. Sıcak iklimlerde vakalar yıl boyunca ortaya çıkabilir

BNV'nin kuluçka süresi 2-14 gün arasında değişmektedir. Hastalığın En sık görülen formu olan Batı-Nil ateşinde diğer viral enfeksiyonlardan ayırımı olmayan nonspesifik semptomlarla birlikte kendini sınırlayıcı bir hastalık görülür.

Nöroinvaziv hastalık formunda ise menenjit, ensefalit, akut flask paralizi görülür ve mortalite %10 civarındadır. Tremor, postural instabilite, bradikinezi, kognitif bozukluk gözlemlenebilir. Mortaliteyi arttıran faktörler arasında; yaş, erkek cinsiyet, ciddi kas güçsüzlüğü, diyabet ve immüsupresyon yer alır. Akut enfeksiyon sonrasında halsizlik, hafıza problemleri, denge bozukluğu gibi persistan semptomlar

görülebilmektedir. BOS ve serumdan çalışılan ELİSA yöntemi ile konur. Hastalık esnasında viremi kısa süreli olduğu için PCR duyarlılığı düşüktür (81–83).

2.10. EDİNSEL İMMUN YETMEZLİKLİ HASTALARDA MSS ENFEKSİYONLARI

Antiretroviral tedavi (ART)'nin kullanımının ile başarılı virolojik ve immunolojik yanıt alınan hastalarda fırsatçı enfeksiyon sıklığı belirgin azalmaktadır. MSS enfeksiyonları sıklıkla CD4+ T lenfosit sayısının < 200 olan hastalarda sıklıkla görülmekte ve tanı konulmamış, tedavi almayan hastalarda hala önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. PML, toksoplazma ensefaliti, kriptokokal menenjit, tüberküloz menenjit, CMV ensefaliti, Herpes ensefaliti HIV pozitif hastalarda görülebilen MSS enfeksiyonu etkenleridir (84).

2.10.1 *Cryptococcus neoformans*

Elliden fazla kriptokok türü olduğu bilinse de *C. neoformans* ve *C. gattii* insanlara enfeksiyonlara neden olan en önemli türleridir. *C. neoformans* güvercin dışkılarında bulunan ve hava yolu kolonizasyonlarına sebebiyet veren kapsüllü bir mantardır. Sıklıkla inhalasyon yolu ile bulaşır. Tüm organları tutabildiği gibi en çok MSS'ye afinitesi vardır. Çoğunlukla ileri evre HIV hastalarında görülürken, steroid kullanımı ve diğer immunsupresyon yapan durumlarda da bildirilmiş kriptokok menenjiti olguları mevcuttur(85,86). Semptomların başlangıç zamanına bakıldığında; HIV hastalarında 1-2 haftalık bir öykü varken HIV olmayan olgularda 6-12 hafta kadardır. Ateş, baş ağrısı, laterji, ense sertliği görülebilir. Artmış intrakraniyel basınç ve optik sinirin etkilenmesiyle baş ağrısı, fotofobi ve diplopi görülür. Tanı için BOS'ta mantar kültürü ve kan ve BOS'ta kriptokok antijeni bakılabilir. HIV enfeksiyonu olanlarda tedavi; indüksiyon, konsolidasyon ve sekonder profilaksi olmak üzere üç bölümden oluşur ve bir yıl sürebilir (87,88).

2.10.2. *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii zorunlu bir hücre içi parazittir ve hücresel bağışıklığı baskılanmış olan konaklarda fırsatçı enfeksiyon etkenlerindedir. AIDS'li, hematolojik

maliginitesi olan, organ nakilli hastalar risk altındadır. HIV ile enfekte ve uygun profilaksi almayan hastalarda en sık görülen intrakraniyel yer kaplayıcı lezyon sebebidir. Hastalar sıklıkla fokal nörolojik bulgular, baş ağrısı, hemiparazi ile başvururlar (89,90) Kraniyel Manyetik rezonans grötüleme (MR)'de kitle boyutu ile uyumsuz vazojenik ödem oluşturmuş çok sayıda halkasal kontrastlanma gösteren lezyonlar görülmesi tipiktir (91).

2.10.3. Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML)

JC virüsün beyinde oluşturduğu ve beyaz cevherin tutulduğu inflamatuvar hastalığa Progresif multifokal lökensefalopati (PML) denmektedir. Etyolojide başta AIDS, lenfoproliferatif hastalıklar yer almakla birlikte, monoklonal antikordardan natalizumab, rituximab, eculizumab gibi immunsupresif ajanlarla tedavi edilen hastalarda da MSS enfeksiyonu etkeni olarak PML görülmektedir (92,93). Patofizyolojide çeşitli immunsupresif nedenlerle JC virüs aktivasyonu suçlanmaktadır. Viral patojenin yoğun perivasküler infiltrasyonu demiyelinizasyona sebep olur(94). PML bilgisayarlı tomografi (BT) grötülemelerinde kitle etkisi yapmayan ve herniyasyon riski olmayan hipointens kontrast tutmayan lezyon olarak görülür. Spesifik tedavisi bulunmamakla birlikte altta yatan immunsupresyonun düzeltilmesi amacı ile HIV enfekte hastalarda hızlıca ART başlanması önerilmektedir (95).

2.11. BEYİN APSESİ

Beyin absesi parankim içinde çevresi bir membran ile sarılı lokalize inflamatuvar lezyondur. Direk lokal yayılım (mastoidit, sinüzit, otit), hematogen yayılım, direk inokülasyon (travma ya da nöroşirürjikal girişimler) yolu oluşur(96,97). Enfeksiyonun ilk 1-3 gününde inflamasyonun olduğu bölgede lokalize ödem ve vasküler konjesyon bulunur henüz membran apse formasyonu ve cidarının oluşmadığı bu evreye erken serebrit evresi denir. Geç serebrit evresinde (4-9 gün) lezyona makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu vardır. Erken kapsül dönemi (10-13 gün) daha az belirgin bir kapsül oluşurken geç kapsül evresinde (10-14 gün) lezyonu

tamamen çereleyen kalın bir kapsül oluşur (98). Hastalarda tutulan bölgeye göre farklı fokal nörolojik defisitler, ateş baş ağrısı, nöbet görülebilir (99).

2.12. TANI

2.12.1 Laboratuvar Tanı yöntemleri

MSS enfeksiyonu tanısı konması amacı ile lomber ponksiyon (LP) ile BOS bulgularının değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Özellikle akut menenjit düşünülen hastalarda LP geçiktirilmeden yapılmalıdır.

LP için mutlak kontraendikasyonlar; LP yapılacak bölgede cilt enfeksiyonu olması, supratentoriyal ve infratentoriyel basınç farkı olması ve beyin görünütlemesinde orta hat şifti, suprakiazmatik ve baziller sisternanın kaybolması, serebellumun üzerindeki sisterna süperior serebellarisin kaybolması, mezensefalonun arkasında ki sisterna kuadrigeminalisin kaybolması olarak belirlenmiştir (100).

Rölatif kontranedikasyonlar ise intrakraniyal basınç artışı, koagülapati varlığı (INR> 1,5), trombositopeni (<50000/mm³) ve beyin apsesi varlığıdır. Alınan BOS mikrobiyolojik, biyokimyasal ve sitolojik incelemelere gönderilebilir (100).

Normal BOS bulgularında renk berrak, basıncı yatar pozisyonda 60-100 mm H₂O, otururken 180-200 mm H₂O'dir. Hücre sayımında 0-5/mm³ lökosit görülebilir. Protein 20-45mg/dl arasındadır. BOS glukozu 40-80 mg/dl aralığında olup, eş zamanlı kan şekerinin 1/2-2/3'ü kadar olması beklenir (101).

Gram boyama ABM'lerin tanısının konmasında ve vaka yönetiminde %50-90 duyarlılık %100'e yakın özgüllük ile oldukça önemli bir yere sahiptir BOS kültüründe üreme oranları %70 olarak bildirilmesine rağmen öncesinde antibiyotik kullanımı ve immunsupresyon varlığı kültürde üreme oranlarını azaltır (40).

MSS tüberküloz vakalarında Ehrlich Ziehl Neelsen (EZN) boyama ile BOS'ta aside dirençli basil aranması, tüberküloz kültür ve BOS TB PCR çalışılması tanıda önemli parametrelerdir. *Cryptococcus neoformans* menejitinde ise çini mürekkepi

ile mikroskofta kapsüllü maya hücreleri görülebilir. BOS'ta bakılan kriptokok antijenin duyarlı oldukça yüksek olup tanıda yardımcı tetkiklerdendir (102).

Son yıllarda kullanıma girmiş ve yüksek duyarlılık ve özgüllüğü olan kısa sürede az miktar BOS ile çok fazla patojenin bakılabildiği multipleks PCR yöntemleri %89 duyarlılık %97 özgüllük ile tanının konmasında oldukça yararlıdır (103). Herpes Simpleks Virüs Tip1-Tip2, VZV, CMV, enterovirüs multipleks PCR ile çalışılabildiği gibi her etken ayrı ayrı real-time PCR ile de çalışılabilmektedir.

2.12.2 Radyolojik Tanı Yöntemleri

MSS enfeksiyonu olan hastalarda radyolojik görüntüleme; yer kaplayıcı lezyonların tespiti, beyin parankimi ya da meningeal tutulumların değerlendirilmesi, enfeksiyon dışı MSS tutulumu yapan hastalıkların ayırıcı tanılarının yapılabilmesi açısından oldukça önemlidir.

BT kemik bütünlüğünün, eroziv değişikliklerin ve kanamanın değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'ye göre daha üstün ve daha kolay ulaşılabilir iken MRG beyin parankiminin ve spinal lezyonların değerlendirilmesinde ve bakteriyel, viral, mantar enfeksiyonlarının tanımlamasında BT'ye göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir (104).

2.13. Tedavi

Tedavide en önemli sorun kullanılan ilaçların KBB'ni geçebilmesidir. Antibiyotiklerin proteinlere bağlanma oranları, yağda çözünürlükleri, ve asidik ortamda etkinlikleri tedavide diğer önemli faktörlerdir.

BOS'a geçişi ve etkinliğini etkileyen faktörler arasında KBB geçirgenliğinin derecesi, antibiyotiğin proteinlere bağlanma afinitesi, yağda çözünürlük derecesi ve antibiyotiğin asit ortamda etkili olabilmesi sayılabilir. Yağda çözünürlük açısından kinolonlar, rifamisinler ve metronidazol geçişi iyi olan antibiyotiklerdir. İyonize antibiyotikler iyonize olmayanlara göre dezavantajlıdır (130). Proteine bağlanma oranı

yüksek olan antibiyotiklerin BOS'a geçişi kötüdür. Tüm bu özellikler göz önüne alındığında menenjit tedavisinde BOS'a geçiş açısından; seftriakson (%8-16), seftazidim (%14-45), sefepim (%11,8), meropenem (%10,7), metronidazol (%42-90), rifampin (%4-21), moksifloksasin (enfeksiyon durumunda %50) ve linezolid (%60-70) avantajlı olan antibiyotiklerdir. Vankomisin ise büyük yapıda bir molekül olması nedeni ile MSS penetrasyonu iyi olmamakla birlikte meninkslerin inflamasyonu nedeni ile KBB'ni geçişi kolaylaşır ve terapötik dozlara ulaşabilir. Yine de tedavi süresinde vankomisin dozunun monitorize edilmesi gereklidir (105,106).

TB menenjit tedavisinde ise ilk 2 ay standart 4'lü rejim (izoniyazid, rifampisin, etambutol ve pirazinamid) sonra 10 ay boyunca izoniyazid ve rifampisin kullanılır ve tedavi süresi santral sinir sistemi tüberkülozunda 12 aydır (107). TB menenjitli hastalarda deksametazon 0,4 mg/kg/gün tedavi başlanması ve doz azaltılarak 4 haftada kesilmesi önerilir.

HSV ensefalitinde tedavisiz olgularda mortalite çok yüksek olduğundan asiklovir 30 mg/kg/gün tedavisi 14-21 gün sürecinde verilmedir (75).

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1 HASTA SEÇİMİ

Tez çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde, 01 Ocak 2012 – 01 Ocak 2024 tarihleri arasında MSS enfeksiyonu öntanısı ile yatırılarak tedavi alan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya 18 yaş ve üstü hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamız hastanemiz etik kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 29.05.2023 tarihinde, 2023/514/250/17 sayılı karar ile uygun bulunmuştur. Etik kurul onamları EK-1' de sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

Hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde MSS enfeksiyonu tanısı ile yatırılarak takip edilen,18 yaş ve üstü hastalar

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri;

-18 yaş altı hastalar

-Ayaktan takip edilen hastalar

-Başvuru şikayetleri ve muayene bulguları ile MSS enfeksiyonu düşünülüp yatışı yapılmasına rağmen; laboratuvar, BOS bulguları veya görüntülemeler sonucu enfeksiyöz olmayan diğer MSS patolojileri bulunan hastalar

-Hastane elektronik otomasyon sisteminde ve dosya kayıtlarında yeterli verisi olmayan hastalar,

-Takip sırasında dış merkez yoğun bakım ünitesine sevk edilmesi sebebi ile akıbeti takip edilemeyen hastalar

-Post-operatif menenjit, şant enfeksiyonu ya da hastane kökenli/sağlık bakımı ilişkili MSS enfeksiyonu düşünülen hastalar

3.2 HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TANI

Tanıda hastaların demografik verileri, komorbid hastalıkları (DM, HT, kardiyovasküler diğer hastalıklar ve HIV), MSS enfeksiyonu için risk faktörleri (kafa travması, menenjit öyküsü, intrakraniyel girişim vs) ve immun durumları değerlendirildi.

Klinik ve fizik muayane bulguları (ateş, baş ağrısı, bulantı-kusma, kişilik değişikliği, ense sertliği ve meningeal irritasyon bulguları, fokal nörolojik defisit, başvuru anında Glaslow Koma Skoru (GKS), semptom süreleri, laboratuvar bulguları (CRP, prokalsitonin, WBC, BOS hücre sayımı, BOS glukoz/ serum glukoz oranı, BOS proteini, multipleks PCR sonuçları, TB kültür, PCR ve EZN boyama), diğer hasta bazlı testler, hastanede yatış süresi, başlanan ampirik tedaviler ve bu tedavilerin kullanım süreleri, tedavi yanıtları ve sağkalım oranları incelendi.

Hastalar; “akut bakteriyel menenjit”, “akut meningoensefalit” ve “kronik meningoensefalit” olarak üç tanı grubuna ayrıldı. Bakılan parametreler bu tanı gruplarında, ve multipleks PCR ME paneli kullanılan ve kullanılmayan hastalarda karşılaştırıldı.

Akut bakteriyel menenjit tanısında; <7 gün süre ile olan başvuru semptomları, öykü ve fizik muayene bulgularının ABM ile uyumluluğu ve/veya aşağıdaki kriterlerin varlığı (101,108)

1. BOS'ta hücre sayımında nötrofil hakimiyetinde olmak mm^3 'te 100 ve üzeri hücre görülmesi, protein düzeyinin 45 mg/dL'nin üzerinde olması, glikoz düzeyinin 40 mg/dL'nin altında veya eş zamanlı serum glukozunun %50-60'ından daha az olması ve/veya Gram boyamada bakterinin görülmesi ve/veya
2. BOS ve/veya kan kültüründe etkenin saptanmış olması ve/veya
3. Multipleks PCR ile etkenin saptanmış olması olarak belirlendi.

Bu gruptaki hastalar; ABM olup etken saptanamayanlar, *S. pneumoniae*'nin etken olduğu, *Haemophilus influenzae* Tip b'nin etken olduğu, *N. meningitidis*'in etken olduğu, *Listeria monocytogenes*'in etken olduğu ABM olarak kategorize edildi. Diğer bakteriyel menenjit etkenleri hastalarımızda görülmediği için kategorilerde belirtilmedi.

Akut meningoensefalit tanısında; <7 gün süre ile olan ensefalopati bulguları (bilinç değişikliği, letarji, kişilik değişikliği, irritabilite) yanında ensefalit düşündürecek aşağıdaki bulguların en az ikisinin varlığında akut meningoensefalit tanısı konuldu (109).

- Ateş
- Nöbet ya da beyin parankimi tutulumu düşündürecek fokal nörolojik bulgular

- BOS' ta pleositoz (mm³'te 5'ten fazla hücre görülmesi)
- Ensefalit düşündürecek EEG bulguları
- Kranial görüntülemelerde ensefalit ilişkili bulgular

Bu gruptaki hastalar saptanan etkenlere göre HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, Batı-Nil Virüsü, HHV-6 olarak kategorize edildi. Aseptik menenjit tanısı olan bir hasta ve bir enterovirüs meningoensefaliti olgusunda akut meningoensefalitler grubuna dahil edildi. HSV-1 ve 2, VZV, CMV ensefaliti tanısı multipleks PCR'da saptanması ve/veya bu etkenlere bağlı ensefaliti destekleyecek radyolojik bulgular varlığında, HHV-6 multipleks PCR'da saptanması ve BOS'ta kantitatif HHV-6 PCR pozitifliği ile, Batı-Nil Virüsü ensefaliti tanısı BOS'ta ve/veya kanda IgM antikörlerinin varlığı ile konuldu(81,83).

Kronik meningoensefalit grubuna; 14 günden uzun semptomları olan ve TB meningoensefalit, nörobruselloz, serebral toksoplazmoz, nörosifiliz, kriptokok menenjiti, JC virüs meningoensefaliti tanısı almış olan hastalar dahil edildi. Bu hastalarda tanı; öykü, klinik belirtiler ve subakut/kronik meningoensefalit menenjit bulguları yanında aşağıda her tanı grubu için ayrıca belirtilen bulguların varlığı ile konuldu.

TB meningoensefalit tanısı: ve/veya başka bir TB odağının olması yanında;

-TB meningoensefaliti düşündüren BOS bulgularının olması (lenfosit hakimiyetli <1000 hücre/mm³, protein >45 mg/dL, glikoz düzeyi <40 mg/dL veya BOS/eş zamanlı serum glukozu oranı <2/3) ve/veya BOS'un EZN boyamasında ARB görülmesi, *Mycobacterium tuberculosis*'in kültürde üretilmesi ve/veya BOS'ta TB PCR pozitifliği ve/veya

- Kranial MRG ile TB meningoensefalitini destekleyen radyolojik bulguların bulunması (leptomeningeal kontrast tutulumu, bazal menenjit, granülom varlığı) ve/veya TB tedavisine klinik yanıt alınması ile konuldu (64,107,110).

Nörobruselloz tanısı; öykü (çiğ süttten yapılmış peynir yeme, hayvancılıkla uğraşma, vb.), semptom ve klinik bulgular (baş ağrısı, ense sertliği, yüksek ateş), BOS bulguları (daha çok lenfositlerin hâkim olduğu pleositoz, protein düzeyinde artma) yanında serumda BOS'ta Rose-bengal testi pozitifliği, brusella standart tüp aglutinasyon testinin serumda $\geq 1/160$ ve üzeri ve/veya BOS'ta $\geq 1/10$ ve üzeri olması ve/veya BOS'ta PCR pozitifliği ile tanı konuldu (68).

Nörosifiliz tanısı; serumda sifiliz antikoruna pozitifliği ve BOS'ta VDRL pozitifliği saptanması ile konuldu (65).

Kriptokok meningoensefaliti tanısı; CD4 sayısı $<200 \text{ mm}^3$ olan HIV ile enfekte bireylerde BOS incelemesinde basınç artışı, protein artışı ve glukoz azalması olması ve Multiplex PCR ile *Cryptococcus neoformans* saptanması ve/veya BOS'ta ve/veya kanda *Cryptococcus neoformans* üremesi ve/veya çini mürekkebinde maya görülmesi ile konuldu (87).

Serebral toksoplazmoz tanısı; HIV ile yaşayan ve CD4 sayısı $<200 \text{ mm}^3$ olan bireylerde toksoplazma IgG pozitifliği olması ve kontrastlı kraniyal MRG'de çevresel kontrastlanma ve hedef işareti gösteren lezyonların saptanması ve başlanan tedaviye klinik yanıt görülmesi ile konuldu (90,91) .

JC virüs ensefaliti tanısı; CD4⁺ T lenfosit sayısı $<200 \text{ mm}^3$ olan HIV ile yaşayan bireylerde kraniyal MRG'da kitle etksi yapmayan ve kontrast tutmayan beyaz cevher yerleşimli lezyonlar varlığında ve BOS'ta JC virüs PCR pozitifliği görülmesi ile konuldu(94).

MSS enfeksiyonu ön tanısı ile yatırılan hastalarda enfeksiyon türüne göre seçilen nihai tedavi "hedefe yönelik tedavi" olarak tanımlanmış ve hedefe yönelik tedaviye geçene kadar verilen antimikrobiyal tedavi süresi "ampirik tedavi süresi" olarak kaydedilmiştir

Hedefe yönelik tedaviye geçiş kararı; hastanın klinik bulgularının yanında Multiplex PCR sonucu ve/veya diğer mikrobiyolojik kanıt (BOS kültürü üremesi, BOS biyokimyası, hücre sayımı ya da Gram boyamasında bulgu saptanması, etkenin

real-time PCR’da saptanması, ARB pozitifliği gibi) ve/veya radyolojik kanıt ile yapıldı.

Hastane yatışı boyunca verilen antibakteriyel, antiviral, antifungal ve anti-TB tedavi gün sayısı “toplam antimikrobiyal kullanım süresi” olarak kaydedildi.

Başlanan antimikrobialardan birinin kesilmesi ya da daha dar spektrumlu antibiyoterapiye geçilmesi antibiyotik daraltılma (de-eskalasyon) kararı olarak kaydedildi.

3.3. MULTİPLEKS POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU YÖNTEMİ

Enfeksiyon Hastalıkları kliniğimizde MSS enfeksiyonu öntanısı ile yatırılarak takip edilen hastalardan alınan BOS örnekleri, hastanemizin Mikrobiyoloji Laboratuvarında incelendi. Hastanemizde Multipleks PCR 2017 yılından beri kullanılmakta olup, örneklerin incelenmesi için kullanılan Bioeksen, Bio-Speedy® Menenjit/Ensefalit RT-qPCR MX-17 Panel kiti, 17 farklı (9 viral, 6 bakteriyel ve 2 fungal) etkenin kalitatif tespitine yönelik tek adımlı bir ters transkripsiyon ve Gerçek Zamanlı PCR (RT-qPCR) testidir. Kullanılan kit ile tespit edilen etkenler:

Bakteriyel etkenler: *Escherichia coli* K1, *H. influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *N. meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae*,

Viral etkenler: CMV, Enterovirüs, HSV-1, HSV-2, HHV-6, HSV-7, HSV-8, Human Parechovirüs, VZV,

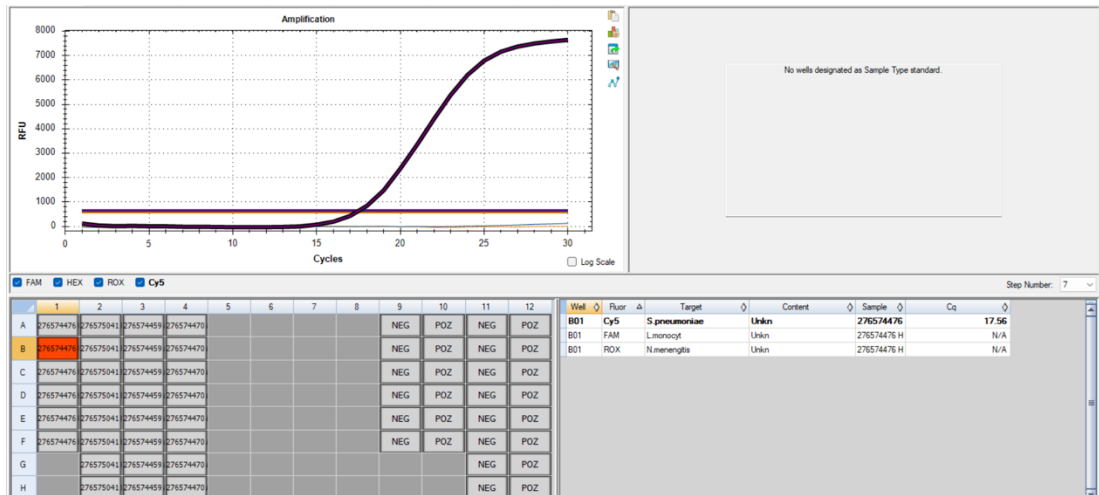
Fungal etkenler: *Cryptococcus neoformans/C. gattii* şeklindedir.

Kullanılan PCR sistemine göre BOS örnekleri (+2)-(+8) °C’de 3 gün, -70 °C’de ise bir yıl süre ile stabil olmakla birlikte BOS örnekleri steril kuru tüpler içerisinde laboratuvara 2 saat içinde ulaştırılarak çalışıldı.

BOS örneklerinden nükleik asit izolasyonu, manyetik boncuk saflaştırma temelli Zybco EXM3000 Nucleic Acid Isolation System (Model No: EXM3000) cihazında, hızlı nükleik asit ekstraksiyon kiti ile yapılmıştır. Kit protokolüne göre,

ekstraksiyon için 200 µL BOS örneği kullanılmıştır. Ekstraksiyon sonucunda 60 µL nükleik asid numunesi elde edilmiş ve DNA polimerase, dNTP miks, reverse transcriptase enzyme, ribonuclease inhibitor ve reaction buffer gibi PCR işlemi için gerekli olan maddeleri içeren panel kartuşunda bulunan altı adet kuyucuğa 10'ar µL olarak dağıtılmıştır. Hedef etkenlere özgü genomik RNA/DNA bölgelerinin PCR işlemi FAM, HEX, ROX ve CY5 tespit kanalları bulunan Gerçek Zamanlı PCR temelli çalışan Bio-Rad CFX96 Touch™ cihazında yapılmıştır. Üretici firmanın önerdiği PCR protokolü kullanılarak tüm reaksiyon 45 dakika içinde tamamlanmıştır.

Testin değerlendirilmesi üreticinin önerdiği protokole göre yapılmıştır. Hedef genlerin çoğalması ile elde edilen floresan sinyaller cihazın yazılımı ile grafik haline dönüşür ve uzman tarafından yorumlanır. Döngü eşiği (Ct/Cq) ve rölatif floresans birim (RFU) sonuçlarına göre oluşan amplifikasyon eğrileri her kuyucukta ve her hedef gen için ayrı ayrı incelenmiş ve eşik değerin üzerindeki sigmoidal eğriler "pozitif" sigmoidal olmayan eğriler negatif olarak yorumlanmıştır.



Şekil 3: M-PCR ME Paneli ile *Streptococcus Pneumoniae* pozitif sonuçlanan bir BOS örneğinin cihazda oluşturduğu sigmoidal amplifikasyon eğrisi

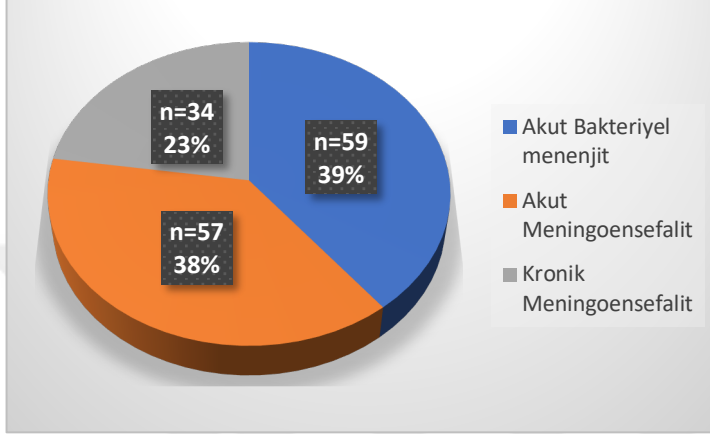
3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca (en küçük - en büyük değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi ve tek yönlü varyans analizi (post hoc: Tukey testi); parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi (post hoc: Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare ve Fisher Exact Ki kare testi ile incelenmiştir. Tüm incelemelerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

4. BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde 01 Ocak 2012 – 01 Ocak 2024 tarihleri arasında yatırılarak takibi yapılan 15851 hastadan MSS enfeksiyonu tanısı alan 231 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Menenjit panelinde immunkompetan bir hastada saptanan HHV-6 klinik ile uyumlu görülmediği için diskordan sonuç olarak değerlendirildi ve çalışmaya alınmadı. Çalışma kriterlerine uygun olan 150 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %39,3'u (n=59) akut bakteriyel menenjit, %37,3'ü (n=57) akut meningoensefalit, %23,3'ü (n=34) kronik meningoensefalit gruplarında yer alıyordu (Şekil 4). Akut bakteriyel menenjit tanı grubunda 30 (%20) hastada etken belirlenemezken; en sık etkenler olarak *Streptococcus pneumoniae* 19 (%12,7) hastada ve *Listeria monocytogenes* 7 (%4,7) hastada saptandı. Akut meningoensefalitler tanı grubunda ise 32 (%21,3) hastada etken belirlenememişken; en sık saptanan etken HSV-1 idi (%8, n=12). Kronik meningoensefalit tanı grubunda tüm hastalarda etkenler belirlenmişti ve tüberküloz

meningoensefalit 21 (%14) hastada görülmüş olup en sık etken olarak saptandı. Hastaların tanı grupları ve saptanan etkenler Tablo 3’de gösterildi.



(n=sayı, %=yüzde)

Şekil 4: Tanı grupları ve yüzdeleri

Tablo 3: MSS enfeksiyonu olan hastaların tanılarının dağılımı

	n	%
AKUT BAKTERİYEL MENENJİTLER, n=59		
Etken belirlenemeyenler	30	20,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19	12,7
<i>Haemophilus influenzae tip b</i>	1	0,7
<i>Neisseria meningitidis</i>	2	1,3
<i>Listeria monocytogenes</i>	7	4,7
AKUT MENİNGOENSEFALİTLER, n=57		
Etken belirlenemeyenler	32	21,3
HSV-1	12	8,0
HSV-2	2	1,3
VZV	5	3,3
CMV	2	1,3
BNV	2	1,3
HHV-6	1	0,7
Enterovirüs	1	0,7
KRONİK MENİNGOENSEFALİTLER, n=34		
Tüberküloz	21	14,0
Brusella	2	1,3
<i>Toksoplasma gondii</i>	4	2,7
<i>Cryptococcus neoformans</i>	4	2,7
JC virüs	2	1,3
Nörosifiliz	1	0,7

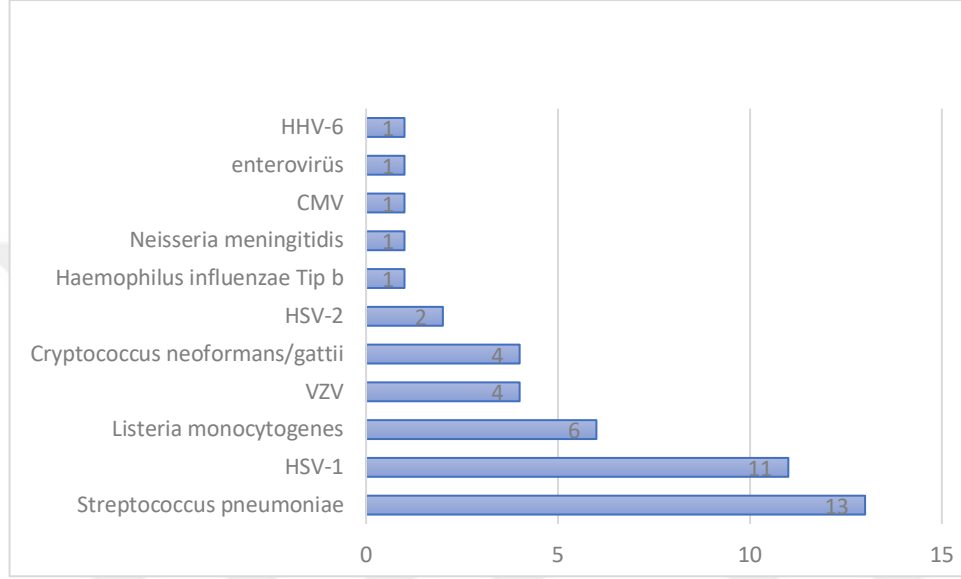
n: Örnek Sayısı; %: Yüzde, HSV: Herpes Simpleks Virüs, VZV:Varisella Zoster Virüs, CMV:Sitomegalo Virüs, BNV: Batı Nil Virüsü, HHV-6: Human Herpes Virüs, JC: John Cunningham

Multipleks PCR ME paneli çalışan ve çalışılmayan hastaların tanıları incelendiğinde; ABM tanı grubunda M-PCR ME paneli çalışmayanlarda 26 (%46,4) hastada etken belirlenememişken, M-PCR ME paneli çalışılan grupta yalnızca dört (%4,3) hastada etken belirlenemediği görüldü. Ondokuz pnömokok menenjit vakasının 13'ünde (%13,8) M-PCR ME paneli çalışılan grupta yer alırken, *Listeria menenjit*i tanı hastaların hepsi M-PCR ME paneli çalışılan grupta idi. Akut meningoensefalit tanı grubunda M-PCR ME paneli çalışılmayan hastalarda ise biri HSV-1, biri BNV olmak üzere yalnızca iki hastada etken saptanabildi. Kriptokok meningoensefaliti tanı dört hastanın hepsinde tanının Multipleks PCR ile konulduğu görüldü. Multipleks PCR ME paneli çalışılan hastalarda etken saptanma oranlarının arttığı görülmüştür. M-PCR ME paneli çalışılan ve çalışılmayan hastalarda tanıların dağılımı Tablo 4'de gösterildi.

Tablo 4: Multipleks PCR ME paneli çalışılan ve çalışılmayan hastalardaki tanı gruplarının dağılımı

	Multipleks PCR Çalışılma Durumu		Toplam
	Çalışılmadı	Çalışıldı	
AKUT BAKTERİYEL MENENJİTLER, n=59			
Etken belirlenemeyenler	26 (%46,4)	4 (%4,3)	30 (%20)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6 (%10,7)	13 (%13,8)	19 (%12,7)
<i>Haemophilus influenzae tip b</i>	0 (%0)	1 (%1,1)	1 (%0,7)
<i>Neisseria meningitidis</i>	1 (%1,8)	1 (%1,1)	2 (%1,3)
<i>Listeria monocytogenes</i>	0 (%0)	7 (%7,4)	7 (%4,7)
AKUT MENİNGOENSEFALİTLER, n=57			
Etken belirlenemeyenler	13 (%23,2)	19 (%20,2)	32 (%21,3)
HSV-1	1 (%1,8)	11 (%11,7)	12 (%8)
HSV-2	0 (%0)	2 (%2,1)	2 (%1,3)
VZV	0 (%0)	5 (%5,3)	5 (%3,3)
CMV	0 (%0)	2 (%2,1)	2 (%1,3)
BNV	1 (%1,8)	1 (%1,1)	2 (%1,3)
HHV-6	0 (%0)	1 (%1,1)	1 (%0,7)
Enterovirüs	0 (%0)	1 (%1,1)	1 (%0,7)
KRONİK MENİNGOENSEFALİTLER, n=34			
Tüberküloz	5 (%8,9)	16 (%17)	21 (%14)
Brucella	1 (%1,8)	1 (%1,1)	2 (%1,3)
<i>Toxoplasma gondii</i>	1 (%1,8)	3 (%3,2)	4 (%2,7)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0 (%0)	4 (%4,3)	4 (%2,7)
JC virüs	0 (%0)	2 (%2,1)	2 (%1,3)
Nörosifiliz	1 (%1,8)	0 (%0)	1 (%0,7)

n: Örnek Sayısı; %: Yüzde, HSV: Herpes Simpleks Virüs, VZV: Varisella Zoster Virüs, CMV: Sitomegalo Virüs, BNV: Batı Nil Virüsü, HHV-6: Human Herpes Virüs, JC: John Cunningham



Şekil 5: Multipleks PCR ME panelinde saptanan etkenlerin dağılımı

Multipleks PCR ME panelinde saptanan etkenler ve dağılımı şekil 5’te gösterildi.

Hastalığın gelişimi mevsimsel olarak incelendiğinde, tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Mevsimlere göre tanı gruplarının dağılımı Tablo 5’de gösterildi.

Tablo 5: Mevsimlere göre tanı gruplarının dağılımı

	Mevsim				Toplam	p
	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış		
Akut Bakteriyel Menenjit (n,%)	22 (%55)	8 (%22,9)	13 (%43,3)	16 (%35,6)	59 (%39,3)	0,068
Akut Meningoensefalit(n,%)	10 (%25)	17 (%48,6)	8 (%26,7)	21 (%46,7)	56 (%37,3)	
Kronik Meningoensefalit(n,%)	8 (%20)	10 (%28,6)	9 (%30)	8 (%17,8)	35 (%23,3)	

n: Örnek Sayısı; %: Yüzde;

Tanı gruplarına göre hastaların yaş dağılımları incelendiğinde, akut meningoensefalit grubundaki hastaların medyan yaşı 55,5 (35,5-63) yıl olup kronik meningoensefalit hastaların medyan yaşı 41 (26-51)'den anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,006$).

Akut meningoensefalit grubunda kadın cinsiyet oranı %51,8 olup kronik meningoensefalit grubunda kadın cinsiyet oranından (%20) istatistiksel anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,006$).

Klinik tanı gruplarına göre komorbid durumlar değerlendirildiğinde; Diabetes Mellitus (DM), diğer kardiyovasküler hastalık, malignite öyküsü durumlarında gruplar arası anlamlı fark izlenmedi. Akut meningoensefalit grubunda hipertansiyon (HT) görülme oranı kronik meningoensefalit tanılı hastalardan anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,001$).

Çalışmamızdaki hastaların %10'unda ($n=15$) HIV enfeksiyonu mevcuttu. HIV enfekte hastaların $CD4^+$ T lenfosit medyan değeri 20 (16-48,25) hücre/ mm^3 olup hepsi ileri evre HIV enfeksiyonu kategorisinde idi. Kronik meningoensefalit grubunda HIV enfekte birey yüzdesi %31 ($n=11$) olup ABM tanı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,001$).

Risk faktörlerinin varlığı klinik tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde; menenjit geçirme öyküsü, kafa travması geçirme öyküsü, nazofaringeal girişim öyküsü, rinore varlığı ABM grubunda diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,05$). KBB patolojilerinden mastoidit ve sinüzit varlığı ABM grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,001$).

İki hastada keyif verici madde kullanım öyküsü mevcuttu ve bu hastalar ABM tanı grubunda idi.

Akut meningoensefalit grubunda üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) oranı %30 (n=17) olup kronik meningoensefalit tanı hastaların ÜSYE öyküsü oranından anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,04$).

Kronik meningoensefalit grubundaki hastaların hastanede yatış süreleri 26 (14-37) gündü.; Bu süre, hem 13,5 (7-19,75) gün medyan yatış süresi olan akut meningoensefalit tanı grubuna, hem de 14 (10-8) gün medyan yatış süresi olan ABM tanı grubuna göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,001$).

Akut meningoensefalit grubunda yoğun bakım endikasyonu oranı %17,9 (n=10) olup diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı şekilde düşüktü ($p=0,043$). Akut bakteriyel menenjit grubundaki hastaların yoğun bakımda takip medyan süreleri yedi (2,75-12,5) gün olup, kronik meningoensefalit grubunun 27 (11,5-46,5) gün süresine göre anlamlı şekilde düşüktü ($p=0,009$).

Sekel varlığı değerlendirildiğinde; sekiz hastada işitme kaybı, iki hastada pleji, dokuz hastada kognitif fonksiyon bozukluğu, bir kişide görme kaybı gözlemlendi. Sekel gelişimi, kronik meningoensefalit grubunda en azdı. Tanı gruplarına göre 14 ve 30 günlük mortalite oranları incelendiğinde gruplararası anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların demografik verilerinin, risk faktörlerinin ve sağkalım oranlarının MSS enfeksiyonu tanı gruplarına göre dağılımı Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6: Demografik verilerin, risk faktörlerinin ve sağkalım oranlarının MSS enfeksiyonu tanı gruplarına göre dağılımı

Klinik Tanı Grubu		Akut Bakteriyel Menenjit	Akut Meningoensefalit	Kronik Meningoensefalit	Toplam	<i>p</i>
Yaş	Med (IQR)	42 (29 - 58)	55,5 (35,5 - 63)	41 (26 - 51)	46 (31,75 - 59)	0,006**
Cinsiyet	Erkek	40 (%67,8)	27 (%48,2)	28 (%80)	95 (%63,3)	0,006*
	Kadın	19 (%32,2)	29 (%51,8)	7 (%20)	55 (%36,7)	
HIV		0 (%)	4 (%7,1)	11 (%31,4)	15 (%10)	0,0001*

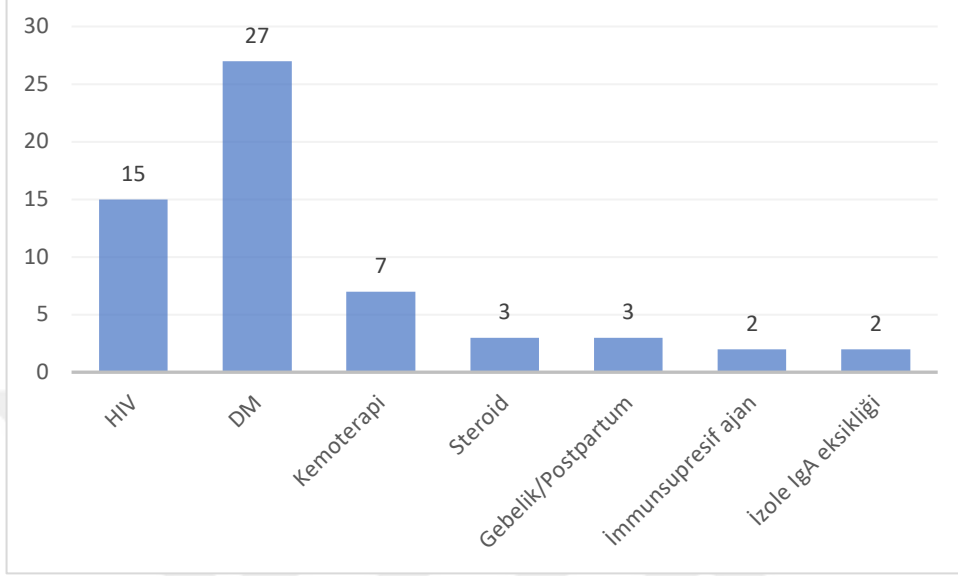
DM		11 (%18,6)	12 (%21,4)	3 (%8,6)	26 (%17,3)	0,272
Hipertansiyon		7 (%11,9)	19 (%33,9)	2 (%5,7)	28 (%18,7)	0,001*
Diğer kardiyovasküler hastalık		6 (%10,2)	3 (%5,4)	2 (%5,7)	11 (%7,3)	0,569
Malignite öyküsü		4 (%6,8)	3 (%5,4)	3 (%8,6)	10 (%6,7)	0,838
ÜSYE Öyküsü		7 (%11,9)	17 (%30,4)	2 (%5,7)	26 (%17,3)	0,004*
İmmünyüpresyon	Var	20 (%33,9)	21 (%37,5)	20 (%57,1)	61 (%40,7)	0,071
Menenjit geçirme öyküsü		11 (%18,6)	0 (%0)	0 (%0)	11 (%7,3)	0,0001*
Kafa travması öyküsü		11 (%18,6)	0 (%0)	0 (%0)	11 (%7,3)	0,0001*
intrakraniyel girişim öyküsü		5 (%8,5)	1 (%1,8)	1 (%2,9)	7 (%4,7)	0,2
Nazofarengela girişim		4 (%6,8)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%2,7)	0,022*
Rinore /BOS kaçağı		4 (%6,8)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%2,7)	0,022*
KBB patolojisi	Yok	40 (%67,8)	52 (%92,9)	34 (%97,1)	126 (%84)	0,0001*
	Mastoidit	13 (%22)	3 (%5,4)	0 (%0)	16 (%10,7)	
	Sinüzit	6 (%10,2)	0 (%0)	0 (%0)	6 (%4)	
	İşitme kaybı	0 (%0)	1 (%1,8)	1 (%2,9)	2 (%1,3)	
Hastane yatış süresi	Med (IQR) gün	14 (10 - 18)	13,5 (7 - 19,75)	26 (14 - 37)	14 (10 - 21)	0,0001*^b
YBÜ yatış		22 (%37,3)	10 (%17,9)	13 (%37,1)	45 (%30)	0,043*
YBÜ Takip süresi	Med (IQR) gün	7 (2,75 - 12,5)	11,5 (4,5 - 17,75)	27 (11,5 - 46,5)	11 (3,5 - 19)	0,009*^c
Entübasyon yapıldı mı		11 (%18,6)	8 (%14,3)	11 (%31,4)	30 (%20)	0,131
Sekel varlığı	Yok	49 (%83,1)	47 (%83,9)	21 (%60)	117 (%78)	0,005*
	İşitme azlığı	6 (%10,2)	1 (%1,8)	1 (%2,9)	8 (%5,3)	
	Pleji	1 (%1,7)	1 (%1,8)	0 (%0)	2 (%1,3)	
	Kognitif fonksiyon bozukluğu	2 (%3,4)	4 (%7,1)	3 (%8,6)	9 (%6)	
	Görme kaybı	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2,9)	1 (%0,7)	
	Ex	1 (%1,7)	3 (%5,4)	9 (%25,7)	13 (%8,7)	
14 günlük Sağkalım		59 (%100)	55 (%98,2)	35 (%100)	149 (%99,3)	0,371
30 günlük Sağkalım		59 (%100)	55 (%98,2)	33 (%94,3)	147 (%98)	0,132

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdeler); DM: Diabetes Mellitus. HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü. IgA: İmmünglobulin A. KBB: Kulak Burun Boğaz. BOS: Beyin Omurilik Sıvısı.

^a farklılık akut meningoensefalit ve kronik meningoensefalit grupları arasındadır.

^b farklılık akut bakteriyel menenjit-kronik meningoensefalit, akut meningoensefalit-kronik meningoensefalit grupları arasındadır.

^c farklılık akut bakteriyel menenjit-kronik meningoensefalit grupları arasındadır.



Şekil 6: Hastaların immüno-supresyon durumlarının incelenmesi

Akut bakteriyel menenjit ve akut meningoensefalit gruplarında en çok DM olduğu, kronik meningoensefalit grubunda ise HIV enfeksiyonu olduğu görüldü.

HSV-1 ensefaliti nedeni ile ikinci trimesterde takip edilen gebe hastamızın doğum sonrası bebeğinde gelişimsel anomali izlendi ve hastada kognitif fonksiyon bozukluğu sekel bulgu olarak değerlendirildi. Hastalardan üç tanesi postpartum dönemde idi.

Listeria menenjiti tanımlı hastalardan birinin Multiple Skleroz tanısıyla alemtuzumab kullanım öyküsü mevcuttu.

Biri listeria, biri pnömokok menenjiti ile takip edilen hastalarda ileri incelemeler ile izole Ig A eksikliği teşhisi konuldu.

Çalışmaya katılan hastaların tanısı için Multiplex PCR ME paneli çalışılma durumlarına göre incele yapıldığında;

Çalışılan grupta HIV enfeksiyonu oranı %13,8 (n=13) olup çalışılmayan gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,043$). Çalışılan grupta HT görülme oranı %25,5 (n=24) olup çalışılmayan gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,005$). M-PCR ME paneli çalışılan grupta menenjit geçirme öyküsü ve kafa travması öyküsü varlığı M-

PCR ME paneli çalışılmayan gruba göre anlamlı şekilde düşüktü ($p<0.05$). İmmunosupresyon sebebinin hem çalışılan hem de çalışılmayan gruplarda en çok DM olduğu görüldü. İmmunosupresyon varlığına bakıldığında M-PCR ME paneli çalışılan kişilerde immunosupresyon görülmesi çalışılmayanlara göre anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,02$). M-PCR ME paneli çalışılmayan grupta işitme azlığı %10 (n=6) olup çalışılan gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,023$). Multipleks PCR ME paneli çalışılan ve çalışılmayan hastalarda demografik verilerin, risk faktörleri ve mortalitenin karşılaştırılması Tablo 7’de belirtildi.

Tablo 7: Multipleks PCR ME paneli çalışılan ve çalışılmayan hastalarda demografik verilerin, risk faktörleri ve sağkalım oranlarının karşılaştırılması

		Multipleks PCR Çalışılma Durumu		Toplam	p
		Çalışılmadı	Çalışıldı		
Yaş	Med (IQR)	38 (29 - 57,75)	47 (35 - 62,25)	46 (31,75 - 59)	0,067
Cinsiyet	Erkek	41 (%73,2)	54 (%57,4)	95 (%63,3)	0,053
	Kadın	15 (%26,8)	40 (%42,6)	55 (%36,7)	
HIV enfeksiyonu		2 (%3,6)	13 (%13,8)	15 (%10)	0,043*
DM		7 (%12,5)	19 (%20,2)	26 (%17,3)	0,227
Hipertansiyon		4 (%7,1)	24 (%25,5)	28 (%18,7)	0,005*
Diğer kardiyovasküler hastalık		3 (%5,4)	8 (%8,5)	11 (%7,3)	0,538
Malignite öyküsü		4 (%7,1)	6 (%6,4)	10 (%6,7)	1
ÜSYE öyküsü		13 (%23,2)	13 (%13,8)	26 (%17,3)	0,142
İmmunosupresyon	Var	16 (%28,6)	45 (%47,9)	61 (%40,7)	0,02*
Menenjit geçirme öyküsü		10 (%17,9)	1 (%1,1)	11 (%7,3)	0,0001* φ
Kafa travması öyküsü		8 (%14,3)	3 (%3,2)	11 (%7,3)	0,02* φ
İntrakraniyel girişim öyküsü		4 (%7,1)	3 (%3,2)	7 (%4,7)	0,425
Nazofarengela girişim		3 (%5,4)	1 (%1,1)	4 (%2,7)	0,147
Rionere /BOS kaçağı		3 (%5,4)	1 (%1,1)	4 (%2,7)	0,147
KBB patolojisi	Yok	42 (%75)	84 (%89,4)	126 (%84)	0,14
	Mastoidit	9 (%16,1)	7 (%7,4)	16 (%10,7)	
	Sinüzit	4 (%7,1)	2 (%2,1)	6 (%4)	
	İşitme Kaybı	1 (%1,8)	1 (%1,1)	2 (%1,3)	
Hastane yatış süresi	Med (IQR)	14 (10 - 18,75)	15 (10 - 24,25)	14 (10 - 21)	0,278
YBÜ yatışı		17 (%30,4)	28 (%29,8)	45 (%30)	0,941

YBÜ takip süresi	Med (IQR)	9 (4 - 13,5)	12 (3,25 - 37)	11 (3,5 - 19)	0,25
Entübasyon		12 (%21,4)	18 (%19,1)	30 (%20)	0,736
Sekel varlığı	Yok	46 (%82,1)	71 (%75,5)	117 (%78)	0,023*
	İşitme Azlığı	6 (%10,7)	2 (%2,1)	8 (%5,3)	
	Pleji	1 (%1,8)	1 (%1,1)	2 (%1,3)	
	Kognitif Fonk Bozuk	2 (%3,6)	7 (%7,4)	9 (%6)	
	Görme Kaybı	0 (%0)	1 (%1,1)	1 (%0,7)	
	Ex	1 (%1,8)	12 (%12,8)	13 (%8,7)	
14 Günlük sağkalm		56 (%100)	93 (%98,9)	149 (%99,3)	1
30 Günlük sağkalm		56 (%100)	91 (%96,8)	147 (%98)	0,293

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdeler); ϕ : Fisher Kesin ki-kare testi
DM: Diabetes Mellitus. HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü. IgA: İmmunglobulin A. KBB: Kulak Burun Boğaz. BOS: Beyin Omurilik Sıvısı.

Başvuru anında semptom ve fizik muayene bulguları klinik tanı gruplarına göre Tablo 8’de incelendi. Akut bakteriyel menenjit grubunda bir (1-2) günlük ortalama başvuru süresi gözlenmiş olup, diğer tanı gruplarına göre anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,001$). Ateş, baş ağrısı, bulantı- kusma, kulak ağrısı, uykuya meyil, ense sertliği, meningeal irritasyon ve klasik triad (ateş, ense sertliği, bilinç değişikliği) bulgularının varlığı ABM grubunda istatistiksel olarak diğer tanı gruplarından anlamlı yüksekti ($p < 0,05$). Kişilik değişikliği, bilinç değişikliği, ajitasyon ve konuşma bozukluğu varlığı, akut meningoensefalit grubunda istatistiksel olarak diğer tanı gruplarında anlamlı yüksek saptandı ($p < 0,05$). Kronik meningoensefalit grubunda oryantasyon-kooperasyon bozukluğu olmaması ve bu tanı grubundaki hastalarda duyu- motor kusuru görülme oranı diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,001$). Kronik meningoensefalit grubunda GKS medyan değeri 15 (14-15) puan olup diğer tanı gruplarına göre anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,001$). Ayrıca GKS sınıflarına bakıldığında 15 değerinin kronik meningoensefalit grubunda diğer gruplara göre daha yüksek oranda görüldüğü tespit edildi ($p=0,001$). Diğer nörolojik bozukluk incelemelerinde kronik meningoensefalit grubunda dokuz hastada 6. kraniyel sinir hasarı varlığı görülmüş olup diğer gruplara göre istatistiksel daha yüksek oranda tespit edildi ($p=0,001$).

Tablo 8: Başvuru anındaki semptomların ve fizik muayene bulgularının tanı gruplarına göre karşılaştırılması

Klinik Tanı Grubu		Akut bakteriyel menenjit	Akut meningoensefalit	Kronik meningoensefalit	Toplam	p
Ortalama semptom süresi	Med (IQR)	1 (1 - 2)	2 (1 - 3)	10 (7 - 23)	2 (1 - 4)	0,0001* ^a
Ateş		58 (%98,3)	47 (%83,9)	22 (%62,9)	127 (%84,7)	0,0001*
Baş ağrısı		59 (%100)	27 (%48,2)	27 (%77,1)	113 (%75,3)	0,0001*
Bulantı kusma		36 (%61)	11 (%19,6)	8 (%22,9)	55 (%36,7)	0,0001*
Kulak ağrısı		10 (%16,9)	1 (%1,8)	0 (%0)	11 (%7,3)	0,001*
Kişilik değişikliği		15 (%25,4)	42 (%75)	5 (%14,3)	62 (%41,3)	0,0001*
Uykuya meyil		48 (%81,4)	22 (%39,3)	12 (%34,3)	82 (%54,7)	0,0001*
Bilinç değişikliği		44 (%74,6)	47 (%83,9)	14 (%40)	105 (%70)	0,0001*
Ajitasyon		1 (%1,7)	10 (%17,9)	2 (%5,7)	13 (%8,7)	0,006*
Konuşma bozukluğu		1 (%1,7)	20 (%35,7)	3 (%8,6)	24 (%16)	0,0001*
GKS	Med (IQR)	13 (10 - 14)	14 (13 - 15)	15 (14 - 15)	14 (12 - 15)	0,0001* ^b
GKS	15	12 (%20,3)	16 (%28,6)	24 (%68,6)	52 (%34,7)	0,0001*
	13 - 14.	21 (%35,6)	30 (%53,6)	5 (%14,3)	56 (%37,3)	
	9 - 12.	22 (%37,3)	8 (%14,3)	5 (%14,3)	35 (%23,3)	
	<8	4 (%6,8)	2 (%3,6)	1 (%2,9)	7 (%4,7)	
Ense sertliği		54 (%91,5)	4 (%7,1)	10 (%28,6)	68 (%45,3)	0,0001*
Meningeal irritasyon		25 (%42,4)	0 (%0)	2 (%5,7)	27 (%18)	0,0001*
Klasik triad		39 (%66,1)	2 (%3,6)	7 (%20)	48 (%32)	0,0001*
Oryantasyon kooperasyon	var	13 (%22)	9 (%16,1)	19 (%54,3)	41 (%27,3)	0,0001*
Duyu motor kusur		4 (%6,8)	4 (%7,1)	12 (%34,3)	20 (%13,3)	0,001*
Nöbet		10 (%16,9)	20 (%35,7)	9 (%25,7)	39 (%26)	0,072
Diğer nörolojik bulgular	Yok	52 (%88,1)	48 (%85,7)	22 (%62,9)	122 (%81,3)	0,001*
	6.Siniri Hasarı	0 (%0)	1 (%1,8)	9 (%25,7)	10 (%6,7)	
	Denge Bozukluğu	2 (%3,4)	1 (%1,8)	1 (%2,9)	4 (%2,7)	
	Patolojik Refleks	4 (%6,8)	1 (%1,8)	1 (%2,9)	6 (%4)	
	Görme Kusuru	0 (%0)	1 (%1,8)	1 (%2,9)	2 (%1,3)	
	Diğer	1 (%1,7)	4 (%7,1)	1 (%2,9)	6 (%4)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdeler); GKS: Glasgow Koma Skoru.

^a farklılık akut bakteriyel menenjit- akut meningoensefalit, akut bakteriyel menenjit-kronik meningoensefalit, akut meningoensefalit- kronik meningoensefalit grupları arasındadır.

^b farklılık akut bakteriyel menenjit-kronik meningoensefalit, akut meningoensefalit-kronik meningoensefalit grupları arasındadır

Semptom ve fizik muayene bulguları, Multipleks PCR paneli çalışılan ve çalışılmayan gruplarda kıyaslandığında; ateş, ajitasyon, ense sertliği, meningeal irritasyon, klasik triad bulgularının M-PCR ME paneli çalışılmayan grupta çalışılan gruba göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). GKS değerleri M-PCR ME paneli çalışılmayan grupta çalışılan gruba göre anlamlı şekilde düşüktü ($p=0,02$). Ayrıca GKS sınıflarına bakıldığında, 15 değeri M-PCR ME paneli çalışılan grupta çalışılmayan gruba göre anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,014$) (Tablo 9)

Tablo 9: Başvuru anındaki semptomların ve fizik muayene bulgularının Multipleks PCR ME paneli çalışılan ve çalışılmayan hastalarda karşılaştırılması

		Multipleks PCR çalışıldı mı?		Toplam	p
		Çalışılmadı	Çalışıldı		
Ortalama Semptom Süresi	Med (IQR)	1 (1 - 2,75)	2 (1 - 7)	2 (1 - 4)	0,054
Ateş		52 (%92,9)	75 (%79,8)	127 (%84,7)	0,032*
Bulantı kusma		25 (%44,6)	30 (%31,9)	55 (%36,7)	0,118
Kulak ağrısı		5 (%8,9)	6 (%6,4)	11 (%7,3)	0,747
Kişilik değişikliği		25 (%44,6)	37 (%39,4)	62 (%41,3)	0,525
Uykuya meyil		34 (%60,7)	48 (%51,1)	82 (%54,7)	0,251
Blinç değişikliği		44 (%78,6)	61 (%64,9)	105 (%70)	0,077
Ajitasyon		10 (%17,9)	3 (%3,2)	13 (%8,7)	0,005* φ
Konuşma bozukluğu		9 (%16,1)	15 (%16)	24 (%16)	0,985
GKS	Med (IQR)	13 (12 - 14)	14 (13 - 15)	14 (12 - 15)	0,002*
GKS	15	12 (%21,4)	40 (%42,6)	52 (%34,7)	0,014*
	13 - 14.	21 (%37,5)	35 (%37,2)	56 (%37,3)	
	9 - 12.	20 (%35,7)	15 (%16)	35 (%23,3)	
	<8	3 (%5,4)	4 (%4,3)	7 (%4,7)	
Ense sertliği		34 (%60,7)	34 (%36,2)	68 (%45,3)	0,003*
Meningeal irritasyon		17 (%30,4)	10 (%10,6)	27 (%18)	0,002*
Klasik triad		25 (%44,6)	23 (%24,5)	48 (%32)	0,01*
Oryantasyon kooperasyon		12 (%21,4)	29 (%30,9)	41 (%27,3)	0,21
Duyu motor kusur		5 (%8,9)	15 (%16)	20 (%13,3)	0,221
Nöbet		16 (%28,6)	23 (%24,5)	39 (%26)	0,579
Diğer nörolojik Bulgular	Yok	45 (%80,4)	77 (%81,9)	122 (%81,3)	0,501
	6.sinir hasarı	4 (%7,1)	6 (%6,4)	10 (%6,7)	
	Denge Bozukluğu	1 (%1,8)	3 (%3,2)	4 (%2,7)	

	Patolojik Refleks	4 (%7,1)	2 (%2,1)	6 (%4)	
	Görme Kusuru	0 (%0)	2 (%2,1)	2 (%1,3)	
	Diğer	2 (%3,6)	4 (%4,3)	6 (%4)	

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdeler); ϕ : Fisher kesin Ki-kare testi GKS: Glaskow koma skoru.

Çalışmaya katılan hastalardan 16 tanesine LP yapılamamış olup, yapılamama sebepleri; onam alınamaması ve LP kontroendikasyonu sayılacak bulguların varlığı (kanama diyatezi vb) idi. LP yapılamayan hastalarda tanı; MSS enfeksiyonu düşündürülen bulgular varlığında kan kültüründe spesifik mikroorganizma üremesi ya da kraniyel MRG’de destekleyici bulgu olması ile konuldu.

Hastaların 25’inde LP tekrar edildi. LP tekrar sebepleri; tanının konulamaması sebebi ile yeniden numune alınıp incelenmesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve kriptokok menenjitisi tanılı hastalarda boşaltıcı amaçlı LP idi.

Tanı gruplarına göre Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) bulguları ve laboratuvar ve radyolojik özelliklerinin Tablo 10’da özetlendi;

Klinik tanı gruplarına göre incelemeler yapıldığında; BOS lökosit sayısı, BOS protein, kan beyaz küre, nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi, kreatinin, CRP ve prokalsitonin değerleri ABM grubunda diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0,05$).

BOS glukoz, BOS glukozu/ serum glukozu ve lenfosit sayısı değerleri akut meningoensefalit grubunda diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,001$). BOS LDH değeri ABM grubunda akut meningoensefalit grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,001$).

BOS görünümünün berrak olması akut meningoensefalit grubunda diğer gruplara göre daha yüksekti. Bulanık ve pürülan olması ise ABM grubunda diğer

gruplara göre daha yüksekti ($p=0,001$). BOS basıncı yüksekliği ABM grubunda diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,001$).

Hücre hakimiyetinin polimorf nüveli lökosit (PNL) olması ABM grubunda diğer gruplara göre yüksekti, lenfosit olması ise akut meningoensefalit grubunda diğer gruplara göre yüksekti ($p=0,031$).

Kraniyel BT incelemesinde sinüzit/mastoid varlığı ABM grubunda diğer gruplardan daha yüksekti ($p=0,001$). Ayrıca parankim tutulumu kronik meningoensefalit grubunda diğer gruplardan daha yüksekti ($p=0,001$).

Kraniyel MR incelemesinde leptomeningeal tutulum varlığı kronik meningoensefalit grubunda diğer gruplardan daha yüksekti ($p=0,001$).

Elektroensefalografi (EEG) hastaların yalnızca %35,3'üne uygulanmış olup 10 (%6,7) hastada yavaş dalga paterni, 12 (%8) hastada zemin aktivite bozukluğu, dört (%2,7) hastada aktif epileptik aktivite görüldü. EEG bulgularının normal ya da yavaş dalga paterni olması akut meningoensefalit grubunda diğer gruplardan daha yüksekti ($p=0,001$).

Tablo 10: Tanı gruplarına göre BOS bulguları, laboratuvar ve radyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi

Klinik Tanı Grubu		Akut bakteriyel Menenjit	Akut Meningoensefalit	Kronik Meningoensefalit	Toplam	<i>p</i>
BOS görünümü	Berrak	16 (%31,4)	45 (%93,8)	26 (%78,8)	87 (%65,9)	0,0001*
	Bulanık	24 (%47,1)	3 (%6,3)	3 (%9,1)	30 (%22,7)	
	Pürülan	11 (%21,6)	0 (%0)	0 (%0)	11 (%8,3)	
	Ksantokromik	0 (%0)	0 (%0)	4 (%12,1)	4 (%3)	
BOS basıncı yüksekliği		23 (%45,1)	6 (%12,2)	6 (%18,8)	35 (%26,5)	0,001*
BOS lökosit/mm ³	Med (IQR)	900 (310 - 3015)	60 (25 - 190)	100 (40 - 325)	300 (70 - 1280)	0,0001 ^a
Hücre hakimiyeti	PNL	43 (%95,6)	8 (%66,7)	11 (%84,6)	62 (%88,6)	0,031*
	Lenfosit	2 (%4,4)	4 (%33,3)	2 (%15,4)	8 (%11,4)	
BOS Glukoz (mg/dL)	Med (IQR)	49 (26 - 67,5)	71 (56 - 75)	49 (27,5 - 63,75)	59 (41,5 - 73)	0,0001 ^{a,b}
BOS glukoz/Ka n	A.O. ± S.S.	0,37 ± 0,22	0,58 ± 0,12	0,42 ± 0,21	0,46 ± 0,21	0,0001 ^{a,b}

glukozu(mg/dL)						
Eş zamanlı kan şekeri (mg/dL)	Med (IQR)	128,5 (107,25 - 156)	117 (101 - 137)	115 (96,5 - 139,75)	120 (103 - 144)	0,122
BOS Protein (mg/dL)	Med(IQR)	217 (105,5 - 428,75)	62,1 (44,8 - 120)	71 (48 - 165)	104 (49 - 217)	0,0001^{*,a}
BOS Na (mmol/L)	A.O. ± S.S.	144,59 ± 4,1	144,59 ± 5,72	142,63 ± 5,04	144,12 ± 5,05	0,342
BOS LDH (U/L)	Med (IQR)	104 (48 - 223)	19 (16,5 - 37)	33 (19 - 57,5)	40 (19 - 104)	0,0001^{*,c}
Kan beyaz küre u/L	Med (IQR)	13600 (10400 - 20180)	8745 (6800 - 10675)	8300 (4100 - 10400)	10085 (7100 - 14180)	0,0001^{*,a}
Nötrofil sayısı (u/L)	Med (IQR)	11900 (6952,5 - 18555)	6860 (4610 - 8380)	5465 (2872,5 - 8945)	7700 (4785 - 11350)	0,0001^{*,a}
Nötrofil oranı (%)	Med (IQR)	87,5 (80,75 - 91)	72 (66 - 81)	74,5 (59,5 - 84,5)	81 (67,5 - 87,5)	0,0001^{*,a}
Lenfosit sayısı (u/L)	Med (IQR)	890 (600 - 1300)	1400 (1000 - 1900)	900 (600 - 1400)	1000 (715 - 1580)	0,0001^{*,b}
Hemoglobin (g/dL)	A.O. ± S.S.	13,17 ± 1,56	12,44 ± 1,92	12,51 ± 1,89	12,74 ± 1,8	0,065
AST (U/L)	Med (IQR)	24 (15,75 - 38,5)	24 (18 - 38)	23 (18 - 40)	23,5 (18 - 38)	0,987
ALT (U/L)	Med (IQR)	22 (14,75 - 30,5)	20 (13 - 32)	26 (17 - 60)	22,5 (14 - 34)	0,174
Kreatinin (mg/dl)	Med (IQR)	0,8 (0,7 - 0,96)	0,74 (0,6 - 0,85)	0,65 (0,53 - 0,83)	0,74 (0,61 - 0,9)	0,003^{*,a}
CRP (mg/L)	Med (IQR)	139 (64,5 - 278,5)	10,5 (4 - 29)	7 (3 - 37)	31 (6 - 133,5)	0,0001^{*,a}
Prokalsitonin (µg/L)	Med (IQR)	1,75 (0,07 - 6,5)	0,07 (0,04 - 0,13)	0,08 (0,03 - 0,18)	0,09 (0,05 - 0,8)	0,0001^{*,a}
Kraniyel BT	MSS Enfeksiyon Bulgusu Yok	40 (%74,1)	50 (%94,3)	25 (%73,5)	115 (%81,6)	0,0001[*]
	Sinüzit/Mastoid	12 (%22,2)	0 (%)	2 (%5,9)	14 (%9,9)	
	Leptomeningeal Tutulum	1 (%1,9)	0 (%)	0 (%)	1 (%0,7)	
	Parankim Tutulumu	1 (%1,9)	3 (%5,7)	7 (%20,6)	11 (%7,8)	
Kraniyel MRG	MSS Bulgusu Yok	36 (%78,3)	21 (%38,2)	10 (%32,3)	67 (%50,8)	0,0001[*]
	Leptomeningeal Tutulum	3 (%6,5)	6 (%10,9)	11 (%35,5)	20 (%15,2)	
	Parankimal Tutulum	7 (%15,2)	28 (%50,9)	10 (%32,3)	45 (%34,1)	
EEG	EEG Çekilmemiş	55 (%93,2)	31 (%55,4)	26 (%74,3)	112 (%74,7)	0,0001[*]
	EEG Normal	1 (%1,7)	8 (%14,3)	3 (%8,6)	12 (%8)	

	Yavaş Dalga	1 (%1,7)	7 (%12,5)	2 (%5,7)	10 (%6,7)
	Zemin aktivite Bozukluğu	2 (%3,4)	6 (%10,7)	4 (%11,4)	12 (%8)
	Epileptik Aktivite	0 (%0)	4 (%7,1)	0 (%0)	4 (%2,7)

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: Aritmetik ortalama S.S: Standart sapma; Medyan (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdeler); BOS: Beyin Omurilik Sıvısı. PNL: Polimorf nüveli lökosit. LDH: Laktat dehidrogenaz ALT: Alanin aminotransferaz. AST: Aspartat aminotransferaz CRP:C-reaktif protein. BT: Bilgisayarlı tomografi. MRG: Manyetik rezonans görüntüleme. EEG: Elektroensefalografi. MSS: Merkezi sinir sistemi

^afarklılık akut bakteriyel menenjit- akut meningoensefalit, akut bakteriyel menenjit- kronik meningoensefalit grupları arasındadır.

^bfarklılık akut bakteriyel menenjit- akut meningoensefalit, akut meningoensefalit- kronik meningoensefalit grupları arasındadır.

^cfarklılık akut bakteriyel menenjit- akut meningoensefalit grupları arasındadır.

Tablo 11: Multipleks PCR ME paneli çalışılan ve çalışılmayan gruplarda BOS bulguları, laboratuvar sonuçlarının ve radyolojik görüntülemelerinin değerlendirilmesi

		Multipleks PCR Çalışma Durumu			p
		Çalışmadı	Çalışıldı	Toplam	
BOS Görünümü	Berrak	15 (%39,5)	72 (%76,6)	87 (%65,9)	0,0001*
	Bulanık	17 (%44,7)	13 (%13,8)	30 (%22,7)	
	Pürülan	5 (%13,2)	6 (%6,4)	11 (%8,3)	
	Ksantokromik	1 (%2,6)	3 (%3,2)	4 (%3)	
BOS Basıncı yüksekliği		15 (%38,5)	20 (%21,5)	35 (%26,5)	0,044*
BOS Lökosit/mm ³	Med (IQR)	900 (192,5 - 3050)	140 (60 - 480)	300 (70 - 1280)	0,001*
Hücre Hakimiyeti	PNL	26 (%96,3)	36 (%83,7)	62 (%88,6)	0,14
	Lenfosit	1 (%3,7)	7 (%16,3)	8 (%11,4)	
BOS Glukoz (mg/dl)	Med (IQR)	54 (29 - 65)	61 (44 - 74)	59 (41,5 - 73)	0,081
BOS Glukoz/Kan Şekeri (mg/dl)	Med (IQR)	0,46 (0,28 - 0,58)	0,51 (0,35 - 0,6)	0,51 (0,32 - 0,59)	0,22
Eş Zamanlı Kan Şekeri (mg/dl)	Med (IQR)	112 (101 - 150)	120,5 (105 - 143,25)	120 (103 - 144)	0,431
BOS Protein mg/dl)	Med (IQR)	201,5 (113,25 - 518,5)	73,4 (47 - 156)	104 (49 - 217)	0,0001*
BOS Na (Mmol/L)	A.O. ± S.S.	144,27 ± 4,04	144,08 ± 5,29	144,12 ± 5,05	0,898
BOS LDH (U/L)	A.O. ± S.S.	204,91 ± 339,99	74,27 ± 108,52	98,63 ± 179,18	0,028*
Kan Beyaz Küre (U/L)	A.O. ± S.S.	12335,88 ± 7263,15	10650,85 ± 5562,41	11279,93 ± 6281,18	0,268
Nötrofil Sayısı (U/L)	A.O. ± S.S.	11323,02 ± 14700,77	8966,38 ± 6229,33	9706,06 ± 9720,13	0,902

Nötrofil Oranı (%)	A.O. ± S.S.	78,07 ± 14,33	76,21 ± 13,11	76,8 ± 13,48	0,267
Lenfosit Sayısı (U/L)	A.O. ± S.S.	1190 ± 690,52	1312,34 ± 888,97	1267,18 ± 821,02	0,485
Hemoglobin (g/dl)	A.O. ± S.S.	13,06 ± 1,63	12,55 ± 1,87	12,74 ± 1,8	0,098
AST (U/L)	A.O. ± S.S.	45,06 ± 51,85	32,95 ± 35,15	37,15 ± 41,93	0,021*
ALT (U/L)	A.O. ± S.S.	40,3 ± 46,69	26,95 ± 20,09	31,58 ± 32,41	0,046*
Kreatinin (mg/dl)	A.O. ± S.S.	0,81 ± 0,4	0,82 ± 0,4	0,81 ± 0,4	0,64
CRP (mg/L)	A.O. ± S.S.	96,16 ± 109,31	75,33 ± 102,3	83,02 ± 105,06	0,065
Prokalsitonin (mg/L)	A.O. ± S.S.	2,58 ± 3,54	1,51 ± 4,69	1,68 ± 4,53	0,026*
Kraniyel BT	MSS Enfeksiyon Bulgusu Yok	39 (%79,6)	76 (%82,6)	115 (%81,6)	0,029*
	Sinüzit/Mastoid	8 (%16,3)	6 (%6,5)	14 (%9,9)	
	Leptomingeal Tutulum	1 (%2)	0 (%0)	1 (%0,7)	
	Parankim Tutulumu	1 (%2)	10 (%10,9)	11 (%7,8)	
Kraniyel MRG	MSS Bulgusu Yok	26 (%59,1)	41 (%46,6)	67 (%50,8)	0,272
	Leptomingeal Tutulum	4 (%9,1)	16 (%18,2)	20 (%15,2)	
	Parankimal Tutulum	14 (%31,8)	31 (%35,2)	45 (%34,1)	
EEG	EEG Çekilmemiş	46 (%82,1)	66 (%70,2)	112 (%74,7)	0,371
	EEG Normal	2 (%3,6)	10 (%10,6)	12 (%8)	
	Yavaş Dalga	4 (%7,1)	6 (%6,4)	10 (%6,7)	
	Zemin Aktivite Bozukluğu	3 (%5,4)	9 (%9,6)	12 (%8)	
	Epileptik Aktivite	1 (%1,8)	3 (%3,2)	4 (%2,7)	

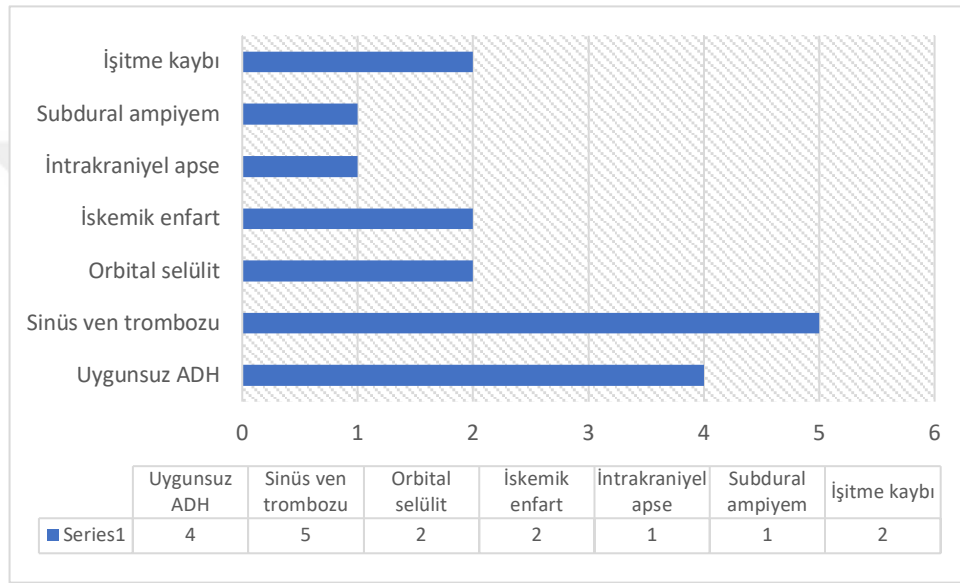
*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: Aritmetik ortalama; S.S: Standart sapma; Medyan (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdeler); BOS: Beyin Omurilik Sıvısı. PNL: Polimorf nüveli lökosit. LDH: Laktat dehidrogenaz ALT: Alanin aminotransferaz. AST: Aspartat aminotransferaz CRP:C-reaktif protein. BT: Bilgisayarlı tomografi. MRG: Manyetik rezonans görüntüleme. EEG: Elektroensefalografi. MSS: Merkezi sinir sistemi.

Multiplerks PCR çalışılma durumlarına göre incelemeler yapıldığında;

çalışılan grupta BOS görünümünün berrak olması anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,001$). BOS basıncı yüksekliği multiplerks PCR çalışılmayan grupta çalışılan gruba göre anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,044$).

BOS lökosit değerleri, BOS protein değerleri, BOS LDH değerleri, AST ve ALT değerleri, prokalsitonin değerleri multiplerks PCR çalışılmayan grupta çalışılan gruba

göre anlamlı şekilde yüksekti. Ayrıca kraniyel BT bulgusu incelemesinde, M-PCR ME paneli çalışılan grupta parankim tutulumunun çalışılmayan gruba göre daha yüksek olduğu, çalışılmayan grupta ise sinüzit/mastoid bulgusunun çalışılan gruba göre daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,029$). (Tablo 11)



Şekil 7:MSS tanı hastaların takipleri sırasında görülen komplikasyonlar

Çalışmamıza katılan hastalardan 14 (%9,3) kişinin BOS kültüründe üreme görüldü. Üremeler değerlendirildiğinde yedi kişide *Streptococcus pneumoniae*, dört kişide *Cryptococcus neoformans*, iki kişide *Listeria monocytogenes*, bir kişide *Neisseria meningitis* ürediği görüldü. Dört hastanın BOS kültüründe üreyen mikroorganizma kontaminan olarak yorumlandı.

Hastalardan yedi (%4,6) kişinin kan kültüründe MSS enfeksiyonuna etken olan mikroorganizma üredi. Üç hastada kan kültüründe *Streptococcus pneumoniae*, üç hastada *Cryptococcus neoformans* ve bir hastada *Listeria monocytogenes* üredi.

Onüç hastanın (%8,6) Gram boyamasında mikroorganizma gözlemlendi. Dokuz hastada Gram pozitif koklar, bir hastada Gram negatif kok, üç hastada maya görüldü.

Tüberküloz meningoensefalit tanısı alan 21 hastanın beş tanesinde BOS'da TB kültürü üremesi olduğu, iki hastada BOS'da asite rezistan basil (ARB) pozitifliği, beş hastada BOS'da TB PCR pozitifliği saptandı. TB menenjit tanılı hastaların altısının (%28,5) dissemine TB olduğu tespit edildi. TB meningoensefalit tanılı hastaların %66,6 (n=14)'sında kraniyel MRG'de TB düşündürülen bulgular izlendi.

Batı Nil ensefaliti tanılı iki hastanın tanısı MSS enfeksiyonu bulguları varlığı yanında referans laboratuvarında kanda BNV IgM antikor pozitifliği ile konuldu.

Çalışmaya katılan hastaların ampirik tedavileri değerlendirildiğinde hastaların %21,3'üne (n=32) seftriakson+ampisilin+asiklovir kombinasyonu başlandığı görüldü. Hastaların %26'sında (n=39) seftriakson+asiklovir kombinasyonu, %16'sında (n=24) seftriakson+vankomisin kombinasyonu, %8,6'sında (n=13) seftriakson+ampisilin kombinasyonu başlandığı görüldü. Hastaların %13,3'üne (n=20) yalnızca seftriakson, %2,6'sında (n=4) yalnızca asiklovir başlandığı görüldü.

Deksametazonun hastaların %25,3 (n=38)'üne başlandığı görüldü. Deksametazon başlanan hastaların 16 tanesi (%42,1) TB meningoensefalit tanısı ile, 17 tanesi (%11,3) ABM tanısı ile takip edilmişti.

Tablo 12: Multiplex PCR ME panelinin çalışmaya katılan tüm hastalarda klinik yararının değerlendirilmesi

Tüm hastalar		Çalışılmadı	Çalışıldı	p
Ampirik tedavi süresi	Med (IQR) gün	5 (1 - 10)	2 (1 - 5,75)	0,039*
Asiklovir kullanım süresi	Med (IQR) gün	10 (5 - 14)	7 (3,25 - 14)	0,412
Vankomisin kullanım süresi	Med (IQR) gün	14 (7 - 18)	9 (2,75 - 16,5)	0,434
Seftriakson kullanım süresi	Med (IQR) gün	10 (5 - 14)	5 (2 - 10)	0,0001*
Ampisillin kullanım süresi	Med (IQR) gün	4,5 (3 - 8)	2 (2 - 6,75)	0,262

Toplam antimikrobiyal kullanım süresi	Med (IQR) gün	14 (10 - 16,25)	14 (10 - 21)	0,15
Deksametazon	Var	18 (%32,1)	20 (%21,3)	0,139
Hastanede yatış süresi	Med (IQR) gün	14 (10 - 18,75)	15 (10 - 24,25)	0,278
Amirik tedavi etkeni kapsyor mu	Hayır	6 (%10,7)	25 (%26,6)	0,065
	Evet	33 (%58,9)	44 (%46,8)	
	Bilinmiyor	17 (%30,4)	25 (%26,6)	
Antimikrobiyal tedavi daraltıldı mı?	Evet	20 (%35,7)	65 (%69,1)	0,0001*
YBÜ takip süresi	Med (IQR) gün	9 (4 - 13,5)	12 (3,25 - 37)	0,25
Entübasyon		12 (%21,4)	18 (%19,1)	0,736
Komplikasyon		8 (%14,3)	20 (%21,3)	0,288
Sekel varlığı	Yok	46 (%82,1)	71 (%75,5)	0,023*
	İşitme Azlığı	6 (%10,7)	2 (%2,1)	
	Pleji	1 (%1,8)	1 (%1,1)	
	Kognitif Fonk Bozuk	2 (%3,6)	7 (%7,4)	
	Görme Kaybı	0 (%0)	1 (%1,1)	
	Ex	1 (%1,8)	12 (%12,8)	
14 günlük sağkalım		56 (%100)	93 (%98,9)	1
30 günlük sağkalım		56 (%100)	91 (%96,8)	0,293
YBÜ Yatış	var	17 (%30,4)	28 (%29,8)	0,941

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık; Med (IQR): Ortanca (25.-75. Yüzdelikler); YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

Multipleks PCR ME paneli çalışılan ve çalışılmayan tüm hastalar kıyaslandığında; amirik tedavi süresi, M-PCR ME paneli çalışılan grupta iki (1-5,75) gün, M-PCR ME paneli çalışılmayan grupta beş (1-10) gün olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısaydı ($p=0,039$) (Tablo 12).

M-PCR ME paneli çalışan grupta antimikrobiyal tedavi %69 oranında daraltılmış (de-eskalasyon) olup, çalışılmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,0001$).

Sefriakson kullanım süresi M-PCR ME paneli çalışılmayan hastalarda 10 (5–14) gün, çalışılanlarda ise beş (2-10) gün olup istatistiksel anlamlı olarak daha kısaydı ($p=0,001$).

Sekel varlığı M-PCR ME paneli çalışılan grupta daha yüksekti, işitme azlığı ise M-PCR ME paneli çalışılmayan grupta daha yüksekti ($p=0,023$) (Tablo 12). Çalışmaya

katılan tüm hastalarda medyan antimikrobiyal tedavi süresi 14 (10-21) gün olarak hesaplandı.

Tablo 13: Multipleks PCR ME panelinin akut bakteriyel menenjit hastalarında klinik yararının değerlendirilmesi

Akut Bakteriyel Menenjit		Çalışılmadı	Çalışıldı	p
Ampirik tedavi süresi	Med (IQR) gün	3 (1 - 8,5)	1 (1 - 3)	0,06
Hedefe yönelik tedaviye kaçınıcı gün geçildi	Med (IQR) gün	1 (1 - 6)	1 (1 - 2,25)	0,183
Asiklovir kullanım süresi	Med (IQR) gün	5,5 (3 - 10)	1 (1 - 2,75)	0,003*
Vankomisin kullanım süresi	Med (IQR) gün	14 (7 - 18)	5 (2 - 16)	0,3
Seftriakson kullanım süresi	Med (IQR) gün	12 (10 - 14)	10 (4,5 - 14)	0,383
Ampisillin kullanım süresi	Med (IQR) gün	3 (3 - 14)	4 (2 - 21)	0,773
Toplam antimikrobiyal kullanım süresi	Med(IQR) gün	14 (10 - 14,5)	14 (11 - 20,5)	0,124
Deksametazon		12 (%36,4)	5 (%19,2)	0,149
Hastanede yatış süresi	Med (IQR) gün	14 (10 - 17)	14,5 (11,5 - 22,5)	0,275
YBÜ takip süresi	Med (IQR) gün	7 (3 - 12)	4 (2 - 17)	0,714
Entübasyon	Var	9 (%27,3)	2 (%7,7)	0,091
Komplikasyon	Var	5 (%15,2)	6 (%23,1)	0,511
Sekel varlığı	Yok	26 (%78,8)	23 (%88,5)	0,233
	İşitme Azlığı	4 (%12,1)	2 (%7,7)	
	Pleji	1 (%3)	0 (%0)	
	Kognitif Fonk. Bozuk.	2 (%6,1)	0 (%0)	
	Ex	0 (%0)	1 (%3,8)	
14 günlük sağkalım		33 (%100)	26 (%100)	-
30 günlük sağkalım		33(%100)	26 (%100)	-
YBÜ yatışı	Var	14 (%42,4)	8 (%30,8)	0,358

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; Med (IQR): Ortanca (25.-75. Yüzdelikler); YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

Akut bakteriyel menenjit tanı grubunda multipleks PCR ME paneli çalışılan ve çalışılmayan hastalar karşılaştırıldığında; asiklovir kullanım süresinin 5,5 (3-10)

günden bir (1-2,75) güne kısaldığı görüldü ve M-PCR ME paneli çalışılan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,003$). (Tablo 13)

Tablo 14: Multipleks PCR ME panelinin akut meningoensefalit hastalarında klinik yararının değerlendirilmesi

Akut Meningoensefalit		Çalışılmadı	Çalışıldı	<i>p</i>
Ampirik tedavi süresi	Med (IQR) gün	6 (4 - 10)	2 (1,5 - 6)	0,002*
Hedefe yönelik tedaviye kaçınıcı gün geçildi	Med (IQR) gün	5 (4 - 7)	2 (1 - 6)	0,034*
Asiklovir kullanım süresi	Med (IQR) gün	13 (9 - 16)	12 (7 - 16,75)	0,783
Seftriakson kullanım süresi	Med (IQR) gün	5,5 (4 - 9,25)	3 (2 - 7)	0,016*
Ampisillin kullanım süresi	Med (IQR) gün	4,5 (4 - 0)	2 (2 - 6)	-
Toplam antimikrobiyal kullanım süresi	Med (IQR) gün	13 (9 - 16)	12 (7 - 16,5)	0,78
Deksametazon	var	1 (%6,7)	2 (%4,9)	1
Hastanede yatış süresi	Med (IQR) gün	14 (9 - 16)	13 (7 - 21)	0,963
Ampirik tedavi etkeni kapsıyor mu?	Hayır	2 (%13,3)	4 (%9,8)	0,885
	Evet	7 (%46,7)	18 (%43,9)	
	Bilinmiyor	6 (%40)	19 (%46,3)	
YBÜ takip süresi	Med (IQR) gün	-	11 (4 - 19)	-
Entübasyon yapıldı mı	var	1 (%6,7)	7 (%17,1)	0,428
Komplikasyon	var	2 (%13,3)	3 (%7,3)	0,602
Sekel varlığı	Yok	14 (%93,3)	33 (%80,5)	0,098
	İşitme Azlığı	1 (%6,7)	0 (%0)	
	Pleji	0 (%0)	1 (%2,4)	
	Kognitif Fonk Bozuk	0 (%0)	4 (%9,8)	
	Ex	0 (%0)	3 (%7,3)	
14 günlük sağkalım		15 (%100)	40 (%97,6)	1
30 günlük sağkalım		15 (%100)	40 (%97,6)	1
YBÜ Yatış	var	1 (%6,7)	9 (%22)	0,259

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık; Med (IQR): Ortanca (25.-75. Yüzdeler); YBÜ: yoğun bakım ünitesi.

Ampirik tedavi süresi ve hedefe yönelik tedaviye geçilen gün/süre karşılaştırıldığında; multipleks PCR ME paneli çalışılan grupta çalışılmayanlara göre anlamlı düzeyde kısa olduğu görüldü ($p=0,002$, $p=0,034$). Seftriakson kullanım

süresinin 5,5 (4-9,25) günden üç (2-7) güne kısaldığı ve M-PCR ME paneli çalışılan kişilerde çalışılmayanlara göre anlamlı düzeyde kısa olduğu saptandı ($p=0,016$) (Tablo 14).

Tablo 15: Multipleks PCR ME panelinin kronik meningoensefalit hastalarında klinik yararının değerlendirilmesi

Kronik Meningoensefalit		Çalışılmadı	Çalışıldı	<i>p</i>
Ampirik tedavi süresi	Med (IQR) gün	5 (3 - 13)	5 (2 - 8,5)	0,801
Hedefe yönelik tedaviye kaçınıcı gün geçildi	Med (IQR) gün	5,5 (4,25 - 12,5)	3 (1,5 - 7,5)	0,15
Asiklovir kullanım süresi	Med (IQR) gün	-	3,5 (2,25 - 8,75)	-
Vankomisin kullanım süresi	Med (IQR) gün	-	14 (6 - 0)	-
Seftriakson kullanım süresi	Med (IQR) gün	12 (5 - 14)	5 (2,5 - 10)	0,246
Ampisillin kullanım süresi	Med (IQR) gün	-	2 (2 - 3,5)	-
Toplam antimikrobiyal kullanım süresi	Med (IQR) gün	21 (14 - 25)	31 (20,75 - 39)	0,1
Deksametazon	var	5 (%62,5)	13 (%48,1)	0,691
Hastanede yatış süresi	Med (IQR) gün	23,5 (14,25 - 35,5)	28 (14 - 38)	0,714
Amirik tedavi etkeni kapsıyor mu	hayır	4 (%50)	16 (%59,3)	0,526
	evet	1 (%12,5)	6 (%22,2)	
	bilinmiyor	3 (%37,5)	5 (%18,5)	
YBÜ takip süresi	Med (IQR) gün	15 (12 - 0)	37 (11 - 53)	-
Entübasyon	var	2 (%25)	9 (%33,3)	1
Komplikasyon	var	1 (%12,5)	11 (%40,7)	0,216
Sekel varlığı	yok	6 (%75)	15 (%55,6)	0,183
	işitme azlığı	1 (%12,5)	0 (%0)	
	kognitif fonk bozuk	0 (%0)	3 (%11,1)	
	görme kaybı	0 (%0)	1 (%3,7)	
	Ex	1 (%12,5)	8 (%29,6)	
14 günlük sağkalım		8(%100)	27 (%100)	-
30 günlük sağkalım		8 (%100)	2 5(%92,6)	1
YBÜ yatış	Var	2 (%25)	11 (%40,7)	0,68

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık; Med (IQR): Ortanca (25.-75. Yüzdeler) YBÜ: yoğun bakım ünitesi.

Kronik meningoensefalit tanı grubunda Multipleks PCR ME panelinin klinik yararlığının değerlendirildiğinde; çalışılan ve çalışılmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 15).

5.TARTIŞMA

MSS enfeksiyonları; önemli mortalite, morbidite ve hayat kalitesini ileri derecede bozabilecek kalıcı nörolojik sekellere neden olan, ivedilikle müdahale edilmesi gereken bir enfeksiyon hastalıkları acil durumudur (1). Multipleks PCR yöntemleri BOS'ta bulunan patojenin nükleik asidini yüksek duyarlılık ve özgüllükte tespit edebilmesi sebebiyle hastaların tedavi yönetiminde oldukça önemlidir. Multipleks PCR Menejit/Ensefalit (ME) panelinin bakteriyel patojenler için %90'lara varan duyarlılık, %98'lere varan özgüllüğü bulunmaktadır. HSV-2, enterovirüs, VZV gibi virüslerde özgüllük %99 iken duyarlılık %75'lerde bulunmuştur (111).

Çalışmamıza katılan 150 hastanın yaş ortalaması $46,4 \pm 17,4$ yıl, %63,3'ü erkekti. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda yaş ortalaması benzerlik göstermekle birlikte erkek yüzdesi daha fazladır (112–114). Tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde akut meningoensefalit grubundakilerin yaş ortalaması (51,9 yıl), kronik meningoensefalit (40,8 yıl) grubundakilere göre istatistiksel anlamlı düzeyde yüksekti. Yine kronik meningoensefalit grubundaki hastaların erkek cinsiyet oranı anlamlı yüksekti. Ülkemizde HIV enfekte bireylerin %80'nini erkek cinsiyet oluşturmaktadır (115). Çalışmamızdaki HIV enfekte bireylerin biri hariç hepsi erkek idi. HIV enfekte bireylerin çoğunun bu tanı grubunda olmasının kronik meningoensefalit tanı grubundaki erkek oranının yüksek olmasına katkıda bulunmuş olabileceği düşünüldü.

Tanı grupları değerlendirildiğinde hastaların %39'u ABM, %37'si akut meningoensefalit, %23'ü kronik meningoensefalit kategorisinde idi. *Pişkin ve ark.'nın* yaptığı tek merkezli çalışmada ABM oranı %54'lerde (113), *Fısgın ve ark.'nın*

çalışmasında ABM %47'lerde olup (116), çalışmamızdaki orandan yüksektir. Bu çalışmalarda *Acinetobacter* spp, metisiline- dirençli *S. aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* gibi nozokomiyal kökenli bakteriyel menenjit olgularının da çalışmaya dahil edilmesinden dolayı ABM oranının bizim çalışmamızdan yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda HIV enfekte hasta sayısı %10 (n=15) olup HIV pozitifliği kronik meningoensefalit grubunda diğer tanı gruplarına göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p<0.0001$). Bu durum çalışmamızdaki kronik meningoensefalit tanılı hasta sayısını arttırmıştır. Tüm hastalar içinde kronik meningoensefalit tanısı alanların oranı %23'dür. Erdem ve arkadaşlarının çalışmasında kronik sebepler %9 saptanmış olup çalışmamıza göre düşük orandadır (117). Bu farkın Erdem ve ark'nın HIV enfekte hasta oranının daha az (%2) olmasından kaynaklandığı düşünmekteyiz.

Pnömonokok aşısının uygulamaya girmesiyle tüm dünyada bakteriyel menenjitler içinde pnömokokların oranında azalma olsa da, bu bakteri türü hala en sık görülen etkenler arasındadır(106). Çalışmamızda da bakteriyel etyolojiye baktığımızda *Mycobacterium tuberculosis* %14 ve *Streptococcus pneumoniae* %12 oranında saptanmış olup en sık saptanan iki bakteridir. Erdem ve arkadaşlarının 2583 kişide yaptığı çok uluslu çalışmada MSS enfeksiyonunun tüm etkenleri içinde en sık saptanan bakteriyel patojenler ile benzerlik göstermektedir (117).

Tüm dünyada sporadik ensefalitlerin en sık sebebi olarak Herpes Simpleks Ensefaliti gösterilmiştir(118). Diğer ensefalit etkenlerine baktığımızda etyoloji coğrafi bölgeye ve ülkeye göre farklılık gösterebilmektedir. *Olsen ve ark.*'nin Tayland'ta yaptıkları çalışmada (119) en sık ensefalit etkenleri sırasıyla Japon Ensefaliti Virüsü ve enterevirüs iken; çalışmamızda akut meningoensefalitler arasında en sık saptanan viral etyoloji %21 oranı ile HSV-1 bulunmuştur. Bu bulgumuz, *Pişkin ve ark.*'nin ülkemizde yapılan 244 MSS olgusunun değerlendirdiği çalışması ile benzedir (113). *Gökkılıç ve ark.*'lerinin Türkiye'de MSS enfeksiyonların viral etiyolojilerinin

incelendiği bibliyometrik çalışmasında en çok saptanan etken enterovirüs iken, ikinci en sık etken HSV-1 olmuştur. Enterovirüsün pediatrik popülasyonda daha sık görülmesi ve *Gökkılıç ve ark'*larının pediatrik hastaları da çalışmalarına dahil etmesi sebebiyle enterovirüs sıklığının bizim çalışmamızdan daha yüksek bulunduğunu düşündük (30).

Risk faktörleri değerlendirildiğinde; menenjit geçirme öyküsü, kafa travması, mastoidit/sinüzit varlığı, rinore varlığı, nazofaringeal girişim öyküsü bulunması ABM grubunda diğer tanı gruplarına göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti. Toplum kökenli ABM'li hastaların risk faktörleri incelendiğinde bu bulgularımız literatürdeki çalışmalar ile benzerdir (120–122). Hollanda'da yapılmış 2022 ABM epizotunun değerlendirildiği çalışmada rinore varlığı %3 bulunmuştur (123). Çalışmamızda rinore oranı %6,7 (n=4) olup daha yüksek orandandır. Aynı çalışmada rinoresi olanların yarısında rekürren menenjit epizotu gelişmiş olup çalışmamız ile benzerdir.

İmmunosupresyon tüm hastaların %40'ında saptanmış olup en sık immunosupresyon sebepleri sırası ile DM (%44), HIV enfeksiyonu (%26) ve kemoterapi öyküsü (%11)'dir. *Erdem ark.* 'nın MSS enfeksiyonu tanısı alan 2583 hastayı inceledikleri çalışmalarında hastaların %23'ünde immunosupresyon gözlenmiştir. Çalışmamızda immunosupresyon varlığı kronik meningoensefalit grubunda diğer tanı gruplarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. ($p<0.02$) Bu farklılığın da HIV enfekte bireylerin çoğunun kronik meningoensefalit grubunda olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

ABM'li hastalarda klasik triad bulguları (ateş, ense sertliği, bilinç değişikliği) literatürdeki çalışmalarda %40-50 oranında belirtilmiştir(106). *Beek ve ark* toplum kökenli 696 ABM'li hastada yaptığı çalışmada(40) klasik menenjit triadı oranını %44 ile literatür ile uyumlu bulmuşken, çalışmamızda ABM grubunda klasik triad oranı %66 olup literatürdeki orandan daha yüksek bulundu.

MSS enfeksiyonu tanısı alan hastalarımızda en sık başvuru şikayeti, ateş (%85) olup *Balin ve ark*'nın çalışması ile benzerdir (112). En sık görülen diğer bulgular; baş ağrısı (%75), bilinç değişikliği (%70) ve uykuya meyil (%54) olup *Kahraman ve ark*'nın çalışması ile benzer bulunmuştur. Akut bakteriyel menenjit patogenezinde artmış intrakraniyel basınç ve serebral ödem bulunmaktadır. Artmış intrakraniyel basıncında bulantı- kusmayı tetiklediği bilinmektedir (17). Hastalarımızda bulantı- kusma ABM grubunda %66 oranında olup diğer tanı grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Hastaların radyolojik bulguları değerlendirildiğinde kraniyal BT istenenlerin %81'inde MSS ilişkili bulgu saptanmaz iken; ABM tanı grubunda mastoidit/sinüzit varlığı diğer tanı gruplarına göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu. ABM patogenezinde komşuluk yolu ile yayılım (sinüzit, mastoidit) patogenezinde önemli mekanizmalardan olup çalışmamızda otojen kaynaklı MSS enfeksiyonu türünün ABM olması hastalığın patofizyolojisi ile uyumluydu. (35,124). MRG istenen hastaların ise yarısında MSS enfeksiyonu ile ilişkili bulgu saptanmazken, bulgu görülenlerin %35'inde parankimal tutulum, %15'inde leptomeningeal tutulum mevcuttu. Herpes simpleks virüs ensefalitinde özellikle temporal loblarda T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens, T1'de hipointens parankimal tutulum görülebilmektedir(125). Çalışmamızda akut meningoensefalit tanı grubunda parankimal tutulum görülmesi istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Bu grupta en sık görülen etken HSV-1 olması sebebi ile parankim tutulumunun fazla olması literatür ile uyumlu bulundu.

Multipleks PCR ME panelinin rutin laboratuvar testi olarak kullanım kolaylığı ve erken sonuç vermesinin de avantajı ile, testin gereğinden fazla kullanılması endişelerini ortaya çıkarmıştır. *Radmard ve ark*'nın yaptığı çalışmada testin kullanıldığı hastaların üçte birinden fazlasında MSS enfeksiyonu şüphesinin çok az olduğu veya hiç olmadığı gösterilmiştir (126). Başka bir çalışmada düşük oranda M-PCR ME panelinde pozitiflik saptandığı ve testin gereğinden fazla kullanılmış olabileceğine işaret edilmiştir (9). Çalışmamızda hastaların %62'sinde (n=94) M-PCR

ME paneli çalışılmış ve etken saptanma oranı %51 (n=48) bulunmuştur. Çalışmamıza yalnızca kesin tanı MSS enfeksiyonu olan hastalar alınmış olması sebebi ile etken saptanma oranının literatürdeki çalışmalardan (9,126,127) yüksek çıktığını düşünmekteyiz.

M-PCR ME paneli çalışılan grupta saptanan etkenlerin dağılımına baktığımızda; sıklık sırasıyla; *Streptococcus pneumoniae* [%13,8, (n=13)], HSV-1 [%11,7, (n=11)], *Listeria monocytogenes* [%6,4 (n=6)] bulunmuştur. *Leber ve ark'nin* çok merkezli 1560 BOS sıvısının incelendiği çalışmasında (6) sık saptanan etkenler sırasıyla enterovirüs, HHV-6, *Streptococcus pneumoniae*, HSV-2 bulunmuştur. *Radmard ve ark'nin* 705 BOS numunesinin incelendiği çalışmasında ise (126) sırasıyla HHV-6, enterovirüs, VZV en sık saptanan etkenler olarak bulunmuştur. Türkiye'de *Akkaya ve ark* tarafından yapılmış 200 BOS örneğinin değerlendirildiği çalışmada ise (128) sıklık sırası ile enterovirüs, adenovirüs, HSV-1, *S. pneumoniae* saptanmıştır. Etkenler ve sıklıkları incelendiğinde çalışmamızdan farklı olduğu görülmüştür. Bu çalışmalara pediatrik yaş grubunun dahil edilmesi ve çocuklardaki ME panelinde enterovirüs ve HHV-6 oranının yüksek olmasının çalışmamız ile etyolojik sıklık farklılıklarının sebebi olduğunu düşünmekteyiz.

Pfefferle ve ark'ları üçüncü basamak bir hastanede M-PCR ME paneli kullanımının maliyet yükünü azaltmak için numune seçim stratejisi uygulanmış ve yalnızca BOS'ta pleositoz olan ya da Gram boyamasında özellik olan bakteriyel enfeksiyon riski yüksek hastalarda M-PCR ME paneli çalışmıştır (129). Sonuç olarak testin yanlış negatif ya da yanlış pozitif sonuçlarını klinik karşılığı yorumlayacak kişi gereksinimi ve antimikrobiyal duyarlılık testlerinin gerekliliğinden, moleküler testlerin tek başına tanı amaçlı kullanılması önerilmemiştir. *Broadhurst ve ark* ise M-PCR ME paneli kullanımını sadece BOS'ta pleositoz olan hastalarda kullanmak üzere kısıtlamıştır. Araştırmacılar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, M-PCR ME panelinin kısıtlama kriterleri ve viral olmayan hedefler için seçici bir test algoritması uygulanmasıyla veriminin ve doğruluğunun optimize olduğunu göstermiştir(130).

Wootton ve ark. da M-PCR ME panelini Gram boyamada özellik olmayan hastalarda değerlendirmiş ve tanıya yardımcı olacağını belirtmiştir (131). Hastanemizde de M-PCR ME paneli çalışıldığı dönemden itibaren MSS şüpheli hastaların çoğunda test istemi yapılmış fakat çalışmamızda testin belirli hasta grubunda kullanım için bir kısıtlama kriteri uygulanmamıştır. Literatürde de gereksiz test kullanımının ve maliyet yükünün azaltılması ile ilgili birbiriyle çelişen çalışmalar olmakla birlikte; uygun tanısal algoritmanın belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Klinik kullanıma giren, hızlı tanısal testler için klinik etki ve maliyet etkinliği analizlerinin yapılması oldukça önemlidir (132). Maliyet ve kalite kontrolü odaklı Mikrobiyoloji laboratuvar uygulamalarının geliştirilmesi konusunda uluslararası bir üne sahip klinik mikrobiyolog Dr Raymond Clark Bartlett, 1974 yılında “Yapabiliyor olmanız, mutlaka yapmanız gerektiği anlamına gelmez.” (133)diyerek, gelişen teknolojinin tanısal süreçlere katkısını kullanırken, maliyet ve işlevsellik analizinin yapılmasının önemini vurgulamıştır. Son yıllarda geliştirilen ve kullanım sıklığı artan Multipleks PCR ME panelinin klinik önemini değerlendirdiğimiz çalışmamızda; Multipleks PCR çalışılan ve çalışılmayan gruplar kıyaslandığında; çalışan hastaların %70’inde antimikrobiyal tedavinin daraltılması (de-eskalasyon) kararı verilirken, çalışılmayan grupta %35 oranda tedavi daraltılmıştır. De-eskalasyon oranı M-PCR ME paneli çalışılan grupta istatistiksel anlamlı olarak 2 kat yüksek bulunmuştur. Bulgularımız, *Mina ve ark*’nın sonuçları ile benzerdir (134) .

Çalışmamızda ampirik tedavi medyan süresi M-PCR ME paneli çalışılan grupta beş günden iki güne kısalmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. *Choi ve ark’larının* bakteriyel menenjitli yetişkin hastalarda yaptığı çalışmada ampirik antibiyoterapi süresi M-PCR ME paneli kullanılan hastalarda azalmıştır ve sonuçlar çalışmamızla benzerdir. Bu çalışmada hasta grubunu sadece bakteriyel menenitlerin oluşturması ise çalışmamızla farklılıklarındandır (135). *Lin ve ark’ları* ise 118 pediatrik hasta grubunda yaptığı çalışmada ampirik tedavi süresinde M-PCR ME paneli çalışılan ve çalışılmayan grupta istatistiksel farklılık gözlememişlerdir (136).

Negatif M-PCR ME paneli sonuçlarına rağmen antibiyotik tedavisine devam edilmesinin nedenleri arasında, yeni teknolojilere aşına olmama ve klinisyenlerin özellikle olgunlaşmamış bağışıklık sistemi nedeniyle invaziv bakteriyel enfeksiyon riski daha yüksek olan yenidoğanlarda mortaliteye ilişkin endişeleri yer alabileceği belirtilmiştir. Çalışmamız ise, kısaltılmış ampirik tedavi süreleri ile Multipleks PCR'ın gereksiz antibiyotik kullanımını azalttığını ve antimikrobiyal yönetişime olumlu katkı sağladığını göstermektedir.

Markovich ve ark'nın 264 pediatrik hastada yaptığı çalışmada M-PCR ME paneli çalışılan ve çalışmayan gruplar kıyaslandığında; antibiyotiklerden, vankomisin, ampisilin ve BOS geçişi olan sefalosporinlerin kullanımında gruplar arası istatistiksel fark saptanmazken, asiklovir kullanım süresi M-PCR ME paneli çalışılan grupta istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur ($p<0.0002$) Yazarlar M-PCR ME paneli sonuçlanmasına rağmen antibiyotik kullanımında değişiklik yapılmadan önce klinisyenlerin BOS kültür sonuçlarını beklemeye devam ettiklerini ve bunun hızlı diagnostik testlerin yararlılığının azalttığını kabul etmişlerdir (9) Çalışmamızda MSS enfeksiyonu tanımlı tüm hastalar incelendiğinde M-PCR ME paneli çalışılan grupta medyan seftriakson kullanım süresi 10 günden beş güne düşmüştür ($p <0.001$). Seftriakson kullanım süresinin kısalması açısından diğer çalışmalar ile benzerdir (137,138). M-PCR ME panelinin özellikle bakteriyel patojenlerde %95-100'lere varan yükseklikte negatif prediktif değerinin olduğu bilinmektedir (130,139). MSS enfeksiyonu öntanısı ile gelen hastalarda menenjit panelinde bakteriyel patojen tespit edilmediği durumlarda %90 oranında seftriakson için kesilme kararı verilmiştir. *Chang ve ark* yaptığı çalışmada seftriakson medyan kullanım süresi 1,5 gün olup (140) çalışmamıza göre düşük çıkmasının sebebinin bu çalışmada sadece M-PCR ME paneli negatif çıkan hastalardaki tedavi sürelerinin değerlendirilmiş olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

MSS enfeksiyonu tanımlı tüm hastalarda asiklovir kullanım süresi değerlendirildiğinde ise M-PCR ME paneli çalışılan ve çalışılmayan grupta anlamlı

fark gözlenmemiş olup *Markovich ve ark* ve *Evans ve ark'nın* çalışması ile benzerdir (9,141). Literatürde M-PCR ME panelinin hastanede kalış süresi ve asiklovir kullanıma etkisinin incelendiği sistematik derleme ve meta-analizde asiklovir süresinde azalma gözlenmiştir (142). Bu meta- analize dahil edilen çalışmalarda MSS enfeksiyonu şüphesi olan hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmamıza yalnızca kesin MSS enfeksiyonu tanılı hastaların alınmış olması ve ensefalit grubunda HSV-1 sıklığının fazla olmasından dolayı bu meta-analiz ile farklı sonuç elde etmiş olduğumuzu düşünmekteyiz. Sadece ABM tanılı hastalara bakıldığında ise asiklovir medyan kullanım süresinin 5,5 günden bir güne kısaldığı görülmüştür($p<0.003$).

MSS enfeksiyonu tanılı tüm hastaların vankomisin ve ampisilin kullanım süreleri değerlendirildiğinde M-PCR ME paneli çalışılan ve çalışılmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiş olup, bu sonuç *Markovich ve ark'nin* çalışması ile benzerdir (9). *McDonald ve ark.* ampisilin süresinde kısalma gözlemiş iken, vankomisin kullanım süresinde anlamlı değişiklik saptamamışlardır (137).

Çalışmamızda M-PCR ME paneli kullanılan ve kullanılmayan gruplar arasından hastanede kalış süresinde anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç, *Mina ve ark* ve *Choi ve ark* çalışma sonuçlarıyla benzer bulunmuştur (134,135). M-PCR ME panelinin hastanede kalış süresine katkısına bakıldığı 11 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde ise hastanede kalış süresinde 1,2 gün kısalma gözlenmiştir (142). Bu farkın çalışmamızda M-PCR ME paneli ile MSS enfeksiyonu düşünülmeyp erken taburcu edilen hastaların çalışma- dışı bırakılmış olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

M-PCR ME paneli çalışan ve çalışılmayan grupta 14 ve 30 günlük mortalitede istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde tanısız M-PCR ME panelinin kullanımının MSS enfeksiyonlu hastaların sağkalımına etkisi ile ilgili yeterli çalışma olmayıp, ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

M-PCR ME paneli kullanımının tedavi sürelerine etkisi ile ilgili literatürde farklı sonuçları olan çalışmaların bulunması akla sorular getirmektedir. Klinik mikrobiyolog Dr Raymond Clark Bartlett (1930-2018) “Önemli miktarda gereksiz bilginin önemli bir maliyetle üretilmesi”nden bahsederken, teşhis için harcanan maliyetin klinik yansımaları olması halinde anlamlı olacağını vurgulamıştır (133).

Hızlı diagnostik testler sıklıkla hızlı ve eyleme geçirilebilir bilgiler sağlarken, her zaman tedavide hızlı değişikliklere yol açmaz. Antimikrobiyal yönetim programları uygulanması, hızlı diagnostik testlerle ilişkili yanıt ve sonuçları iyileştirmek için en uygun şekilde belirlenmelidir. Hızlı diagnostik testleri uygulamak isteyen klinisyenlerin test istem gerekliliği belirleyebilmesi ve sonuçlarının klinik yansımalarına yapacağı katkı konusunda yeterince bilgi sahibi olması gerektiğini düşünmekteyiz. Örneğin kan dolaşımı enfeksiyonları için kullanılan moleküler hızlı diagnostik testlerin belirlenmiş bir antimikrobiyal yönetim program varlığında kullanıldığında mortaliteyi ve hastane kalış süresini azalttığı meta-analizlerle gösterilmiştir (143). MSS enfeksiyonlu hastalarda M-PCR ME paneli kullanımı ve antimikrobiyal yönetime katkısının belirlenmesi için benzeri ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda M-PCR ME paneli kullanımı ile ampirik tedavi süresinin kısaldığı, daha yüksek oranda de-eskalasyon kararı verildiği ve seftriakon kullanım süresinde belirgin azalma olduğu görülmüştür. Çalışmamızın bu sonuçları ile; daha önce meta- analizlerle yüksek özgüllük ve duyarlılığı bilinen M-PCR ME panelinin klinikte kullanımının hekimlerin antibiyotik yönetim stratejilerine ışık tutacağını düşünmekteyiz. Testin maliyet-etkin kullanımı açısından ise uygun algoritmaların belirlenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olmasıdır. MSS enfeksiyonlarının nadir görülen enfeksiyonlar olması ve toplam vaka sayımızın yeterli olmaması sebebiyle ROC eğrisi (Receiver Operating Characteristic) analizi ile M-PCR ME panelinin duyarlılık ve özgüllüğü çalışılmamıştır.

Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise multipleks PCR ME paneli sonuçlarının Mikrobiyoloji uzmanları tarafından sadece mesai saatlerinde onaylanması sebebi ile test sonuçlanma medyan süresinin sekiz (IQR, 3-18) saat olmasıdır. Başlanan ampirik tedavinin revize edilme süresinin uzamasına test sonuçlanım süresinin etkisi olabileceği düşünülmüştür.

M-PCR ME panelinin MSS enfeksiyonu olan hastaların etkenlerinin tanımlanmasında ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesinde katkısı olduğu düşünülmektedir. Testi maliyet etkin kullanabilmek için test kullanım algoritması belirlemek adına daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Hastalarımızın %39'u akut bakteriyel menenjit, %37'si akut meningoensefalit, %23 'ü kronik meningoensefalit kategorisindedir.

Multipleks PCR ME paneli hastaların %62'sinde çalışılmış ve etken saptanma oranı %51 bulunmuştur. En sık saptanan etkenler *Streptococcus pneumoniae* (%14), HSV-1 (%12), *Listeria monocytogenes* (%6) bulunmuştur.

M-PCR ME paneli çalışılan grupta ampirik tedavi süresi ve seftriakson kullanım süresi istatistiksel olarak anlamlı düşük, antimikrobiyal tedavinin daraltılma (de-eskalasyon) oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir. ABM tanı grubundaki hastalarda ise M-PCR ME paneli çalışılan grupta ampirik başlanan asiklovirin kullanım süresi istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur. Çalışmamız Multipleks PCR ME panelinin gereksiz antimikrobiyal kullanımını azalttığını ve antimikrobiyal yönetişime olumlu katkı sağladığını göstermektedir.

Multipleks PCR ME paneli, antimikrobiyal yönetim programlarının önemli bir bileşeni olma potansiyeline sahiptir. Bu bulguların geçerliliğini daha da

güçlendirmek ve kanıt düzeyini arttırmak için büyük ölçekli prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Giovane RA, Lavender PD. Central Nervous System Infections. Vol. 45, Primary Care - Clinics in Office Practice. W.B. Saunders; 2018. p. 505–18.
2. Wilke Topçu A. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji. 4.baskı. Vol. cilt 1. 2017. 1261–1330 p.
3. Arda B, Sipahi OR, Atalay S, Ulusoy S. Pooled analysis of 2,408 cases of acute adult purulent meningitis from Turkey. Medical Principles and Practice. 2008 Dec;17(1):76–9.
4. Altunal LN, Öztürk S, Aydın M, Özel AS, Kadanalı A. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu Tanılı 98 Ogunun Klinik Özellikleri. ANKEM Dergisi. 2021 Dec 29;35(3):77–84.
5. WHO. 21 şubat 2022. 2022 [cited 2024 Feb 10]. Worl Healt Organization. Meningitis. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>
6. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, Cullison J, Daly J, Holt S, et al. Multicenter evaluation of biofire filmarray meningitis/encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens. J Clin Microbiol. 2016 Sep 1;54(9):2251–61.
7. Tanrıverdi Çaycı Y, Daştan M, Gür Vural D, Bilgin K, Bırncı A. Menenjit Şüpheli Hastaların Beyin Omurilik Sıvısı Örneklerinde Menenjit Paneli ile Etkenlerin Araştırılması. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research. 2021 Sep 1;5(2):98–104.

8. Otake S, Nakagawa Y, Ryu H, Oue T, Kasai M. How do we reduce acyclovir overuse? Impact of FilmArray meningitis/encephalitis panel tests for pediatric patients. *J Infect Chemother*. 2022 Sep;28(9):1261–5.
9. Markovich K, Wingler MJB, Stover KR, Barber KE, Wagner JL, Cretella DA. Analysis of the Clinical Impact of the BioFire FilmArray Meningitis Encephalitis Panel on Antimicrobial Use and Duration of Therapy at an Academic Medical Center. *Diseases*. 2022 Nov 20;10(4):110.
10. Brozici M, Van der Zwan A, Hillen B. Anatomy and Functionality of Leptomeningeal Anastomoses: A Review. *Stroke*. 2003 Nov;34(11):2750–62.
11. Uysal S. *Functional Neuroanatomy and Clinical Neuroscience*. Oxford University Press; 2023.
12. Orešković D, Radoš M, Klarica M. Role of choroid plexus in cerebrospinal fluid hydrodynamics. Vol. 354, *Neuroscience*. Elsevier Ltd; 2017. p. 69–87.
13. Kâtip İ, Üniversitesi Ç, Fakültesi SB, Dikmen D, Hacettepe D, Sağlık Ü, et al. Altınsoy ve Dikmen, Kan beyin bariyeri modülasyonu İKÇÜSBFD Sorumlu Yazar/Corresponding Author. Vol. 8, *Dergisi*. 2023.
14. Watt JP, Wolfson LJ, O’Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet*. 2009;374(9693):903–11.
15. Doran KS, Fulde M, Gratz N, Kim BJ, Nau R, Prasadarao N, et al. Host–pathogen interactions in bacterial meningitis. *Acta Neuropathol*. 2016 Feb 1;131(2):185–209.
16. Weisfelt M, de Gans J, van der Poll T, van de Beek D. Pneumococcal meningitis in adults: new approaches to management and prevention. *Lancet Neurol*. 2006 Apr;5(4):332–42.
17. Petersdorf RG, Swarner DR, Garcia M. Studies on the pathogenesis of meningitis. II. Development of meningitis during pneumococcal bacteremia. *J Clin Invest*. 1962 Feb 1;41:320–7.

18. Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2011 Jul;24(3):557–91.
19. Koedel U, Klein M, Pfister HW. New understandings on the pathophysiology of bacterial meningitis. Vol. 23, *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2010. p. 217–23.
20. Coyle PK. Central Nervous System Infections Overview Of Acute And Chronic Meningitis. Vol. 17.
21. Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 1993;6(2):118–36.
22. Yang D, Li XJ, Tu DZ, Li XL, Wei B. Advances in viral encephalitis: Viral transmission, host immunity, and experimental animal models. Vol. 44, *Zoological Research*. Science China Press; 2023. p. 525–42.
23. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021 Feb 1;24(2):168–75.
24. Griffin DE, Metcalf T. Clearance of virus infection from the CNS. Vol. 1, *Current Opinion in Virology*. Elsevier B.V.; 2011. p. 216–21.
25. WHO [Internet]. [cited 2024 Mar 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>
26. Schlech, W. F., III, J. I. Ward, J. D. Band, A. Hightower, D. W. Fraser, and C. V. Broome. 1985. Bacterial meningitis in the United States, 1978 through 1981. The National Bacterial Meningitis Surveillance Study. *JAMA* 253: 1749–1754.
27. Dery MA, Hasbun R. Changing epidemiology of bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2007 Jul;9(4):301–7.

28. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial Meningitis in the United States, 1998–2007. *New England Journal of Medicine*. 2011 May 26;364(21):2016–25.
29. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, Borrow R, Dikici B, Turgut M, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2008;14: 1089-96.
30. Gökkılıç B, Çiçek C, Zeytinoğlu A, Kartal E. Evaluation and a Bibliometric Analysis of Viral Factors in Central Nervous System Infections Detected in the Last Ten Years in Turkey. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2021;
31. Herpes Simplex Encephalitis Ajith Kumar AK; Beenish S. Bhutta; Magda D. Mendez. In.
32. Steril Vücut Sıvıları Örnekleri Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi [Internet]. [cited 2024 Apr 6]. Available from: https://www.klimud.org/public/uploads/files/sterilvucutsivilarirehberi_28052014.pdf
33. Rotbart HA, Brennan PJ, Fife KH, Romero JR, Griffin JA, McKinlay MA, et al. Enterovirus meningitis in adults. *Clinical Infectious Diseases*. 1998;27(4):896–8.
34. Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonları D, Kadanalı A, Adresi Y, Ayten Kadanalı D, Üniversitesi A, Fakültesi T, et al. Central Nervous System Infections. *The Eurasian Journal of Medicine*.
35. Wall EC, Chan JM, Gil E, Heyderman RS. Acute bacterial meningitis. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2021 Jun [cited 2024 Mar 3];34(3):386–95. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/WCO.0000000000000934>
36. Koelman DLH, Brouwer MC, van de Beek D. Resurgence of pneumococcal meningitis in Europe and Northern America. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020 Feb 1;26(2):199–204.
37. Overturf GD. Indications for the immunological evaluation of patients with meningitis. *Clin Infect Dis* 2003;36:189-194.

38. An J, Ans DG, Dulthood IA, Acterial B, Eningitis M, Tudy S, et al. Dexamethasone in Adults with Bacterial Meningitis. *New England Journal of Medicine*. 2002 Nov 14;347(20):1549–56.
39. Endo K, Tanaka M, Wada K. [*Haemophilus influenzae meningitis*]. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu*. 1999;(23 Pt 1):301–3.
40. 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. *New England Journal of Medicine*. 2004 Oct 28;351(18):1849–59.
41. Prevention and control of haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) - PubMed [Internet]. [cited 2024 Mar 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24572654/>
42. Takada S, Fujiwara S, Inoue T, Kataoka Y, Hadano Y, Matsumoto K, et al. Meningococemia in Adults: A Review of the Literature. *Intern Med*. 2016 Mar 15;55(6):567–72.
43. Spearman P, Mortensen J. *Neisseria Meningitidis*. *Molecular Medical Microbiology, Third Edition* [Internet]. 2022 Sep 26 [cited 2024 Mar 3];1423–45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549849/>
44. Bozio CH, Isenhour C, McNamara LA. Characteristics of and meningococcal disease prevention strategies for commercially insured persons receiving eculizumab in the United States. *PLoS One*. 2020 Nov 1;15(11 November).
45. Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Curr Infect Dis Rep*. 2008 Jul;10(4):300–6.
46. Mazzitelli M, Barone S, Greco G, Serapide F, Valentino P, Giacotti A, et al. *Listeria* infection after treatment with alemtuzumab: a case report and literature review. Would antibiotic prophylaxis be considered? *Le Infezioni in Medicina*. 2020.
47. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, Edmond KM, Lawn JE, Heath PT, et al. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide:

- Systematic Review and Meta-analyses. Vol. 65, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2017. p. S160–72.
48. Kohli-Lynch M, Russell NJ, Seale AC, Dangor Z, Tann CJ, Baker CJ, et al. Neurodevelopmental Impairment in Children after Group B Streptococcal Disease Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. Vol. 65, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2017. p. S190–9.
 49. Waite DC, Alper EJ, Mady BJ. Adult group B streptococcal disease. *Ann Intern Med*. 1996;125(2):152–3.
 50. Graux E, Hites M, Martiny D, Maillart E, Delforge M, Melin P, et al. Invasive group B Streptococcus among non-pregnant adults in Brussels-Capital Region, 2005–2019. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2021 Mar 1;40(3):515–23.
 51. van Soest TM, Søndermølle MB, Brouwer MC, Chekrouni N, Larsen AR, Petersen A, et al. Community-acquired Staphylococcus aureus meningitis in adults. *Journal of Infection*. 2023 Mar 1;86(3):239–44.
 52. Stevens NT, Greene CM, O’Gara JP, Bayston R, Sattar MTA, Farrell M, et al. Ventriculoperitoneal shunt-related infections caused by Staphylococcus epidermidis: pathogenesis and implications for treatment. *Br J Neurosurg*. 2012 Dec;26(6):792–7.
 53. Pomar V, Benito N, López-Contreras J, Coll P, Gurguí M, Domingo P. Spontaneous gram-negative bacillary meningitis in adult patients: Characteristics and outcome. *BMC Infect Dis*. 2013 Sep 30;13(1).
 54. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology*. 2006 Jan;66(1):75–80.
 55. Parasuraman T V., Frenia K, Romero J. Enteroviral meningitis: Cost of illness and considerations for the economic evaluation of potential therapies. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(1):3–12.

56. Connolly KJ, Hammer SM. The acute aseptic meningitis syndrome. *Infect Dis Clin North Am.* 1990 Dec;4(4):599–622.
57. 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.* 2016;95(2).
58. Kumar R. Aseptic meningitis: diagnosis and management. *Indian J Pediatr.* 2005;72(1):57–63.
59. Baldwin KJ, Zunt JR. Evaluation and treatment of chronic meningitis. *Neurohospitalist.* 2014;4(4):185–95.
60. Bennett JE. Chronic meningitis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier 2015:1138-1143.
61. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: Pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev.* 2008 Apr;21(2):243–61.
62. Bidstrup C, Andersen PH, Skinhøj P, Andersen ÅB. Tuberculous meningitis in a country with a low incidence of tuberculosis: still a serious disease and a diagnostic challenge. *Scand J Infect Dis.* 2002;34(11):811–4.
63. Süttaş PN, Ünal A, Forta H, Şenol S, Kirbaş D. Tuberculous meningitis in adults: review of 61 cases. *Infection.* 2003;31(6):387–91.
64. Berger JR. Tuberculous meningitis. *Curr Opin Neurol.* 1994 Jun;7(3):191–200.
65. KOFMAN O. The changing pattern of neurosyphilis. *Can Med Assoc J.* 1956 May 15;74(10):807–12.
66. Hobbs E, Vera JH, Marks M, Barritt AW, Ridha BH, Lawrence D. Neurosyphilis in patients with HIV. *Pract Neurol.* 2018 Jun 1;18(3):211–8.
67. Ghanem KG. REVIEW: Neurosyphilis: A historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther.* 2010 Oct;16(5).

68. Guven T, Ugurlu K, Ergonul O, Celikbas AK, Gok SE, Comoglu S, et al. Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features. *Clin Infect Dis*. 2013 May 15;56(10):1407–12.
69. Dreshaj S, Shala N, Dreshaj G, Ramadani N, Ponosheci A. Clinical Manifestations in 82 Neurobrucellosis Patients from Kosovo. *Mater Sociomed*. 2016;28(6):408.
70. Mahajan SK, Sharma A, Kaushik M, Raina R, Sharma S, Banyal V. Neurobrucellosis: an often forgotten cause of chronic meningitis. *Trop Doct*. 2016;46(1):54–6.
71. Venkatesan A. Epidemiology and outcomes of acute encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2015 Jun 6;28(3):277–82.
72. Venkatesan A, Michael BD, Probasco JC, Geocadin RG, Solomon T. Acute encephalitis in immunocompetent adults. *Lancet*. 2019 Feb 16;393(10172):702–16.
73. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis - diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2018 Apr 1;18(2):155–9.
74. Rozenberg F. [Herpes simplex virus and central nervous system infections: encephalitis, meningitis, myelitis]. *Virologie (Montrouge)*. 2020 Sep 1;24(5):283–94.
75. Whitley RJ. Herpes Simplex Virus Infections of the Central Nervous System. *Continuum (Minneap Minn)*. 2015 Dec;21(6 Neuroinfectious Disease):1704–13.
76. Westman G, Sohrabian A, Aurelius E, Ahlm C, Schliamsner S, Sund F, et al. Clinical significance of IgM and IgA class anti-NMDAR antibodies in herpes simplex encephalitis. *Journal of Clinical Virology*. 2018 Jun 1;103:75–80.
77. Leypoldt F, Titulaer MJ, Aguilar E, Walther J, Bönstrup M, Havemeister S, et al. Herpes simplex virus–1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: Case report. *Neurology*. 2013 Oct 10;81(18):1637.

78. Piret J, Boivin G. Immunomodulatory Strategies in Herpes Simplex Virus Encephalitis. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Apr 1;33(2).
79. Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, Tselis AC. Cytomegalovirus Encephalitis. 1996.
80. Douglas A, Harris P, Francis F, Norton R. Herpes zoster meningoencephalitis: Not only a disease of the immunocompromised? *Infection.* 2010 Feb;38(1):73–5.
81. Debiasi RL. West nile virus neuroinvasive disease. *Curr Infect Dis Rep.* 2011 Aug;13(4):350–9.
82. Badawi A, Velummailum R, Ryoo SG, Senthinathan A, Yaghoubi S, Vasileva D, et al. Prevalence of chronic comorbidities in dengue fever and west nile virus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Jul 1;13(7).
83. McDonald E, Mathis S, Martin SW, Erin Staples J, Fischer M, Lindsey NP. Surveillance for West Nile virus disease — United States, 2009–2018. *American Journal of Transplantation.* 2021 May 1;21(5):1959–74.
84. Tan IL, Smith BR, von Geldern G, Mateen FJ, McArthur JC. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. Vol. 11, *The Lancet Neurology.* 2012. p. 605–17.
85. May RC, Stone NRH, Wiesner DL, Bicanic T, Nielsen K. Cryptococcus: from environmental saprophyte to global pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2016 Feb 1;14(2):106–17.
86. Pappas PG. Cryptococcal infections in non-HIV-infected patients. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2013;124:61–79.
87. Perfect JR, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. *Fungal Genet Biol.* 2015 May 1;78:49–54.
88. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2010 Feb 1;50(3):291–322.

89. San-Andrés FJ, Rubio R, Castilla J, et al. Incidence of acquired immunodeficiency syndrome-associated opportunistic diseases and the effect of treatment on a cohort of 1115 patients infected with human immunodeficiency virus, 1989-1997. *Clin Infect Dis* 2003;36:1177.
90. Elsheikha HM, Marra CM, Zhu XQ. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of cerebral toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev.* 2020;34(1):1–28.
91. Marcus C, Feizi P, Hogg J, Summerfield H, Castellani R, Sriwastava S, et al. Imaging in differentiating cerebral toxoplasmosis and primary CNS lymphoma with special focus on FDG PET/CT. *American Journal of Roentgenology.* 2021 Jan 1;216(1):157–64.
92. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2005 Jul 28;353(4):369–74.
93. Gómez-Cibeira E, Ivanovic-Barbeito Y, Gutiérrez-Martínez E, Morales E, Abradelo M, Hilario A, et al. Eculizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology.* 2016 Jan 26;86(4):399–400.
94. Tan CS, Korálnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2010 Apr;9(4):425–37.
95. San-Juan R, Fernández-Ruiz M. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Infectious Complications in Biologic and Targeted Therapies.* 2023 Jul 10;417–30.
96. Chen M, Low DCY, Low SYY, Muzumdar D, Seow WT. Management of brain abscesses: where are we now? *Childs Nerv Syst.* 2018 Oct 1;34(10):1871–80.
97. Widdrington JD, Bond H, Schwab U, Price DA, Schmid ML, McCarron B, et al. Pyogenic brain abscess and subdural empyema: presentation, management, and factors predicting outcome. *Infection.* 2018 Dec 1;46(6):785–92.

98. Wilke Topçu AGSDM. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4th ed. 2017. 1336–1337 p.
99. Lange N, Berndt M, Jörger AK, Wagner A, Wantia N, Lummel N, et al. Clinical characteristics and course of primary brain abscess. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018 Oct 1;160(10):2055–62.
100. Lumbar Puncture: Background, Indications, Contraindications [Internet]. [cited 2024 Mar 10]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/80773-overview?form=fpf>
101. Cerebrospinal fluid: Physiology and utility of an examination in disease states - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Mar 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519007/>
102. Schub T, Forster J, Suerbaum S, Wagener J, Dichtl K. Comparison of a Lateral Flow Assay and a Latex Agglutination Test for the Diagnosis of *Cryptococcus Neoformans* Infection. *Curr Microbiol*. 2021 Nov 1;78(11):3989–95.
103. Trujillo-Gómez J, Tsokani S, Arango-Ferreira C, Atehortúa-Muñoz S, Jimenez-Villegas MJ, Serrano-Tabares C, et al. Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022 Feb 1;44.
104. Abdalkader M, Xie J, Cervantes-Arslanian A, Takahashi C, Mian AZ. Imaging of Intracranial Infections. *Semin Neurol*. 2019;39(3):322–33.
105. Haddad N, Carr M, Balian S, Lannin J, Kim Y, Toth C, et al. The Blood–Brain Barrier and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Optimization of Antibiotics for the Treatment of Central Nervous System Infections in Adults. *Antibiotics*. 2022 Dec 1;11(12).
106. 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* 2016;22:S37e62.
107. T.C sağlık bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. In 2019.

108. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2004 Nov 1;39(9):1267–84.
109. Ellul M, Solomon T. CME INFECTIOUS DISEASES Authors: A specialist registrar in neurology. Vol. 18, The Walton Centre NHS Foundation Trust. 2018.
110. Thwaites GE, Chau TTH, Farrar JJ. Improving the Bacteriological Diagnosis of Tuberculous Meningitis. *J Clin Microbiol*. 2004;42(1):378–9.
111. Trujillo-Gomez J, Tsokani S, Arango-Ferreira C, Atehortua-Umu S, Jos E Jimenez-Villegas M, Serrano-Tabares C, et al. Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;44:101275.
112. Balin ŞÖ, Sağmak Tartar A, Demirdağ K, Akbulut A. Analysis of patients with central nervous system infection at our clinic: Five-year Results. *Mediterranean Journal of Infection, Microbes and Antimicrobials*. 2019 May 10;8.
113. Pişkin N, Yalçı A, Aydemir H, Gürbüz Y, Tütüncü E, Türkyılmaz R, et al. İkiyüzkırkdört Erişkin Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonu Olgusunun Değerlendirilmesi. Vol. 10, Flora. 2005.
114. Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi O, Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı İ. Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonları: Üçüncü Basamak Bir Üniversite Hastanesi Deneyimi Central Nervous System Infections: Experience Of A Tertiary Referral Academic Centre Nuriye Taşdelen Fişgin Esra Tanyel Muammer Zivaloğlu Necla Tülek. 2007.
115. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2019. [cited 2024 Apr 3]. Türkiye HIV/AIDS Kontrol Programı 2019-2024. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Yayinlarimiz/Programlar/HIV_AIDS_Kontrol_Programi.pdf

116. Nuriye Taşdelen Fişgin Esra Tanyel Muammer Zivaloğlu Necla Tülek. Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonları: Üçüncü Basamak Bir Üniversite Hastanesi Deneyimi Central Nervous System Infections: Experience Of A Tertiary Referral Academic Centre . *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2007; 21 (4): 169-174.
117. Erdem H, Inan A, Guven E, Hargreaves S, Larsen L, Shehata G, et al. The burden and epidemiology of community-acquired central nervous system infections: a multinational study. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017 Sep 1;36(9):1595–611.
118. AK AK, Bhutta BS, Mendez MD. Herpes Simplex Encephalitis. *StatPearls [Internet]*. 2024 Jan 19 [cited 2024 Mar 31]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557643/>
119. Olsen SJ, Campbell AP, Supawat K, Liamsuwan S, Chotpitayasunondh T, Laptikulthum S, et al. Infectious Causes of Encephalitis and Meningoencephalitis in Thailand, 2003–2005. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(2):280.
120. Brouwer MC, Tunkel AR, Van De Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):467–92.
121. van de Beek D, Brouwer MC, Koedel U, Wall EC. Community-acquired bacterial meningitis. *Lancet*. 2021 Sep 25;398(10306):1171–83.
122. Brouwer MC, de Gans J, Heckenberg SG, Zwinderman AH, van der Poll T, van de Beek D. Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009 Jan;9(1):31–44.
123. ter Horst L, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Community-acquired bacterial meningitis in adults with cerebrospinal fluid leakage. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Jun 1;70(11):2256–61.

124. Brouwer MC, van de Beek D. Bacterial Meningitis. *International Encyclopedia of Public Health*. 2023 Aug 8;21–5.
125. Rumboldt Z, Thurnher MM, Gupta RK. Central Nervous System Infections. *Semin Roentgenol*. 2007 Apr;42(2):62–91.
126. Radmard S, Reid S, Ciryam P, Boubour A, Ho N, Zucker J, et al. Clinical Utilization of the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Multiplex Polymerase Chain Reaction (PCR) Assay. *Front Neurol*. 2019 Mar 26;10.
127. Lindström J, Elfving K, Lindh M, Westin J, Studahl M. Assessment of the FilmArray ME panel in 4199 consecutively tested cerebrospinal fluid samples. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022 Jan 1;28(1):79–84.
128. Akkaya O, Güvenç Hİ, Güzelant A, Kaya M, Yüksekaya Ş, Opuş A, et al. Investigation of the Causative Agents of Meningitis By Real-Time PCR Method. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2017;
129. Pfefferle S, Christner M, Aepfelbacher M, Lütgehetmann M, Rohde H. Implementation of the FilmArray ME panel in laboratory routine using a simple sample selection strategy for diagnosis of meningitis and encephalitis. *BMC Infect Dis*. 2020 Feb 22;20(1).
130. Jana Broadhurst M, Dujari S, Budvytiene I, Pinsky BA, Gold CA, Banaei N. Utilization, Yield, and Accuracy of the FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel with Diagnostic Stewardship and Testing Algorithm. *J Clin Microbiol*. 2020 Sep 1;58(9).
131. Wootton SH, Aguilera E, Salazar L, Hemmert AC, Hasbun R. Enhancing pathogen identification in patients with meningitis and a negative Gram stain using the BioFire FilmArray® Meningitis/Encephalitis panel. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016 Apr 21;15(1):26.
132. Messacar K, Parker SK, Todd JK, Dominguez SR. Implementation of rapid molecular infectious disease diagnostics: The role of diagnostic and antimicrobial stewardship. *J Clin Microbiol*. 2017 Mar 1;55(3):715–23.

133. Bartlett 1930- RC. Medical microbiology : quality cost and clinical relevance / Raymond C. Bartlett. 1974;
134. Mina Y, Schechner V, Savion M, Yahav D, Bilavsky E, Sorek N, et al. Clinical benefits of FilmArray meningitis-encephalitis PCR assay in partially-treated bacterial meningitis in Israel. *BMC Infect Dis.* 2019 Aug 13;19(1).
135. Choi JJ, Westblade LF, Gottesdiener LS, Liang K, Li HA, Wehmeyer GT, et al. Impact of a multiplex polymerase chain reaction panel on duration of empiric antibiotic therapy in suspected bacterial meningitis. *Open Forum Infect Dis.* 2021 Oct 1;8(10).
136. Lin GYE, Lin CY, Chi H, Huang DTN, Huang CY, Chiu NC. The experience of using FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for the diagnosis of meningitis and encephalitis in pediatric patients. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2022 Dec 1;55(6P2):1180–7.
137. McDonald D, Gagliardo C, Chiu S, Di Pentima MC. Impact of a rapid diagnostic meningitis/encephalitis panel on antimicrobial use and clinical outcomes in children. *Antibiotics.* 2020 Nov 1;9(11):1–9.
138. Hagen A, Eichinger A, Meyer-Buehn M, Schober T, Huebner J. Comparison of antibiotic and acyclovir usage before and after the implementation of an on-site FilmArray meningitis/encephalitis panel in an academic tertiary pediatric hospital: a retrospective observational study. *BMC Pediatr.* 2020 Feb 5;20(1).
139. López N, Cuesta G, Rodríguez-Vega S, Rosas E, Chumbita M, Casals-Pascual C, et al. Multiplex real-time PCR FilmArray performance in the diagnosis of meningoencephalitis: lights and shadows. *Infection.* 2024 Feb 1;52(1):165–72.
140. Chang D, Okulicz JF, Nielsen LE, White BK. A tertiary care center’s experience with novel molecular meningitis/encephalitis diagnostics and implementation with antimicrobial stewardship. *Mil Med.* 2018 Jan 1;183(1–2):e24–7.
141. Evans M, Merkel KG, Harder J, Rose DT. Impact of the implementation of a rapid meningitis/encephalitis multiplex polymerase chain reaction panel on IV

acyclovir duration: multicenter, retrospective cohort of adult and pediatric patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020 Feb 1;96(2).

142. Hueth KD, Thompson-Leduc P, Totev TI, Milbers K, Timbrook TT, Kirson N, et al. Assessment of the Impact of a Meningitis/Encephalitis Panel on Hospital Length of Stay: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 11, *Antibiotics*. MDPI; 2022.
143. Timbrook TT, Morton JB, Mcconeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL. The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis. Vol. 64, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2017. p. 15–23.