



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,

**ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİĞİ**

**TOPLUM KÖKENLİ VE NOZOKOMİYAL KÖKENLİ MENENJİT
HASTALARININ BEYİN OMURİLİK SIVILARINDA ÇEŞİTLİ
BİYOMARKERLARIN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Gülnur KUL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİĞİ**

**TOPLUM KÖKENLİ VE NOZOKOMİYAL KÖKENLİ MENENJİT
HASTALARININ BEYİN OMURİLİK SIVILARINDA ÇEŞİTLİ
BİYOMARKERLARIN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Gülnur KUL
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. İrfan ŞENCAN**

ANKARA/2018

T.C. Sağlık Bakanlığı'na;

Bu çalışma jürimiz tarafından, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İrfan ŞENCAN

Dışkapı Y. Beyazıt EAH

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Üye: Doç. Dr. Yunus GÜRBÜZ

Dışkapı Y. Beyazıt EAH

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Üye: Doç. Dr. Fazilet DUYGU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Üye: Doç. Dr. Fatma Aybala ALTAY

Dışkapı Y. Beyazıt EAH

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Yedek üyeler;

Üye: Prof. Dr. Mustafa ERTEK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Üye: Uzm. Dr. Gönül Çiçek ŞENTÜRK

Dışkapı Y. Beyazıt EAH

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Bu tez, Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve..... kararıyla kabul edilmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
TABLOLAR	v
ŞEKİLLER.....	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Tanım	4
2.2.Etyoloji ve Epidemiyoloji	4
2.2.1.Toplum kökenli menenjitler (TKM)	4
2.2.2.Nozokomiyal Menenjitler (NKM)	4
2.2.3.Rekürren menenjitler.....	5
2.3.Bakteriyel Menenjitler	6
2.3.1. <i>Streptococcus pneumoniae</i> :.....	6
2.3.2. <i>Neisseria meningitidis</i> :.....	7
2.3.3. <i>Haemophilus influenzae</i> :.....	7
2.3.4. <i>Listeria monocytogenes</i> :.....	8
2.3.5. <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grup B Streptokok):	8
2.3.6. <i>Staphylococcus aureus</i> :	9
2.3.7.Gram negatif basiller:.....	9
2.3.8.Diğer bakteriler:	9
2.4.Viral Menenjitler	9
2.4.1.Enterovirüsler:.....	10
2.4.2.Herpes virüsler:	10
2.4.3.Diğer virüsler:	11

2.5. Anatomi.....	11
2.5.1. Ventriküler sistem.....	11
2.5.2. Meninksler ve subaraknoid aralık.....	12
2.6. Beyin Omurilik Sıvısı.....	13
2.7. Beyin-Bos Bariyer Sistemleri.....	15
2.8. Patogenez ve Patofizyoloji.....	16
2.9. Klinik Belirti ve Bulgular.....	24
2.10. Tanı.....	27
2.11. Tedavi.....	34
2.12. Dekametazon Kullanımı ve Destek Tedaviler.....	38
2.13. Kemoprofilaksi.....	39
3. GEREÇ YÖNTEM.....	40
3.1. BOS IL-8 Düzeylerinin Ölçülmesi.....	41
3.2. BOS IL-12 Düzeylerinin Ölçülmesi.....	42
3.3. BOS IL-13 Düzeylerinin Ölçülmesi.....	42
3.5. BOS’da Laktat düzeylerinin ölçümü.....	43
3.6. İstatistiksel Analiz.....	43
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇ.....	78
KAYNAKLAR.....	80

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren tecrübesi, bilgisi, hoşgörüsü, bakış açısı ve örnek tavırları ile yoluma ışık tutan, samimi ve sıcak tavırları ile her daim desteğini hissettiğim, ayrıca tez danışmanım olarak da tezimin başından sonuna her aşamasında emeği olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. İrfan ŞENCAN’a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerine başvurduğum, eğitimimde katkıları olan kliniğimizin tüm değerli eğitim görevlilerine ve uzmanlarına,

Klinikte beraber çalıştığımız zamanlar ve uzmanlık eğitimlerini tamamladıktan sonra da her zaman desteklerini hissettiğim sevgili kıdemlilerim Uzm. Dr. Nesibe KORKMAZ’a, Uzm. Dr. Semanur KUZİ’ye, Uzm. Dr. Dilek BULUT’a,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, iyi kötü anılarımızı hep birlikte paylaştığımız, arkadaştan öte bir aile olduğumuza inandığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde birlikte uyum içinde çalıştığımız hemşire, laborant ve personel arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında yanımda olan sevgi ve desteklerini esirgemeyen özellikle eğitimim için fazlasıyla emek sarf eden annem Neriman KEKEÇ, babam Necdet KEKEÇ, kardeşlerim Fatmanur KEKEÇ ve Betül YÜCEL’e

Her biri farklı şehirlerde de olsalar manevi desteklerini hissettiğim sevgili ailem Ümmügülsüm KUL, Emrah KUL, Şeyma KUL ve Hasan Hüseyin KUL’a

Karşıma çıkmasını bir şans olarak gördüğüm, varlığı ile güven veren, hayatımda doğru adımları atmam konusunda büyük katkısı olan, tez dönemimde gereken sabrı ve hoşgörüyü gösteren biricik hayat arkadaşım Uzm. Dr. Halil KUL’a

Neşe kaynağım, güleç yüzlüm biricik oğlum Yavuz Selim KUL’a

Teşekkürlerimle

Dr. Gülnur KUL

ANKARA 2018

TABLolar

Tablo 1. Yaşı Göre Menenjit Etkenleri	6
Tablo 2. BOS bulguları	31
Tablo 3. Yaşı ve altta yatan predispozan faktörlere göre olası etkenler ve ampirik tedavi	36
Tablo 4. BOS'un gram boyamasında görülen bakteriye göre antibiyoterapi	36
Tablo 5. Bakteriyel menenjitte etkenlere göre tedavi süresi.....	37
Tablo 6. Bakteriyel menenjitte etkenlere göre tedavi seçenekleri.....	37
Tablo 7. Vaka-Kontrol Yaşı ve Cinsiyet Dağılımı	45
Tablo 8. Toplum Kökenli Menenjit, Nozokomiyal Kökenli Menenjit Yaşı ve Cinsiyet Dağılımı	45
Tablo 9. Menenjit Vakaları ve Kontrollerde Hematolojik Bulgular ve BOS Bulguları	46
Tablo 10. Toplum Kökenli Menenjit ve Kontrol Grubunun Klinik Özellikler ve Fizik Muayene Bulguları.....	47
Tablo 11. Toplum Kökenli Menenjit ve Kontrol Grubunun Hematolojik Bulguları	48
Tablo 12. Nozokomiyal Kökenli Menenjit ve Kontrol Grubunun Klinik Özellikler ve Fizik Muayene Bulguları	48
Tablo 13. Nozokomiyal Kökenli Menenjit ve Kontrol Grubunun Hematolojik Bulguları	49
Tablo 14. Toplum Kökenli ve Nozokomiyal Kökenli Menenjitte Klasik Bulgular (Ateş, Bilinç Değişikliği, Ense sertliği).....	49
Tablo 15. Toplum Kökenli Menenjit ve Kontrollerde BOS Bulguları	50
Tablo 16. Toplum Kökenli Menenjit ve Kontrollerde BOS Bulguları	50
Tablo 17. Nozokomiyal Kökenli Menenjit ve Kontrollerde BOS Bulguları.....	50
Tablo 18. Nozokomiyal Kökenli Menenjit ve Kontrollerde BOS Bulguları.....	51
Tablo 19. Toplum Kökenli Menenjit ve Nozokomiyal Kökenli Menenjit Grubu Klinik Özellikler ve Fizik Muayene Bulguları.....	51
Tablo 20. Toplum Kökenli Menenjit ve Nozokomiyal Kökenli Menenjit Grubu Hematolojik Bulguları.....	52
Tablo 21. Toplum Kökenli Menenjit ve Nozokomiyal Kökenli Menenjit BOS Bulguları	52
Tablo 22. Toplum Kökenli Menenjit ve Nozokomiyal Kökenli Menenjit BOS Sitokin Düzeyleri	53
Tablo 23. Vaka ve Kontrollerde CRP ve Platelet Düzeyleri	53
Tablo 24. Etkenin Dökümanite Edilebildiği Menenjitlerde Klasik Triad (Ateş, Bilinç Değişikliği, Ense sertliği).....	54

Tablo 25. Etkenin Dökümanite Edilebildiği Menenjit Vakalarının Laboratuvar Bulguları.....	54
Tablo 26. Etkenin Dökümanite Edilebildiği Menenjit Vakalarının BOS Bulguları.....	55
Tablo 27. Tunkel Tanımlamasına Göre Menenjit Vakalarının Bulguları	56
Tablo 28. Hoen Sınıflamasına Göre Menenjit Vakalarının Laboratuvar ve BOS Bulguları.....	57
Tablo 29. Bakteriyel, Viral ve Parsiyel Tedavi Edilmiş Menenjit Hastalarında Hematolojik Bulgular, BOS Bulguları ve Sitokin Düzeyleri.....	58
Tablo 30. Toplum Kökenli Menenjitlerde Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Hematolojik Bulgular ve BOS Bulguları	59
Tablo 31. Menenjit Hastalarında BOS Glikoz/Eş Zamanlı Kan Şekeri.....	60
Tablo 32. Menenjit Vakalarının Fatalite ve Sağkalım Hızları (%)	61
Tablo 33. Menenjit Hasta Grubunun Değişkenlere Göre ROC Analiz Sonuçları.....	61
Tablo 34. Toplum Kökenli Menenjit Hasta Grubunun Değişkenlere Göre ROC Analiz Sonuçları	62
Tablo 35. Nozokomiyal Kökenli Menenjit Hasta Grubunun Değişkenlere Göre ROC Analiz Sonuçları	62
Tablo 36. Etkenin Dökümanite Edilebildiği Bakteriyel Menenjit/Viral Menenjit Hastaların Değişkenlere Göre ROC Analiz Sonuçları.....	63
Tablo 37. Tunkel Tarafından Tanımlanan Kriterlere Göre Bakteriyel Menenjit/Viral Menenjit Hastalarının Değişkenlere Göre ROC Analizi	64

ŞEKİLLER

Şekil 1. Anaesthesia And Intensive Care Medicine dergisi Cerebrospinal Fluid And Its Physiology isimli yayınında sayfa 2’den alınmıştır	13
Şekil 2. Baykaner ve arkadaşlarının Pediatrik Nöroşirürji kitabının BOS fizyolojisi bölümü 50. sayfasından alınmıştır.	14
Şekil 3. BOS dolaşımı www.ihrfoundation.org/intracranial/hypertension/info sitesinden alınmıştır	15
Şekil 4. Türkiye Klinikleri Journal of Infectious Diseases Special Topics dergisi Bakteriyel Menenjitlerin Patogenez ve Fizyolojisi bölümü sayfa 2’den alınmıştır.....	17
Şekil 5. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri kapsamında Mehmet Parlak’a ait Akut Bakteriyel Menenjitler yazısı sayfa 5’ten alınmıştır	25
Şekil 6. Lomber Ponksiyon Yapılışı www.hemoterapi.com sitesinden alınmıştır	28
Şekil 7. Sitokinlerin Tedavi Öncesi ve Sonrası Düzeyleri	60
Şekil 8. Tablo 33’deki BOS lökosit, BOS protein, IL-12, laktat için ROC analiz eğrisi	61
Şekil 9. Tablo 33’deki BOS glikoz/EZKŞ ve IFN γ için ROC analiz eğrisi.....	61
Şekil 10. Tablo 34’deki BOS lökosit, BOS protein, IL-12 ve IL-13 için ROC analiz eğrisi.....	61
Şekil 11. Tablo 34’deki BOS glikoz/EZKŞ, IL-8, IFN γ için ROC analiz eğrisi	62
Şekil 12. Tablo 35’deki BOS lökosit, BOS protein IL-8, IL-12 ve laktat için ROC analiz eğrisi.....	62
Şekil 13. Tablo 35’deki BOS glikozEZKŞ, IL-13 ve IFN γ için ROC analiz eğrisi.....	63
Şekil 14. Tablo 36’deki BOS glikoz/EZKŞ için ROC analiz eğrisi.....	63
Şekil 15. Tablo 36’deki BOS laktat için ROC analiz eğrisi.....	63
Şekil 16. Tablo 37’deki BOS lökosit ve IFN γ için ROC analiz eğrisi.....	64
Şekil 17. Tablo 37’deki BOS glikoz/EZKŞ için ROC analiz eğrisi....	64
Şekil 18. Menenjit hasta grubunda BOS laktat için ROC analiz eğrisi	64

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devleti
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat transaminaz
BM	: Bakteriyel menenjit
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CIE	: Counter-immunelektroforez
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-reaktif protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EBV	: Epstein-Barr virüsü
EMB	: Eosin Metilen Blue
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EZKŞ	: Eş zamanlı kan şekeri
FDA	: Food and Drug Administration
GKS	: Glasgow Koma Skoru
HGB	: Hemoglobin
HHV6	: Human herpes virüsü 6
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HSV	: Herpes simpleks virüsü
HTC	: Hematokrit
IDSA	: Infectious Disease Society of America
IFN-γ	: İnterferon gamma
IgE	: İmmunglobulin E
IL-1 β	: İnterlökin 1 beta
IL-10	: İnterlökin 10
IL-12	: İnterlökin 12
IL-13	: İnterlökin 13

IL-6 : İnterlökin 6
IL-8 : İnterlökin 8
K : Kontrol
KBB : Kan-beyin bariyeri
KNS : Koagülaz negatif stafilokok
LA : Lateks aglütinasyon
LP : Lomber ponksiyon
LPS : Lipopolisakkarit
MAPK: Mitojenle aktive protein kinaz
MİB : Meningeal irritasyon bulguları
MİK : Minimum inhibisyon konsantrasyonu
MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
NF : Nükleer faktör
NKM : Nozokomiyal kökenli menenjit
PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu
PCT : Prokalsitonin
PMNL: Polimorfonükleer lökosit
PRP : Poliribozil ribitol fosfat
PRR : Patern tanıyan reseptörleri
PTM: Parsiyel tedavi edilmiş menenjit
sIgA : Sekretuar immunglobulin A
SOFA : Sepsis Related Organ Failure Assessment
SSS : Santral sinir sistemi
TKM : Toplum kökenli menenjit
TLR : Toll benzeri reseptör
TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa
VM : Viral menenjit
VZV : Varisella zoster virüsü
WBC : White blood cell
YB : Yoğun bakım

ÖZET

Mayıs 2016-Kasım 2017 tarihleri arasında toplum kökenli ve nozokomiyal kökenli menenjit tanısı konulan hastaların beyin omurilik sıvılarında IL-8, IL-12, IL-13, IFN- γ ve laktat düzeylerinin tanı ve prognozda etkisini araştıran prospektif çalışma

Amaç: Çalışmamızda SSS enfeksiyonu belirti ve bulguları ile başvuran hastalarda menenjit tanısında ve bakteriyel, viral menenjit ayırıcı tanısında kullanılabilecek belirteçleri araştırmak amaçlandı. Cerrahi sonrası süreçte SSS enfeksiyonu bulgularına sahip ancak menenjit tanısı olmayan hastalarda gereksiz antibiyotik tedavisinin önüne geçilmesi amaçlandı. Ayrıca menenjit hastalarının demografik ve klinik özellikleri, hematolojik ve BOS bulguları incelenmesi planlandı.

Yöntem: Mayıs 2016-Kasım 2017 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisi ile Beyin ve Sinir Cerrahisi servisi ve yoğun bakımında takip edilen menenjit tanılı hastalardan alınan BOS örnekleri ependorf tüplerine konulup Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında -80 °C’de derin dondurucuda arşivlendi. Arşivdeki BOS materyalleri sitokin (IL-8, IL-12, IL-13, IFN- γ) ve laktat düzeyleri ölçülmek üzere çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 173 BOS örneği ve 18 yaş üzeri 156 hasta alındı. Hastaların BOS direkt bakısı, BOS biyokimya değerleri (glukoz, eş zamanlı kan şekeri, protein), kültür sonuçları, tam kan sayımı, biyokimya değerleri ve klinik bulguları prospektif olarak kaydedildi. Örnekler pleositozu olan klinik ve laboratuvar olarak toplum kökenli menenjit tanısı alan (grup 1), nöroşirürjik cerrahi geçiren ve takip eden süreçte nozokomiyal kökenli menenjit tanısı alan (grup 2) pleositozu olmayan ancak menenjit klinik bulgu ve semptomlarına sahip veya mevcut hastalıkları nedeni ile LP yapılan kontrol grubu (grup 3) olarak üç gruba ayrıldı. Grup 1’de 37, grup 2’de 39 ve grup 3’de 61 BOS örneği çalışmaya alındı. Ayrıca toplum kökenli menenjit hastaları bakteriyel, viral, parsiyel tedavi edilmiş menenjit olarak 3 gruba ayrıldı. Tüm menenjit hastaları etkenin dökümanite edilebildiği bakteriyel, viral menenjit olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hoen ve arkadaşlarının tanımladığı formülle toplum kökenli menenjit hastalarının BOS ve laboratuvar değerleri hesaplanarak bakteriyel, viral menenjit olarak sınıflandırıldı. Yine tüm menenjit hastaları Tunkel tarafından tanımlanan kriterlere göre bakteriyel menenjit ve viral menenjit gruplarına ayrıldı. Tüm bu gruplar kendi aralarında kan laboratuvar ve BOS bulguları yönünden karşılaştırıldı.

Nozokomiyal santral sinir sistemi enfeksiyonu tanımı CDC tanımları doğrultusunda belirlendi. Çalışma günü arşivdeki BOS örnekleri oda sıcaklığına getirilip eritildikten sonra ELISA yöntemi ile sitokin (IL-8, IL-12, IL-13, IFN- γ) ve otomatize yöntemle laktat düzeyleri ölçüldü. Ayrıca olguların yaş, cinsiyet, Glasgow Koma Skoru, eş zamanlı serum lökosit, serum platelet, serum CRP düzeyleri ve tedavi süreleri incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda toplum kökenli menenjit hasta grubunda otuz yedi, nozokomiyal menenjit hasta grubunda otuz dokuz ve kontrol hasta grubunda seksen hasta vardı. Vaka grubunda başvuru şikayetleri arasında ateş, baş ağrısı ve bulantı-kusmanın sık olduğu görüldü. Ayrıca bilinç değişikliği %67,6 ense sertliği %32,4 saptandı. Laboratuvar bulguları arasında serum beyaz küre sayısı, nötrofil yüzdesi ve CRP’de yükselme gözlemlendi. Toplum kökenli menenjit hastalarında BOS lökosit ortalaması 626 /mm³, BOS protein ortalaması 302 mg/dl, nozokomiyal menenjit hasta grubunda BOS lökosit ortalaması 754 /mm³, BOS protein ortalaması 483 mg/dl idi. Toplum kökenli menenjit hasta grubunda IL-8 ortalaması 77,9 ng/L, IL-12 ortalaması 14,9 ng/L, IL-13 ortalaması 61,6 ng/L, IFN- γ ortalaması 34,5 ng/L ve laktat ortalaması 6,7 mmol/L, nozokomiyal menenjit hasta grubunda IL-8 ortalaması 96,5 ng/L, IL-12 ortalaması 10,1 ng/L, IL-13 ortalaması 32,7 ng/L, IFN- γ ortalaması 73,3 ng/L ve laktat ortalaması 5,9 mmol/L olup kontrol grubuna göre tüm çalışılan biyomarkerlarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p<0,001) Bakteriyel/viral menenjit ayırıcı tanısında IFN- γ ve laktat düzeylerinin yardımcı olabileceği görüldü. Toplum kökenli menenjit tanısı olan on yedi hastanın tedavi sonu laboratuvar bulgularında serum beyaz küre sayısı, nötrofil yüzdesi ve CRP değerlerinde azalma görüldü. BOS bulgularında BOS lökosit sayısı ve BOS protein düzeylerinde azalma görüldü. Tedavi sonu sitokin düzeylerinde ise IL-8, IL-13 ve laktatta azalma istatistiksel olarak anlamlı saptandı. (p<0,001). Çalışmamızda nozokomiyal kökenli menenjit hastalarını sağkalımı etkileyen faktörler yönünden incelediğimizde BOS laktat $\geq 4,8$ mmol/L iken duyarlılık ve özgüllük değerleri, %75 ve %64 saptandı. Aynı değer tüm menenjit hastaları(n=76) için irdelendiğinde duyarlılık ve özgüllük %72,2 ve %63,8 idi.

Sonuç: Çalışmamızda menenjit tanısında IL-12 için %97 duyarlılık %73 özgüllük, IFN- γ için %100 duyarlılık %99 özgüllük ve laktat için %83 duyarlılık %63 özgüllük bulunmuştur. Toplum kökenli ve nozokomiyal kökenli menenjit hastalarında incelenen IL-8, IL-12, IL-13, IFN- γ ve laktat düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı arttığı, bakteriyel/viral menenjit ayırıcı tanısında ve mortalite ön görmede ise laktatın önemli bir marker olduğu görülmüştür. İncelenen biyomarkerlar arasında tanı, tedavi takibi ve mortalite ön görmede laktatın anlamlı

bir gösterge olduğu görölmüştür. Rutinde kullanılan BOS bulgularına ek olarak laktatın eş zamanlı olarak kullanılabileceğı düşünölmektedir.

Anahtar Kelimeler: Beyin omurilik sıvısı, İnterlökin, Laktat, Menenjit,



ABSTRACT

In this prospective study we investigated CSF IL-8, IL-12, IL-13, IFN- γ and lactate levels effect on diagnosis and prognosis in community acquired and nosocomial meningitis patients diagnosed between May 2016-November 2017

Aim: The aim of our study was to investigate biomarkers that can be utilized for differential diagnosis of bacterial and viral meningitis in patients presenting with CNS infection signs and symptoms. Also we would like to prevent unnecessary antibiotic treatment in patients with CNS infection symptoms but not diagnosed with meningitis in the postoperative period. Also we planned to evaluate demographic and clinical characteristics, hematological and CSF findings of meningitis patients.

Materials & Method: CSF samples were collected into ependorf tubes from patients admitted in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology ward, Neurosurgery ward and ICU between May 2016-November 2017. Samples were archived in a -80 °C freezer in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Laboratory. Archived CSF samples were included in the study for measurement of cytokines (IL-8, IL-12, IL-13, IFN- γ) and lactate. 156 patients older than 18 years of age and 173 CSF samples were included in the study. Direct CSF microscopy, CSF biochemical parameters (glucose, concomitant blood glucose, protein), culture results, complete blood count, biochemical parameters and clinical findings were recorded prospectively. Samples were divided into three groups; Group 1 consisted of samples from patients with pleocytosis, and a clinical and laboratory diagnosis of community acquired meningitis, Group 2 consisted of samples from patients who underwent neurosurgery and diagnosed with nosocomial meningitis during postoperative period and Group 3 was control group, which consisted samples from patients without pleocytosis but presenting with clinical signs and symptoms of meningitis or patients who received an LP for their existing conditions. Also group 1 was divided into four different subgroups as: Bacterial meningitis, viral meningitis and partially treated meningitis, cases with a documented causative agent, bacterial meningitis and viral meningitis according to Hoen classification and Tunkel's criteria. Nosocomial central nervous system infection was defined according to CDC definitions (106). CSF samples were thawed at room temperature on the day of analysis; cytokine levels (IL-8, IL-12, IL-13, IFN- γ) were measured using ELISA and lactate levels were measured with an automated device.

Also age, gender, Glasgow Coma Scale, concomitant serum leucocyte count, serum platelet count, serum CRP levels and treatment duration were assessed.

Results: In our study we had thirty-seven patients in the community acquired meningitis group, thirty-nine patients in the nosocomial meningitis and eighty patients in the control group. In the patient group fever, headache, and nausea-vomiting were most common presenting complaints. Also in 67.6% altered state of consciousness and in 32.4% nuchal rigidity was detected. Serum WBC count, neutrophil percentage and CRP were among increased laboratory findings. In community acquired meningitis patients average CSF leukocyte count was $626/\text{mm}^3$, average CSF protein concentration was 302 mg/dl; in nosocomial patients average CSF leukocyte count was $754/\text{mm}^3$, average CSF protein concentration was 483mg/dl. In community acquired meningitis patient group average IL-8 was 77.9ng/L, average IL-12 was 14.9ng/L, average IL-13 was 61.6ng/L, average IFN- γ was 34.5ng/L and average lactate was 6.7mmol/L; in nosocomial patient group IL-8 was 96.5ng/L, average IL-12 was 10.1ng/L, average IL-13 was 32.7ng/L, average IFN- γ was 73.3ng/L and average lactate was 5.9mmol/L and for all biomarkers there was a statistically significant difference ($p \leq 0.001$). It has been observed that IFN- γ and lactate levels can assist in differential diagnosis of bacterial and viral meningitis. In seventeen patients diagnosed with community-acquired meningitis at the end of treatment serum WBC, neutrophil percentage and CRP levels were decreased. In CSF analysis, CSF leukocyte count and CSF protein levels were decreased. There was a significant decrease in cytokine levels of IL-8, IL-13 and lactate at the end of treatment ($p \leq 0.001$). When factors affecting morbidity and survival in all community acquired and nosocomial meningitis patients were studied, when lactate ≥ 4.8 mmol/L sensitivity was 72.2%, 75% and specificity was %63.8 and %64 respectively.

Conclusion: In our study we have found that for IL-12 sensitivity was %97 and specificity was %73, for IFN- γ sensitivity was %100 and specificity was %99, and for lactate sensitivity was %83 and specificity was %63. It has been found that IL-8, IL-12, IL-13, IFN- γ and lactate levels were significantly increased in community acquired and nosocomial meningitis patients; and lactate is an important marker for differential diagnosis of bacterial/viral meningitis and predicting mortality. Among the studied biomarkers, lactate was found out to be a significant indicator diagnosis, treatment follow-up and for predicting mortality. We advise that lactate can be used in conjunction with CSF findings.

Keywords: Cerebrospinal fluid, Interleukin, Lactate, Meningitis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları halen modern tıbbın önemli bir klinik sorunudur(1). Bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler gibi enfektif ajanların sebep olabileceği durumlar ile benzer klinik bulgular gösterebilecek birçok sebep vardır. Bunların arasında neoplastik hastalıklar, intrakranial tümör ve kistler, kollajen doku hastalıkları, ilaçlar ve otoimmün hastalıklar sayılabilir. Klinik seyir etkenin tipine, yerleşim yerine ve konağın savunma mekanizmasına göre akut, subakut ve kronik olabilir. Ayrıca nörolojik sekeller, işitme kaybı, zekâ ve motor fonksiyon bozuklukları, yaşam kalitesinin bozulması gibi birçok olumsuz sonuca yol açabilirler. Erken tanı ve uygun tedavi ile SSS enfeksiyonları tedavi edilip sekelsiz iyileşirler(2).

Menenjit, beyin omurilik sıvısında lökosit artışı ile karakterize, beyin dokusu ve spinal kordu saran leptomeninkslerin inflamatuvar bir hastalığıdır. Menenjit şüphesi olan tüm hastalarda kontrendikasyon olmadığı sürece mutlaka lomber ponksiyon yapılmalıdır. Beyin omurilik sıvısının(BOS) görünümü, hücre tipinin belirlenmesi, Gram incelenmesinin yapılması, kültürü ve biyokimyasal analizi tanıda yardımcı olmaktadır. Ayrıca bu verilerle bakteriyel/viral menenjit ayrımı da yapılabilir(3). Akut menenjitlerde mortaliteyi azaltmak için erken tanı koyulması, etyoloji hakkında erken fikir sahibi olunması ve uygun tedaviye erken başlanması gerekmektedir. Menenjitin tanı ve tedavisinde gecikme, mortalite oranlarının artmasına, nörolojik sekel gelişmesine yatış süresinin uzamasına ve maliyetin yükselmesine sebep olur(4, 5). Maalesef bakteriyel menenjitin erken tanısında%100 duyarlılık ve özgüllüğe sahip herhangi bir test mevcut değildir. Tek başına veya kombinasyon halinde kullanılan rutin beyin omurilik sıvısı incelemesi, BOS'ta bakteri antijen testi, viral kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu bakteriyel/viral menenjit ayrımı için%100 duyarlılık ve özgüllük sunmaz. (6). Bu nedenle, mevcut BOS analizi yetersiz olduğunda, bakteriyel menenjitin tanısal doğruluğunu artırabilen yeni ve güvenilir BOS biyobelirteçlerini bulmak büyük önem taşımaktadır(7). Son yıllarda birçok çalışma, menenjitin patofizyolojisini açıklamak, bakteriyel/viral menenjit ayrımını yapmak için serum ve beyin-omurilik sıvısı sitokin seviyeleri üzerine yoğunlaşmıştır. İnflamatuvar cevapta BOS'da sitokin üretimi olduğu bakteriyel menenjitli hastalarda gösterilmiştir(8, 9).

Menenjit vakalarında ayırıcı tanı bazen çok karmaşık olabilmekte, bu karmaşıklık cerrahi sonrası daha da artmaktadır. Kraniyotomiden sonra intrakranial enfeksiyonun zamanında teşhisi iyileşmenin anahtarıdır. Perioperatif antibiyotik kullanımı postoperatif enfeksiyon insidansını bir ölçüde azaltabilir, ancak erken klinik semptomları maskeleyebilir ve bu da tanıyı zorlaştırır. Nozokomiyal menenjitte klasik klinik bulgular çoğu zaman görülmez. Bu hastalarda BOS pleositozunun bakteriyel menenjit ya da girişim veya kanamaya bağlı olup olmadığının BOS kültürü sonuçlanana kadar ayırımını yapmak zordur. BOS kültürü altın standart olsa da üreme ve duyarlılık testleri için gereken zaman nedeniyle, etkin klinik tedavi için tanı bilgileri zamanında alınamayabilir. Bu nedenle ameliyat edilen veya girişim yapılan ve BOS’da lökosit tespit edilen hastalara antibiyotik tedavisi verilmesi gerektiğinden erken dönemde tanıya yardımcı testlere ihtiyaç vardır. (10, 11).

BOS’da bakterilerin replikasyonu, otolizi veya antibiyotik tedavisi ile lizisi lipopolisakkaritler, lipoteikoik asit, peptidoglikan ve bakteriyel toksinler gibi çeşitli bakteriyel komponentlerin serbestleşmesine yani BOS’da inflamasyonun başlamasına neden olur. Santral sinir sisteminde astrositler, glial hücreler, endotel hücreleri, ependimal hücreler, menengiyal makrofajlar bakteri yıkımına cevap olarak çeşitli sitokinler ve proinflamatuvar moleküller salgılama yeteneğinde olan hücrelerdir(12).

Bakteri ürünleri toll-benzeri resöptör (TLR) yolu üzerinden tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 1 beta (IL-1 β) ve prostoglandinler gibi inflamasyon araçlarının salgılanmasına neden olur. TNF- α ve IL-1 sinerjistik etkiyle diğer inflamatuvar mediatörlerin (interlökin, kemokin, platelet aktive edici faktör, prostaglandin, matriks metalloproteinazları, nitrik oksit, reaktif oksijen türleri) salgılanmasını ve BOS içine lökosit geçişini başlatırlar. Anahtar rolü oynayan bu sitokinler haricinde bakteriyel menenjitlerde BOS’taki interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8) ve interlökin 10 (IL-10) düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir(12).

Yapılan çalışmalarda IL-8’in bakteriyel-viral menenjitin erken teşhisinde ve ayırıcı tanısında başarılı bir şekilde kullanıldığı, IFN- γ ’nın özellikle aseptik menenjitli hastaların BOS’ında yüksek seviyelerde olduğu, IL-12’nin yardımcı T hücrelerini uyararak menenjit patogeneğinde etkili olduğu, antiinflamatuvar sitokin olan interlökin 13 (IL-13)’ün ise menenjit hastalarının BOS’ında düşük seviyelerde saptandığı ve

anaerobik glikoliz sonucu oluşan laktatın BOS’da konsantrasyon artışının menenjitte ilişkilendirildiği gösterilmiştir (6, 11, 13, 14).

Bu bilgiler ışığında sitokinlerle yapılan çalışmaların bakteriyel/viral menenjit ayırımı ve nozokomiyal kaynaklı menenjitlerin erken tanısında faydası olabileceği görölmüştür. Yaptığımız bu çalışmada tarafımızca toplum kaynaklı ve nozokomiyal kaynaklı menenjit tanısı konulan hastaların BOS’unda IL-8, IL-12, IL-13, interferon- γ (IFN- γ) ve laktat ölçümleri ile erken tanı ve prognozla ilişkisini araştırmayı amaçladık. Ayrıca akut bakteriyel menenjit tanısı konulan hastalar; demografik özellikleri, klinik semptom ve bulguları, predispozan faktör varlığı, muayene ve laboratuvar bulguları, tedavi rejimleri ve tedavi süreleri açısından değerlendirilecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Menenjit beyin omurilik sıvısında lökosit artışı ile karakterize, beyin dokusu ve spinal kordun saran leptomeninkslerin inflamatuvar bir hastalığıdır(15). SSS inflamasyonu menenjit, ensefalit ve meningoensefalit olmak üzere üç farklı patolojik durumu meydana getirebilir. Bakteriler, virüsler, mantarlar, kimyasal ajanlar, intravenöz immunglobulin gibi ilaçlar, sitokin akışını uyararak SSS içerisinde inflamasyon başlatabilir(16, 17).

2.2.Etyoloji ve Epidemiyoloji

Dünya çapında her yıl yaklaşık 1,2 milyon bakteriyel menenjit vakası görülmektedir. Menenjit en yaygın enfeksiyöz ölüm nedenlerinden biridir ve her yıl dünyada yaklaşık 135.000 ölümden sorumludur(18). Epidemiyolojik olarak kolaylık sağlaması açısından menenjitler toplum kökenli, nozokomiyal ve rekürren olmak üzere enfeksiyonun edinildiği yer ve türüne göre sınıflandırılmaktadır(3).

2.2.1.Toplum kökenli menenjitler (TKM)

Toplum kökenli menenjitlerin sıklığı coğrafi bölgelere, ülkelerin sosyoekonomik durumuna, aşı uygulama stratejilerine, hastanın immün durumuna, yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterir(3). İnsidans, gelişmiş ülkelerde yılda 5-10 / 100.000 kişi olup, gelişmekte olan ülkelerde bu oranın en az on kat daha fazla olduğu düşünülmektedir. İngiltere ve Batı Avrupa'da insidans yılda 1-2 / 100,000 iken Afrika'nın Sahel bölgesinde yılda 100 000 kişi başına 1000'e ulaşabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda 15 000-25.000 vaka görülmektedir (19, 20). Etiyolojik etken olarak *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* ve *Streptococcus pneumoniae* olgularının %80'den fazlasından sorumludur(21).

2.2.2.Nozokomiyal Menenjitler (NKM)

Hastaneye yatıştan 48 saat sonra veya taburcu edildikten sonraki bir hafta içinde görülen menenjitler nozokomiyal menenjit olarak kabul edilir. Beyin ve sinir cerrahisi uygulanan hastalarda görülür(22). İki geniş serili çalışmada beyin cerrahi

girişimlerinden sonra menenjit insidansı %0,3- 1,5 olarak bildirilmiştir. (23, 24). Kraniyotomi, ventrikuler veya lomber kateter yerleştirilmesi ve kafa travması nozokomiyal menenjitler için spesifik risk faktörleridir(25). Nozokomiyal menenjitlerin sorumlu etkenleri toplum kökenli menenjitlerinkinden oldukça farklıdır. Sıklıkla gram negatif basiller, streptokoklar, *S. aureus* ve koagulaz negatif stafilokoklar (KNS) etken olarak görülmektedir(2, 25). Beyin cerrahi sonrası ya da uzun süre penetran travma veya baziller kafatası kırığı sonrası gelişen menenjitte etken stafilokoklar veya fakültatif ya da anaerobik gram-negatif basiller olabilir. İnternal ventriküler dren gibi yabancı cisim olan hastalarda menenjit sıklıkla koagulaz-negatif stafilokoklar ya da *Propionibacterium acnes* gibi cilt florasında yer alan mikroorganizmalarla gelişir. Baziller kafa kırığı veya otorinolojik cerrahiden sonraki erken dönemde görülen menenjitte etken özellikle *Streptococcus pneumoniae* olmak üzere nazofarenkste kolonize olan mikroorganizmalardır(26).

2.2.3.Rekürren menenjitler

Rekürren menenjit bakteriyel, viral ve enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olabilir. Enfeksiyon dışı nedenler arasında Behçet sendromu, kimyasal menenjit, neoplastik menenjit ve hipersensitivite menenjit sendromu (ilaçlar; sulfonamid, NSAİ gibi) yer alır(3). Rekürren bakteriyel menenjitler genellikle kranyumda anatomik bütünlüğün bozulması durumlarında görülür. Ayrıca kompleman ve opsonizasyon yetersizliğinde rekürren menenjit sıklığı artmaktadır. Özellikle terminal kompleman komponentlerinin (C5-C9) eksikliğinde rekürren meningokokkal menenjit sıklığı artmakta, properdin eksikliğinde ise meningokokkal menenjitin hem sıklığında hem de mortalite oranlarında artış olmaktadır. Konjenital aspleni, splenektomi ve dalak disfonksiyonu olan olgular ile immunglobulin yapımının bozulduğu primer immün yetmezlik hastalarında kapsüllü bakteriler ile menenjit riski artmaktadır. T lenfosit defektlerinde ise *Listeriae monocytogenes* ile menenjit riski artmaktadır. Toplum kaynaklı rekürren menenjitlerde sırasıyla *S. pneumoniae*, streptokoklar, *H. influenzae* ve *N. meningitidis* en sık saptanan etkenler iken nozokomiyal rekürren menenjitlerde gram negatif basiller ilk sırada yer almakta bunları *S. aureus* ve KNS takip etmektedir(22, 27, 28). Yetişkin bakteriyel menenjitli 493 olgunun incelendiği bir çalışmada, rekürren atak nozokomiyal kaynaklı olanlarda %11,2 iken, toplum kaynaklı olanlarda %6,2 görülmüştür(22).

Etyolojik ajan yaşa ve altta yatan tıbbi koşullara, coğrafik bölgeye, toplum veya hastane kökenli olup olmamasına, mevsim ve ekonomik düzeye göre farklılık göstermektedir. Her ne kadar aşılama sonrası akut bakteriyel menenjit sıklığında ve dağılımında değişiklik gözlenirse de halen tüm dünyada, akut bakteriyel menenjitlerin çoğundan kapsüllü 3 patojen sorumludur. Bu patojenler; *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* olup izole edilen mikroorganizmaların %80'inden fazlasını oluşturmaktadır. Yaşa göre menenjit etkenleri Tablo 1'de gösterilmiştir(21, 27, 29)

Tablo 1. Yaşa Göre Menenjit Etkenleri

Yaş	Etken
<1 ay	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>L.monocytogenes</i>
1-23 ay	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i>
2-50 yaş	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. Meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i>
>50 yaş	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , aerobik gram negatif basiller

Konak faktörlerine göre ise yakın zamanda bir açık travma, cerrahi girişim, şiddetli yanık öyküsü varlığında öncelikle deri veya çevreden stafilokoklar ve gram negatif mikroorganizmalar ile olan bir enfeksiyon olasılığını, kafa kaide kırığı ve ardından BOS kaçağında pnömokok menenjitini düşünmek gerekir. Beyin cerrahisi operasyonları sonrası menenjit, subdural ampiyem, epidural apse ve serebral apse şeklinde enfeksiyonlar görülebilir ve etkenler hastanenin yapısına göre farklılık gösterebilir. BOS şant ve rezervuarları, kateterleri sıklıkla stafilokok enfeksiyonlarına yol açarlar.(4, 30)

2.3.Bakteriyel Menenjitler

2.3.1.Streptococcus pneumoniae:

Sporsuz, hareketsiz, gram pozitif, katalaz negatif, kapsüllü bir diplokoktur. Nazofarenkste sıklıkla kolonize olur. Kan ve glikoz içeren besiyerlerinde 37°C'de ve CO₂'den zengin ortamda üretildiğinde koloniler etrafında karakteristik olarak alfa hemoliz meydana gelir. Optokin duyarlılığı ile alfa hemolitik diğer streptokoklardan

ayrılır, safra veya safra tuzlarında çözünür. Kapsüler polisakkariti virülansta önemlidir. Polisakkarid kapsülü antijenlerine göre 90'ın üstünde serotipi mevcuttur. Bu serotiplerin 18 tanesi pnömokoksik pnömoni ve menenjit ile ilişkili bulunmuştur. Bakteriyel menenjitlerin %47'sinin etkenidir. Mortalite oranı %19-26'dır. Bu hastalarda genellikle başka bir odakta pnömokok enfeksiyonu vardır (örneğin: pnömoni, otitis media, mastoidit, sinüzit veya endokardit(2, 19, 21).

2.3.2. *Neisseria meningitidis*:

Neisseria türleri sporsuz, hareketsiz, oksidaz pozitif, katalaz pozitif, gram negatif diplokoklardır. Çoğu patojen olmayıp nazofarenkste yer alır. Damlacık yolu ile bulaşır. Meningokoklar; kanlı agar, çukolata agar, Thayer-Martin besiyeri veya zenginleştirilmiş Müller Hinton agarda, 35-37°C ve %3-10 CO₂ içeren ortamlarda ürerler. Glikozu ve maltozu fermente eder, laktozu ve sükrozu fermente etmezler. Kapsül polisakkariti, fimbria ya da pili, lipopolisakkarit tabaka, IgA proteaz, dış membran proteini (Omp), dış membran vezikülleri virülansta rol oynayan önemli yapılardır. Kapsül bakteriyi fagositozdan korur. Taşıyıcılarda izole edilen bakterilerin %20-90'ı kapsülsüz iken invazif enfeksiyona neden olan tüm izolatlarda kapsül tespit edilmiştir. Meningokoklarda; A, B, C, D, H, I, K, L, W125, X, Y, Z ve 29 E olmak üzere 13 farklı kapsüler serogrup tanımlanmıştır. Sporadik vakaları çoğundan (%95-97) serogrup B, C ve Y sorumlu iken, A ve C epidemik menenjitlerden sorumludur. Serogrup W-135 Sahra Altı Afrika'da endemiktir ve bu coğrafyada epidemilere yol açmaktadır. Serogrup A ve C'nin aşırıya katılması ile insidanslarında belirgin düşüş gözlenmiştir. Genel olarak çocuk ve genç yetişkin bakteriyel menenjitlerinin %59'undan sorumlu en sık menenjit etkenidir. Epidemik menenjitin en sık etkeni olarak bilinen meningokoklar, askeri birlikler, okul yatakhaneleri ve hapisane gibi toplu yaşanan yerlerde lokal epidemiler yapabilir. Mortalite oranı %3-13'tür(2, 20, 21).

2.3.3. *Haemophilus influenzae*:

Haemophilus türleri gram negatif, küçük, hareketsiz kokobasillerdir. Sıklıkla üst solunum yollarının normal florasında bulunur. Kişiden kişiye damlacık veya sekresyonların direkt teması ile bulaşır. Fakültatif anaerob olan bu bakteriler, kanla zenginleştirilmiş besiyerlerinde ve %5-10 CO₂ varlığında daha iyi ürerler. *H. influenzae* üreyebilmek için hem X faktör (Hemin) hem de V faktöre (Nikotinamid adenin dinükleotid) ihtiyaç duyar. Genelde kullanılan kanlı jeloz besiyerlerinin içerdiği serbest

V faktörü miktarı yeterli değildir. Başta *S. aureus* olmak üzere bazı bakteriler fazla miktarda V faktörü sentezlerler ve hatta bu koenzimi besiyeri içine salgırlar. Bu nedenle *H. influenzae*, *S. aureus* kolonilerinin hemen yakınında üreyebilir ve bu olgu “satellit fenomeni” veya “süt anne fenomeni” olarak adlandırılır. Çukolata agar bu bakterilerin ilk izolasyonu için uygun bir besiyeridir. Kapsül tekrarlayan poliribozil ribitol fosfattan (PRP) oluşmuştur ve önemli bir virülans faktörüdür. Kapsül antijenlerine göre a, b, c, d, e, f olarak 6 serotipi vardır, en virulan tipleri tip a ve tip b’dir. Menenjitte genellikle serotip tip b neden olur. Tip b suşlarının %75’i beta laktamaz üretir. Son yıllarda Hib aşısının kullanımıyla, Hib’e bağlı enfeksiyonlarda belirgin azalma gözlenirken, a ve diğer serotiplerle invaziv enfeksiyonlarda artış izlenmektedir. Mortalite %3-6 oranındadır(2, 21, 29).

2.3.4.*Listeria monocytogenes*:

Gram pozitif, sporsuz, oksidaz negatif, katalaz pozitif, aerobik bir basildir. 37°C’de hareketsiz, oda ısısında hareketlidir. Buzdolabında +4°C’de üreyebilir. Bu özelliği ile diğer bakterilerden ayırt edilir. *L. monocytogenes*’in hemolitik ve sitolitik toksinlerinin virülans faktörü olarak majör rol oynadığı düşünülmektedir. 13 serotipi tanımlanmıştır. İnvaziv hastalıkların %90’ından sorumlu olan serotipler; Ib, IIb ve IVb’dir. Vajenlerine *L. monocytogenes*, *E. coli* ve *Streptococcus agalactiae* kolonize olmuş gebe kadınlarda, doğum esnasında yeni doğan bebekte bu bakterilere bağlı sepsis ve ölü doğum görülebilir. Mortalite oranı %15-29’dur(2, 21, 31).

2.3.5.*Streptococcus agalactiae* (Grup B Streptokok):

Gram pozitif, beta hemoliz yapan, katalaz negatif bir kok olup B grubu streptokoklar içinde yer alır. Kanlı jeloz agarda A grubu streptokoklardan daha büyük, morumsu renk veren koloniler yaparlar. Kolonilerin etraflarında dar bir beta hemoliz bölgesi bulunur. %5-15’i hemoliz yapmazlar. Yeni doğan menenjitlerinin yaklaşık yarısının etkeni olup, fatalite hızı %7-27 arasındadır. Gebelerde asemptomatik vajinal kolonizasyon %15-35 oranındadır, inokülüm miktarı ve kolonizasyon alanlarına göre geçiş artar. İlk hafta içindeki yenidoğan menenjitlerine en sık alt tip 3 neden olur. Doğum komplikasyonları, erken doğum ve B grubu streptokok kapsül antijenlerine karşı annede antikörlerin yokluğu yeni doğan enfeksiyonlarını kolaylaştırıcı faktörlerdir. Enfeksiyon yaşamın ilk günlerinde veya ilk haftalarında görülür. Menenjit ve/veya sepsis şeklinde seyreder. Mortalite oranı %7-27’dir(2, 21).

2.3.6.Staphylococcus aureus:

Cilt florasının normal üyesidirler. *S. aureus* Dünya genelinde %0,3-8,8 oranında bakteriyel menenjit etkenidir. *S. aureus*'a bağlı gelişen menenjitler daha az sıklıktadır ama SSS şantı olanlarda ve hastane kökenli menenjitlerde sık karşılaşılan bir etkindir. Bunun dışında enfektif endokardit olgularında, kafa travması, beyin cerrahisi sonrası, serebral, epidural, intraabdominal apsesi olan kişilerde, sinüzit, osteomyelit, pnömoni, selülit ve dekübit ülseri olan hastalarda, damar içi ilaç kullananlarda, santral venöz kateteri olanlarda, total parenteral beslenenlerde ve maligniteli kişilerde etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Toplum kokenli menenjitleri oldukça ağır klinik tablo ve yüksek mortaliteyle (%36) seyreder(2, 21, 31).

2.3.7.Gram negatif basiller:

Bakteriyel menenjit etkenleri arasında *Klebsiella spp*, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*, *Salmonella spp*. gibi aerobik gram negatif basillerin sıklığında artış izlenmektedir. Gram negatif etkenlere bağlı menenjitler, yeni doğanlarda, yaşlılarda, diyabetik, alkolik ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda daha sık görülür. Hastane kaynaklı olarak da kafa travması sonucu rinore ya da otore gelişen hastalarda veya cerrahi sonrası gelişebilir(2, 21).

2.3.8.Diğer bakteriler:

Gittikçe artan bağışıklığı baskılanmış hasta grubu, invaziv tanı ve tedavi işlemleri, akut bakteriyel menenjitlerde bakteriyel etken çeşitliliğini arttırmaktadır. Viridans streptokok, grup A streptokok menenjitleri nadirdir. Difteroidler özellikle *Propionibacterium acnes*, SSS şant enfeksiyonlarında önemli bir etkindir(2, 21).

2.4.Viral Menenjitler

Aseptik menenjit terimi klinik ve laboratuvar olarak meningeal inflamasyon olduğuna dair kanıtların olması ancak rutin bakteriyel kültürlerin negatif olması durumudur. En yaygın etken enterovirüslerdir. Etyolojisi içinde diğer enfeksiyon etkenleri (mikobakteri, mantar ve spiroketler), parameningeal enfeksiyonlar, ilaçlar ve malignansiler yer alır(32).

2.4.1.Enterovirüsler:

Virüs menenjitinin ilk sıradaki nedenidir ve aseptik menenjitlerin %85'inden sorumludur. *Picornoviridae* ailesinde yer alan enterovirüsler cinsi 4 tür olarak kümelenen yaklaşık 100 serotipten oluşur. Enterovirüslerin 70 ve 71'in sıklıkla merkezi sinir sistemi hastalığına neden olduğu bildirilmiştir. Enterovirüs menenjiti açısından en duyarlı yaş grubu süt çocuğu ve küçük çocuklardır(2, 21). Finlandiya'da yapılan geniş bir araştırmada, virüs menenjitinin yıllık görülme sıklığı, yaşamın ilk yılında 100.000'de 219, 1-4 yaş arasında 100.000'de 19 olarak belirlenmiş, sonraki yaşlarda giderek azalmıştır. Bu çalışmada etkenlerin çoğunluğunu enterovirüsler oluşturmuştur(33). Özellikle yaz ve sonbahar aylarında görülme sıklığı artmıştır (32).

2.4.2.Herpes virüsler:

Herpes virüs ailesinde yer alan herpes simpleks virüsü (HSV) tip 1 ve tip 2, Epstein-Barr virüsü (EBV), varisella zoster virüsü (VZV), sitomegalovirüs (CMV) ve human herpes virüsü 6 (HHV6) enfeksiyonlarının seyrinde çeşitli santral sinir sistemi tutulumları gelişebilir. Bu etkenler viral menenjite yol açabilir, ancak yalnızca HSV menenjiti diğerlerine göre sık görülür(34). HSV, tüm aseptik menenjit vakalarının %0,5-%3'ünü oluşturur. HSV-1 santral sinir sistemi enfeksiyonu tedavisiz kaldığında genellikle ölümle sonuçlanan ensefalit olarak seyrederken, HSV-2 menenjiti kendiliğinden iyileşen bir hastalık olarak görülür. Birincil HSV-2 genital enfeksiyonu olan kadınların%36'sında ve erkeklerin %13'ünde eş zamanlı aseptik menenjit belirlenmiştir. Birincil VZV enfeksiyonunda nörolojik tutulum, genellikle ensefalit, bazen aseptik menenjit tarzındadır. Herpes (zona) zosterli hastalarda da menenjit gelişebilir. Ayrıca, deri lezyonu olmayan ve BOS'ta VZV DNA'nın saptandığı menenjitli hastalar da bildirilmiştir. HHV6 enfeksiyonu roseola infantum seyrinde, menenjit ve ensefalit görülebilir. CMV ve EBV, özellikle immün yetersizliği olanlarda, genellikle bir mononükleoz sendromu eşliğinde, aseptik menenjite yol açabilir. Ayrıca HSV-1, HSV-2 ve EBV ile ilişkili Mollaret menenjiti (şimdi tekrarlayan benign lenfositik menenjiti olarak adlandırılmaktadır) olguları bildirilmiştir(21, 34). Mollaret's menenjiti (RBLM), yaygın olmamakla birlikte 3 defadan fazla ateş ve meningismus semptomlarının son 2-5 gün içinde görülmesi ve kendi kendine çözülmesidir. Kliniğin tekrarlama süreleri hastadan hastaya değişmekle birlikte haftalar hatta aylar sürebilir.

Hastaların yarısında geçici nörolojik durumlar, nöbet, halüsilasyonlar, çift görme, kranial sinir paralizisi veya bilinç değişiklikleri görülebilir(32).

2.4.3.Diğer virüsler:

Ensefalit arbovirüs enfeksiyonlarının en belirgin ve sık karşılaşılan nörolojik tutulumudur. Batı Nil virüsü, Kuzey Amerika'da arbovirüs enfeksiyonunun en sık nedenidir. Çeşitli *Paramyxoviridae* ailesi virüsleri (kabakulak, kızamık, parainfluenza) santral sinir sistemi hastalığı yapar. Kabakulak aşısız toplumlarda, önde gelen aseptik menenjit, ensefalit ve işitme bozukluğu nedenlerindendir. En sık 5-9 yaşlar arasındaki çocuklarda görülür, genellikle iyi seyirlidir. Kızamık virüsü ve adenovirüs, özellikle immün yetersiz hastalarda, ensefalit ve meningoensefalitin bilinen etkenleridir(21, 34). Ayrıca kızamık seyrinde menenjit belirti ve bulguları olmaksızın %30'a varan oranda BOS'ta hücre artışı görülebilir(35). İnsan bağışıklık eksikliği virüsü (human immunodeficiency virus; HIV) enfeksiyonunda menenjit veya meningoensefalit görülebilir. HIV, meninksleri enfeksiyonun erken döneminde enfekte edebilir ve SSS'de kalıcı olabilir. HIV ile enfekte hastaların %5-10'unda, birincil enfeksiyondan 3-6 hafta sonra enfeksiyöz mononükleoz benzeri bir hastalık eşliğinde akut meningoensefalit oluşmaktadır(21, 36).

2.5.Anatomi

SSS'nin yapısı enfeksiyonlara karşı nispeten koruyucu özelliktedir. Kafatası, kafa derisi ve meninksler dışarıdan enfeksiyon etkeninin geçişine engel olurken, kan-beyin bariyeri (KBB) dolaşımdaki patojenlere karşı SSS'yi korur. Beyin ve spinal kord BOS içinde asılı durumdadır ve üzerini üç tabakadan oluşan meninksler sarmıştır. BOS birbiri ile bağlantılı olan ventriküller ve subaraknoid aralıkta yer almaktadır(34).

2.5.1.Ventriküler sistem

Ventriküler sistem iki lateral ventrikül, üçüncü ventrikül ve dördüncü ventrikülden oluşmaktadır. Bu ventriküller birbiri ile bağlantılı olup, subaraknoid alanda küçük aralıklarla devam eder. Lateral ventriküller serebrumda yer alır. Her iki lateral ventrikül *foramen Monro* ile üçüncü ventriküle drene olur. Üçüncü ventrikül orta beyinde yer alır ve inferiorundan hipotalamus ile ilişkilidir. Üçüncü ve dördüncü

ventrikül arasında *Sylvius kanalı* bulunur. Dördüncü ventrikül orta ponstan spinal korda dek uzanır. Dördüncü ventrikül, üç delik ile (*Foramine Luschka* ve *foramen Magendie*) sisterna magnaya açılır ve subaraknoid aralığa drene olur. Bu üç küçük delik SSS enfeksiyonlarında BOS akımının kolayca obstrüksiyona uğrayabileceği yerler olması açısından önemlidir(37).

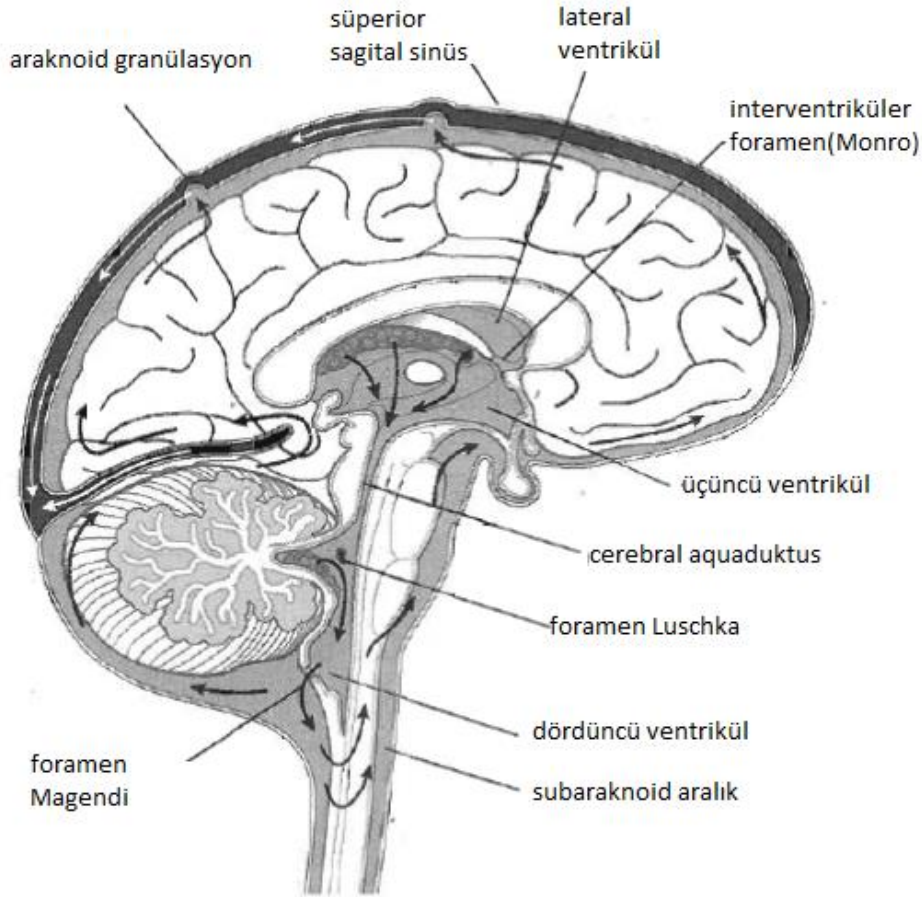
2.5.2.Meninksler ve subaraknoid aralık

Meninksler üç tabakadan oluşur. Nispeten sert olan dura mater için “pakimeninks”, yumuşak olmaları nedeniyle de diğer iki zar için “leptomeninks” adı kullanılır.

1) Dura mater: En dıştaki katmandır. Sıkı, gergin, elastik olmayan, yoğun bağ dokusundan oluşur. Kranial boşluk içine invajine olan kısımlar dışında kafatası ve periost tabakasına sıkıca yapışıktır. Bu nedenle kafatası içinde, dura mater üstündeki enfeksiyonlar lateral yayılım gösterir ve daha ince, sınırlandırılmış epidural apseler oluşur. Dura mater omurgada kemiğe yapışık değildir, bu nedenle vertebral epidural aralıkta enfeksiyöz etkenler kolayca yayılabilir.

2) Araknoid mater: Ortada bulunan katmandır. Kollajenöz ve elastik bağ dokusundan oluşur. Beyin ve omuriliği daha gevşek sarmıştır. Kranial ve spinal sinirler boyunca uzanır. Dura matere yapışıktır ve örümcek ağı benzeri trabeküla yapısıyla üçüncü katman olan pia matere bağlanır(37). Pia mater ile arasında içi BOS dolu subaraknoid aralık vardır. Subaraknoid aralık ikinci sakral vertebraya kadar uzanır(38). Dura ve araknoid tabaka arasındaki boşlukta çok az sınırlayıcı yapı olması nedeniyle, subdural enfeksiyonlar çabuk yayılır ve hızla subdural ampiyem gelişir (37).

3) Pia mater: En içte bulunan katmandır. Kollajenöz ve elastik bağ dokusundan oluşur. Pia mater SSS ile direkt teması olan meningeal katmandır. Beyin ve spinal kord yüzeyini sıkıca sarar, kranial ve spinal sinirlere doğru uzanır(37). Beynin içindeki boşlukların içini ependim tabakası döşer. Bu boşlukların lümeninin beyin yüzeyine açıldığı kısımlarda ependimal tabaka ile pia birleşerek bir ortak pia-ependim zarı oluşturur. Bu iki tabaka birlikte ventrikül boşluğuna doğru, bol damarlı bir invajinasyon gösterebilirler, bu invajine dokuya koroid plexus denir. Bazı bölgelerde ise zarda delikler vardır ve ventrikül içindeki BOS subaraknoid aralığa geçer(38).



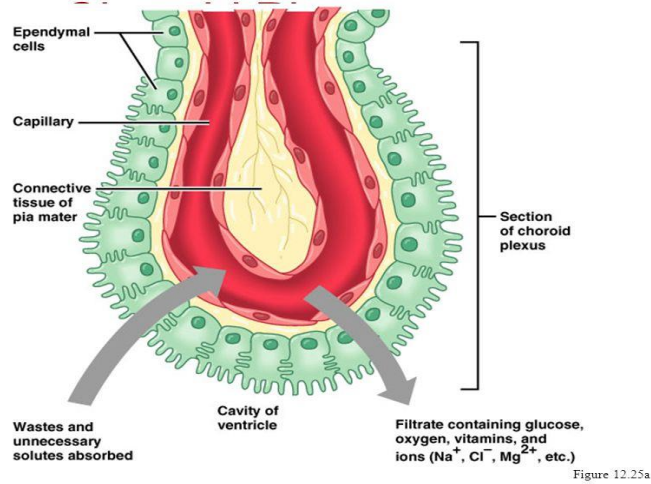
Şekil 1. Anaesthesia And Intensive Care Medicine dergisi Cerebrospinal Fluid And Its Physiology isimli yayınında sayfa 2’den alınmıştır(39)

2.6.Beyin Omurilik Sıvısı

Beyin omurilik sıvısı, ventriküller içinde oluşup belli kanallardan geçip tüm nöral dokuların etrafını saran renksiz kokusuz su görünümünde bir sıvıdır. İnsan gelişimi sırasında beynin genişlemesini desteklemektedir. Travmalara karşı bir yastık görevi yapar. Diğer taraftan kafa içi basıncı arttığında ve beyne gelen arteriel pulsasyonu kompanze etmek üzere BOS foramen magnumdan aşağı kaçır. Ayrıca glial ve nöronal hücrelerin aktiviteleri nedeniyle oluşan atıkların uzaklaştırılmasında görev alır (40).

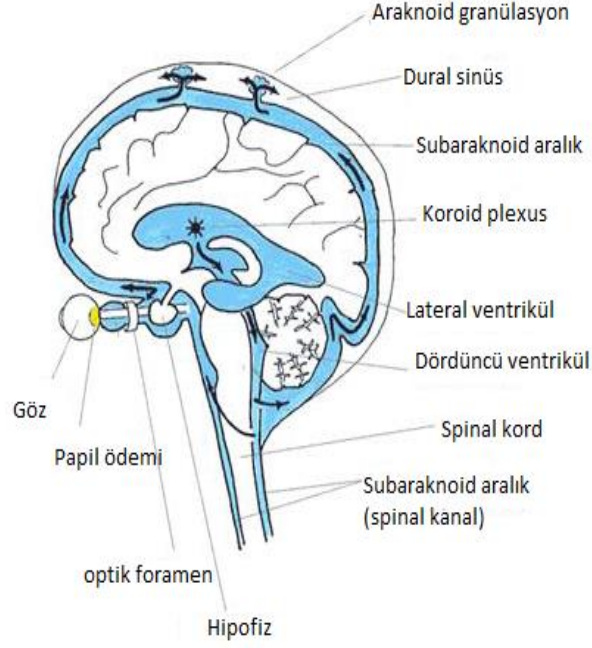
Sağlıklı bireylerde BOS hacmi kabaca 125-150 mL olup saatte 25 mL BOS üretilir ve üretilen BOS’un %25’i ventriküler sistemde,30-70 mL kadarı subaraknoid aralıktadır. BOS glikoz, elektrolit, aminoasit ve plazmada bulunan bazı küçük molekülleri içerir, çok az protein ve hücre vardır. BOS oluşumu ve geri emilimi sürekli dinamik bir denge halindedir. BOS’un tamamen değişimi üç-dört saatte

tamamlanmaktadır. BOS'un %80'i lateral, üçüncü ve dördüncü ventriküllerdeki koroid plexuslarda üretilirken, az bir kısmı da ventriküler ependim, araknoid membran ve beyin dokusunda üretilir. Koroid plexus vücuttaki en etkin sekretuar dokulardan biridir. Ventrikül yüzeyine bakan villuslar sayesinde sekresyon yüzeyi genişlemiştir.



Şekil 2. Baykaner ve arkadaşlarının Pediatrik Nöroşirürji kitabının BOS fizyolojisi bölümü 50. sayfasından alınmıştır. (40)

BOS'un oluşumu filtrasyon ve aktif transportla olur. Filtrasyonu serum osmolaritesi ile ters orantılıdır. Koroid plexustan fenestre kapillerden sızan intersellüler sıvıda iki molekül doğrudan BOS üretimi ile ilgilidir. Bunlar sodyum/hidrojen ve klor/bikarbonat. BOS içeriğine baktığımızda ise pH değeri plazmaya göre biraz daha asidik BOS pulsatil bir şekilde kompartmanlar arasında kitlesel bir akım gösterir. Lateral ventriküllerden salgılanan BOS *Monro* deliklerinden üçüncü ventriküle, oradan *Aqueductus Sylvii* ile dördüncü ventriküle geçer, sonra *Luschka* ve *Magendie* deliklerinden sisterna magna'ya açılır. Sisterna magna subaraknoid aralıkla devam etmektedir. BOS, ventriküller ve spinal kord etrafındaki subaraknoid boşluk içerisinde dolaşır ve superior sagittal sinüse açılan subaraknoid villus yapıları ile tekrar kan dolaşımına katılır(40-42).



Şekil 3. BOS dolaşımı www.ihrfoundation.org/intracranial/hypertension/info sitesinden alınmıştır(43)

2.7. Beyin-BOS Bariyer Sistemleri

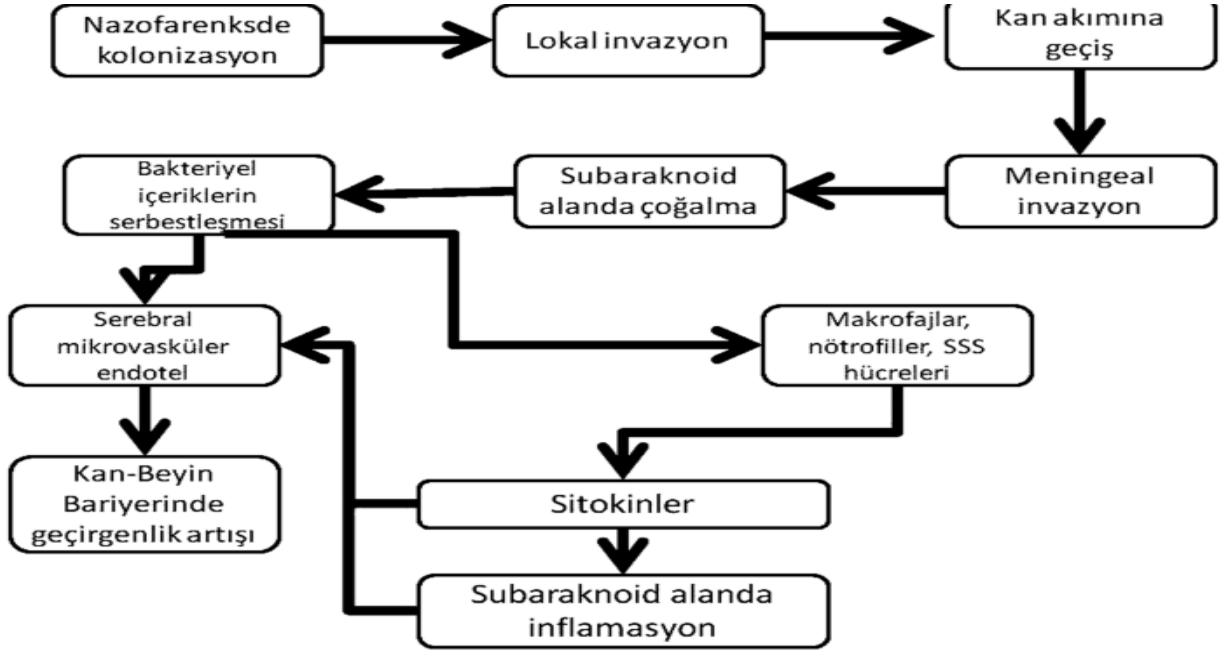
Beyin kapiller damarlarının endoteli ve koroid pleksusun epitel hücreleri birbirleri ile sıkıca birleşerek bir bariyer oluşturmuşlardır. Bu yapı, kan beyin bariyeri (KBB) olarak adlandırılır. KBB; SSS kapillerlerinin endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmuştur ve etrafında bulunan astrosit tabaka tarafından kuvvetlendirilmiştir. SSS'nin küçük birkaç özellikli yerinde KBB bulunmamaktadır. Bu alanların işlevi, kan ve BOS'taki kimyasal değişiklikleri takip ederek beynin genel homeostazisinin sağlanmasıdır. Bu alanlar şunlardır;

- 1.Koroid plexus
- 2.Area postrema
- 3.Median eminens
- 4.Nörohipofiz
- 5.Pineal cisim
- 6.Subfornikal ve kommissural organlar
- 7.Supraoptik krest

Kan-BOS bariyeri ise araknoid membran hücreleri ve benzer şekilde koroid plexus epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşur, BOS'un yapısını kontrol eder. KBB seçici geçirgen bir yapıdır ve geçirgenliği molekül büyüklüğü, hidrofilik yapı ve proteine bağlanma ile ters, yağda çözünürlük ile doğru orantılıdır. Sıvı ve iyonların geçişi transport mekanizmaları ve kolaylaştırılmış difüzyon gerektirir. Glikoz, aminoasit, amin ve tiroid hormonları taşıyıcı aracılı, insülin ve transferrin reseptör aracılı girer. Bu bariyer sistemleri statik olmayıp oldukça dinamiktir. SSS enfeksiyonlarında ekzotoksinler, endotoksinler ve lökositlerden salınan bazı maddeler ve bunları aktive ettiği araşidonik asit ve serbest radikaller tarafından KBB bozulmaktadır. KBB'nin endoteliyal hücreleri ve astrositler önemli sitokin kaynağıdır. Astrositler antijen sunan hücreler olarak işlev görür, SSS enfeksiyonlarında immün yanıtı modüle ederler(4, 34, 41, 42).

2.8.Patogenez ve Patofizyoloji

Bakteriyel menenjit patogenezinde temelde iki mekanizma vardır. Birincisi, bakterinin konakta kolonizasyonu ve ardından subaraknoid bölgeye yayılımı, ikincisi ise konağın enfeksiyona karşı verdiği bağışık yanıttır. Menenjitlerde etkenin santral sinir sistemine(SSS) ulaşmasında üç önemli yol bulunmaktadır; 1) Hematojen 2) Komşuluk yoluyla/doğrudan geçiş ve 3) Nöronlar aracılığıyla(36, 44). Menenjit vakalarının büyük bir kısmı muhtemelen bakteriyemi sonrasında ortaya çıkar ancak sinüzit ve otiti olan hastalarda pnömokokal menenjit sıklığı SSS'e doğrudan yayılmanın da olası olduğunu düşündürmektedir. Bu olasılık solunum yolu enfeksiyonundan sonra kan dolaşımı olmadan pnömokokal menenjit gösteren fare modelleri tarafından desteklenmektedir(45). Beyin ve BOS normalde sterildir, kafatası, leptomeninks ve KBB gibi özel bariyerlerle enfeksiyondan korunur. Çok iyi anatomik izolasyona sahip olan SSS'ne bakterilerinin geçişinde birbirini izleyen basamaklar halinde incelemekte yarar vardır(36, 44).



Şekil 4. Türkiye Klinikleri Journal of Infectious Diseases Special Topics dergisi Bakteriyel Menenjitlerin Patogenez ve Fizyolojisi bölümü sayfa 2’den alınmıştır(44).

Bakteriyel menenjit gelişimi dört evrede incelenebilir;

1) Mukoza kolonizasyonu-invazyonu:

Nazofarenks florası ile patojen bakteriler arasında yarışmacı bir ilişki söz konusudur. Nazofarenksteki bu dengede çevresel faktörler de belirleyici olabilmektedir. Konağın lokal savunma sistemleri yanında sigara, kalabalık yaşam, sosyoekonomik koşullar, genetik özellikler ve yakın zamanda antibiyotik kullanımı gibi çevresel faktörler nazofarenksteki dengeyi etkilemektedir. Bakteriyel menenjitlerin en sık etkenleri olan *S. pneumonia*, *H. influenzae* ve *N. meningitidis*, sağlıklı çocukların ve yetişkinlerin nazofarenksinde herhangi bir şikâyet veya bulguya neden olmadan uzun süre kolonize olabilirler(21, 36, 44). Örneğin pnömokoklar çocukların %40’ında, yetişkinlerin %15’inde nozofarinks mukozasında bulunur(46). Meningeal patojen olarak görülen bakteriler konak hücreleri ile ilişkiyi sağlayan yüzey proteinlerine sahiptirler. Meningeal patojenlerin çoğu fimbria ve pili gibi yapılarıyla mukozal kolonizasyonu sağlamaktadır. Kolonizasyon gerçekleştikten sonra etkenin invazyonu epitel hücresi içinden veya hücreler arasından gerçekleşmektedir. Meningeal patojenler için kapsül, kolonizasyon ve sistemik invazyonda önemli bir virulans faktörüdür(17, 44).

N.meningitidis enfeksiyonlarında kolonizasyonun ilk basamağı bakterinin tip IV pilileri ile nazofarenks epiteline adhezyonudur. Menenjitli hastaların BOS örneklerinden ve taşıyıcıların nazofarenkslerinden izole edilen meningokokların %80'inin bu pililere sahip olduğu gösterilmiştir. Demet veya tekil olarak bulunan pililer epitel hücresi yüzey reseptörlerine bağlanmaktadır. Bu bağlanmada CD46 yüzey reseptörleri öne çıksa da CD46'dan bağımsız adhezyon varlığı da bilinmektedir. Adhezyonda rol alan tip IV pililer enfeksiyon patogenezinin endotel hücrelerine adhezyon, bakteriyel kümelenme, hareket, migrasyon ve dönüşümde de görev almaktadırlar. *N.meningitidis*'in bağlanma ve kümelenmesinden sonra bakteriler ayrılarak hücre içi yolunu kullanarak solunum yolu epitelinin geçerler.

Kan veya BOS'dan izole edilen *Haemophilus influenzae* örneklerinde gösterilmemiş olsa da *H. influenzae*'nin üst solunum yolu epiteline tutunmasında fimbrialar görev almaktadır. *H. influenzae* epitel tabakasını hücreler arasından geçerek aşmaktadır. Bu geçiş için epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı (tight junction) noktalarında hasar oluşturmaktadır. *H. influenzae*'nin invaziv enfeksiyonlarında kapsül de önemli bir rol oynamaktadır(21, 36, 44).

Nazofarenkste *S. pneumoniae* kolonizasyonunda yüzey elemanlarından fosforilkolin anahtar rolü oynamaktadır. Proteine bağlı ve serbest olarak iki farklı fosforilkolin varlığı bilinmektedir. Kolin bağlayan protein yokluğunda kolonizasyon gerçekleşmemektedir. *S. pneumoniae*'nin majör ekzotoksini pnömolizindir. Pnömolizin hücre membranında kolesterole bağlanan bir oligomerdir, epitel hücrelerinin siliyer aktivitesinin bozar ve bakteri adezyonunu pekiştirir. Nazofarenks kolonizasyonunda rol alan diğer pnömokokkal proteinler nöraminidaz (NanA) ve IgA1 proteazdır. Nöraminidaz mukus tabakasının viskozitesini azaltarak veya epitel hücresi yüzeyinde pnömokok için yüzey reseptörlerinin açığa çıkmasını uyararak etki göstermektedir. Ayrıca *S. Pneumoniae*'nin salgıladığı hiyaluronidaz enzimi sayesinde mukoza invazyonu kolaylaşmaktadır. Hiyaluronidaz aktivitesi ile menenjit oluşumu arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Konak savunmasının önemli bileşenlerinden sekretuvar immunglobulin A (sIgA) tarafından kolonizasyonun önlenmesi meningeal patojenlerin salgıladıkları IgA proteaz

ile engellenmektedir(21, 36, 44). Kolonizasyon riski, sigara dumanı gibi tahriş edici maddeler ya da viral hastalık öncesi mukozal epitelin hasar görmesi ile artabilir. IgA1 proteaz mukozal antikorları inhibe ederek konak epitel hücrelerine patojenin bağlanmasında rol almaktadır(47). Deneysel çalışmalarda anti-kapsüler polisakkarit antikorların meningeal patojenlerin nazofarengeal kolonizasyonu azalttığı gösterilmiştir(48).

2) İntravasküler alanda yaşam:

Bakteriyi dolaşımdaki antikorlara, kompleman ile gelişen öldürmeye ve nötrofil fagositozuna karşı koruyan temel mekanizma ve virulans faktörü kapsüldür. *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. Influenzae*, *E. Coli* ve *S.agalactiae* gibi pek çok meningeal patojen kapsüllüdür. Kapsül tipi ve menenjit gelişmesi arasında bir ilişki vardır. Örneğin *S. pneumoniae*'nin 94 kapsül serotipinin nazofarengeal taşıma oranı, hastalık insidansı ve ciddiyetinde büyük oranda farklılık gösterdiği; 3, 6A, 6B, 9N ve 19F serotiplerinin, ölümcül hastalığa karşı artmış bir risk ile ilişkili olduğu görülmektedir. *E.coli*'nin neden olduğu yenidoğan menenjitlerinin %84'ünde K1 kapsülü tespit edilmiştir(49). Kapsüllü bakteriler klasik kompleman aracılı antibakteriyel aktiviteye dirençlidir. Bu nedenle bu ajanlara karşı sadece alternatif kompleman sistemi ile özgün olmayan cevap verilebilir. Bu sistemde kompleman C3b yıkılarak bakteri yüzeyinde C3b depolanması olur. Böylece opsonizasyon ve fagositoz ile mikroorganizmanın damar içinde temizlenmesi sağlanır. Ancak *N. meningitidis*'in kapsüler yapısında bulunan sialik asit, faktör H'nin C3b'ye bağlanmasına neden olarak, alternatif kompleman sisteminin aktivasyonu için gerekli olan faktör B ile C3b'nin bağlanmasını engeller. Böylece, alternatif kompleman sisteminin etkisinden *N. meningitidis* korunmuş olur. *S. pneumoniae*'da kapsüler yapının özelliği nedeniyle kapsül üzerindeki faktör B ile C3b etkili şekilde bağlanamaz ve C5-C9 aktivasyonu gerçekleşmez. *H. influenzae* tip b'nin ise PRP kapsülüne C3 bağlanamadığı için alternatif kompleman sistemi aktive olamaz. Dış membran protein A (OmpA), *E. coli*'de önemli bir yüzey proteini, klasik ve lektin yolağının endojen bir inhibitörü olan C4bp'ye bağlanarak serum bakterisid aktivitesine karşı direnç kazandırır(49). Tüm bu mekanizmalar sonucu patojen kan akımında canlı kalır ve kan-beyin bariyerini geçerek BOS'a ulaşır(21, 36).

3) Meninkslere invazyon:

Bugün için menenjit patogenezinde en az bilinen basamak, bakterilerin KBB'yi geçip BOS'a ulaşmalarıdır. Patojen bakteriler KBB'ni hücre içinden (transseluler), hücreler arasından (paraseluler) ve enfekte makrofajların içinde (Truva atı) geçerek aşabilirler. Bakterilerin SSS'ne geçişinde yüksek bakteremi düzeyinin ve sürekliliğinin önemini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Mikroorganizmalar ya koroid pleksus epitelinden doğrudan BOS'a; ya da SSS vasküler endotelinden beyin parankimine geçebilir. Koroid pleksus içerisinde yer alan epitel hücrelerinin fenestrasyon gösteren yapıda olması ve yoğun kan akım hızı nedeniyle geçişin en uygun olduğu bölge haline gelir. Ayrıca son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalarda, koroid pleksus ve serebral vasküler dokuda yer alan hücrelerin bakteriler için reseptör görevi yapan yapılar içerdikleri de gösterilmiştir. Menenjit etkeni bakteriler bu reseptörlere yapışır ve subaraknoid boşluğa ulaşır. Kısaca koroid pleksus; çok yoğun kan akımı, 'delikli' (fenestre) yapıdaki epitel hücreleri ve mikroorganizmalar için reseptör görevi görebilen yapısı ile bakterilerin geçişi için bir kapı gibidir(21, 36, 49).

4) Subaraknoid alana geçiş ve konak savunma mekanizmaları:

Beyinde fonksiyonel makrofajlar ve dendritik hücreler, leptomeninkslerde perivasküler alanda ve koroid plexusta antijen sunan hücreler olarak bulunmaktadır. Bu hücreler patern tanıyan reseptörleri (PRR) ile BOS'taki bakteriyi tanır ve inflamasyonda rol oynarlar(50). Bununla birlikte, normal BOS'da kompleman seviyeleri çok düşüktür (kandan 100-1000 kat daha düşüktür) ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini anormal şekilde arttıran (bakteriyel menenjitte olduğu gibi) yüksek seviyedeki iltihaplanma seviyesinde bile komponentlerin artışı düşük düzeydedir(49). Subaraknoid aralıkta nötrofiller ve diğer kan hücreleri, kompleman komponentleri ve immünglobülinler düşük konsantrasyonda oldukları için bakteri BOS içine girdiğinde menenjit kaçınılmazdır(21, 36). Bu ortamda logaritmik olarak artan mikroorganizmalarda otoliz sonucu açığa çıkan bakteriyel duvar bileşenlerinin (lipopolisakkarid, teikoik asit, peptidoglikanlar ve bakteri DNA'sı dahil) salınması ile CD14 ve toll benzeri reseptörler (TLR 2, 4 ve 9) dahil olmak üzere hücre yüzeyi reseptörleri vasıtasıyla yoğun bir inflamatuvar tepki başlatır(47). Deneysel bakteriyel menenjit modellerinde gram negatif bakterilerin lipopolisakkaridlerinin ve gram pozitif bakterilerin peptidoglikan ve teikoik asidinin meningeal inflamasyonun en kuvvetli indükleyicileri olduğu gösterilmiştir(51). Her ne kadar bunların SSS'ye toksik etkileri kısıtlı ise de monositleri,

makrofajları, astrositleri ve mikrogliaları yerel inflamatuvar cevabın mediatörleri ve tetikleyicisi olarak rol oynayan farklı sitokin ve kemokinlerin sentez ve salınmalarını sağlamak üzere stimüle ederler. Sitokinler, doğal ve kazanılmış bağışıklıkta rol alan, bağışık ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerinin arttırılmasını sağlayan proteinlerdir. Hücreler arasında mesaj ileten biyolojik yanıt değiştiricilerdir. Sitokinler antijen için özgül değildir. Doğal bağışık yanıtlarda, sitokinler esas olarak makrofajlar tarafından üretilir, edinsel immün yanıtta ise sitokinler T hücreleri tarafından salgılanır(52-54).

Lipopolisakkarid en önemli endotoksindir ve aralarında TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, ve IL-12'nin olduğu çok sayıda sitokin ve kemokin sentezini tetikler. Ayrıca B hücrelerinin potent bir uyarıcısıdır (55, 56). Sitokin salınımı ile kan beyin bariyerinin permeabilite artışı sonucu inflamatuvar eksüdasyon, serebral ödem gelişir, kafa içi basıncı artar ve serebral kan akımı bozulur(57, 58). TNF- α ve IL-1 β beyin hücrelerinde ve BOS'ta nükleer faktör (NF)-kB aktivasyonuna yol açar, diğer inflamatuvar mediyatörlerin (diğer interlökinler, kemokinler, IL-6, IL-8, platelet aktive edici faktör, prostaglandinler, matriks metalloproteinazları, nitrik oksit ve reaktif oksijen radikalleri) ve adezyon moleküllerinin salınımını uyarır ve nötrofilik pleositoz gelişir(21, 46, 59). İnterlökin-6 akut faz proteinleri, ateş ve lökositlerin potent uyarıcısı olan proinflamatuvar bir sitokindir. İnterlökin- 8 ilk tespit edilen kemokindir. Monosit/makrofaj, T hücreleri, nötrofiller, endotelial hücreler, fibroblastlar ve vasküler endotel hücrelerinde üretilir(52, 55, 56). Lökositleri aktive ederek inflamasyon sahasına çeker, endotel hücrelerine lökosit adezyonunu arttırır, böylece subaraknoid alana lökosit göçüne katkı sağlar. Yapılan çalışmalarda bakteriyel ve viral menenjitin erken teşhisinde ve ayırıcı tanısında başarılı bir şekilde kullanıldığına dair kanıtlar bulunmaktadır(6). IL-12; intrasellüler mikroorganizmalara karşı erken doğal yanıtta ana medyatördür ve bu mikroorganizmalara karşı adaptif bağışıklık cevabının anahtar indükleyicisidir. Özellikle natürel killer(NK) hücrelerinin sitolitik aktivitesini aktive eder, ayrıca T lenfosit ve NK hücrelerinden IFN salınımını arttırır(60, 61). Yapılan çalışmalarda tüberküloz menenjitli hastaların BOS'nda TNF- α ve IFN- γ yükseldiği, IL-12 seviyesinin ise saptanamayacak düzeyde olduğu gösterilmiştir(13). IFN- γ ; makrofajdan zengin inflamatuvar cevaplarda önemli bir role sahip gerçek bir proinflamatuvar sitokindir. T hücresi, antijen uyarımı sonucu ve IL-2 etkisiyle IFN- γ salgılar. T hücresi dışında az miktarda NK hücresi tarafından da salgılanır. Kuvvetli bir mononükleer fagosit

aktivatörüdür. IFN- γ 'nin en önemli fonksiyonları arasında naif T hücrelerinin Th1 hücrelerine polarizasyonu, makrofaj / granülosit (fagositoz ve sitokin ve kemokin üretimi), endotel hücre aktivasyonu ve sınıf I-II majör histokompatibilite kompleksi (MHC) moleküllerinin çeşitli hücre tipleri indüksiyonu vardır(55). Bunlara karşı inhibitörler de lökosit aracılı hasarı önleyebilir. IL-4, IL-10 ve IL-13 antiinflamatuvar sitokinler arasındadır. IL-13; CD4 +, Th2 hücreleri ve epitel hücrelerinde sentezlenir. Makrofajların aktivasyonunu ve inflamatuvar sitokin salgılamalarını inhibe eder ve IFN-gamma antagonistidir. IL-4 ile benzer etkilere sahiptir. Farklı olarak T hücre proliferasyonu yapmaz ve proinflamatuvar IL-1 ve IL-8' in sentezini engeller. inflamatuvar yanıtın önemli bir düzenleyicisidir(60, 62). Ayrıca çalışmalarda menenjit tanısı olan hastaların BOS'nda IL-13 seviyesi düşük bulunmuştur(14). Toll benzeri reseptörler birçok mikroorganizmada ortak bulunan moleküler paternleri tanır, ardından hücrelere aktivasyon sinyali gönderir, eş uyaran moleküller ve inflamatuvar sitokin genlerini indükler. Örneğin *S.pneumoniae*'da peptidoglikan ve lipoteiikoik asiti tanıyan TLR-2, ekzotoksin pnömölizini tanıyan TLR-4 ve bakteriyel DNA'nın CpG'yi tanıyan TLR-9 aracılığıyla sitokin ekspresyonunu tetiklenir(63). NOD- benzeri reseptörler (The nucleotide-binding oligomerization domain receptor) de patern tanıyan reseptörlerdendir, hücre içindeki patojenle ilişkili moleküler paternlerin saptanmasında doğal immünitenin esas rolünü üstlenirler. Bunlar aktive olduğunda NF-kB aktivasyonu veya mitojenle aktive protein kinaz (MAPK) yoluyla inflamatuvar sürece neden olurlar(64). Lökositler genelde mikroorganizma geçişinden sonra bir saat içinde artmaya başlamakta ve altı saate dek artış gözlenmektedir. İnflamatuvar mediyatörlerin doğrudan sisterna içine inokülasyonu BOS'ta daha erken olarak inflamasyona yol açabilmektedir(63). BOS içine intrasisternal TNF- α verildikten bir saat, IL-1 verildikten iki saat, pnömokok suşu verildikten dört saat sonra BOS'da nötrofilik pleositoz başlamaktadır(65). Beyin omurilik sıvısındaki inflamatuvar mediyatörlerin paterni hastalığın şiddeti ve sekel oluşmasını belirleyen en önemli faktörler olarak görülmektedir. Son yıllarda patogenezi çalışmaları; meningeal patojenlerin virulans faktörlerine, indükledikleri özgül inflamatuvar mediyatörlere ve lökosit göçünün bakteriyel menenjitte yarattığı doku hasarı üzerine yoğunlaşmıştır(46, 63).

Laktat kaynağının çoğu beyin dokusu glial hücreler ve nöronlardır Bakteriyel, fungal ve tüberküloz menenjitte laktat yükselirken viral menenjitlerde seviyesi normaldir. BOS laktat seviyesinin ~%10'u bakteriler tarafından üretilmektedir.

Bakteriyel menenjit beyin ödemi ile başlar, beyin kan akımında azalma olur ve inflamasyonla birlikte vazospazm ve tromboz oluşur. Bu mekanizma anaerobik glikolize neden olur. Salınan sitokinler de doku oksijenlenmesini azaltarak anaerobik ortamı artırıp laktat üretimine sebep olabilir. Laktat kan beyin bariyerine çok az miktarda geçtiğinden beyin hasarının önemli bir göstergesidir. Özellikle parsiyel tedavi almış ve BOS beyaz küre sayısı düşük olan hastalarda tanıya yararı gösterilmiştir. Yapılan bir meta analizde de BOS’da laktat seviyesi bakılması bakteriyel menenjit tanısında anlamlı bulunmuştur. Diğer belirteçler ile birlikte (BOS glukoz, BOS protein ve BOS lökosit sayısı) değerlendirildiğinde özgüllüğü ve duyarlılığı artmaktadır. Özellikle intrakraniyal girişim yapılan hastalarda BOS laktat seviyesi iyi bir belirteç olarak bulunmuştur(11, 36, 66).

Virüsler tüm mukozalarda kolonizasyon yapabilir. Kolonizasyonu takiben kan yoluyla yayılım sonrası SSS enfeksiyonu gelişebilir. Ancak sinir sisteme yayılım gösteren virüslerin patogeneğinde lokal viral replikasyon genellikle rezervuar görevi görecek ve ikincil bir viremiye neden olabilen enfeksiyon bölgesine yakın lenfoid dokuda oluşur. Örneğin enterovirüs tipine bağlı olarak tonsil çevresi lenfatikler, Peyer plakları, bağırsak lamina propriası ile damar ve endotel hücrelerinde çoğalır. İkincil viremi, SSS’ne viral yayılımın daha sık nedenidir. Virüslerin SSS invazyonu, lökositler içerisinde korunarak, serebral kılcal damar endotel hücreleri yoluyla, olfaktör sinir boyunca, koroid pleksus epitelinden doğrudan yayılarak veya çevresel sinirler boyunca ilerleyerek oluşur. Hamster çalışmalarında kabakulak virüsünün koroid plexustan endodimaya ve sonrasında parankimal hücrelere ulaşımı gösterilmiştir. Bu bölgelerde virüs nükleokapsitleri bulunmuştur(21). Bu süreç, mononükleer hücrelerin çoğalmasını, bazı durumlarda başlangıçta polimorfonükleer ve ardından mononükleer hücreleri uyarır. Uyarılmış lenfositler, olasılıkla diffüz olan ya da endotel hücrelerden geçiş ile endotelin luminal yüzeyine taşınan, özgül bir virüs proteinine yanıt verir ve inflamatuvar sitokinler salınır. Çalışmalarda interferon- γ , enterovirüs menenjitli hastaların %75’inde BOS’ta belirlenebilir düzeylerde saptanmıştır. Ayrıca akut aseptik menenjitli hastalarda BOS IL-6 ve IL-1 β düzeyleri artmış bulunmuştur(21). Hem humoral hem de hücre aracılı bağışıklık, virüsün merkezi sinir sisteminden korunması ve yok edilmesinde rol oynar. Ancak T lenfosit yanıtının B lenfosit yanıtından daha önemli olduğu düşünülmektedir(21, 67).

Beyin cerrahisi operasyonları santral sinir sistemi savunma mekanizmalarını bozan ve konağı enfeksiyonlara duyarlı hale getiren bir durumdur. SSS enfeksiyonlarında bakteriler konaktaki cerrahi veya girişim sonrasında bütünlüğü bozulmuş olan anatomik savunmaları aşarak pia ve araknoid boşluğu geçer ve hastada nozokomiyal menenjit gelişir(25).

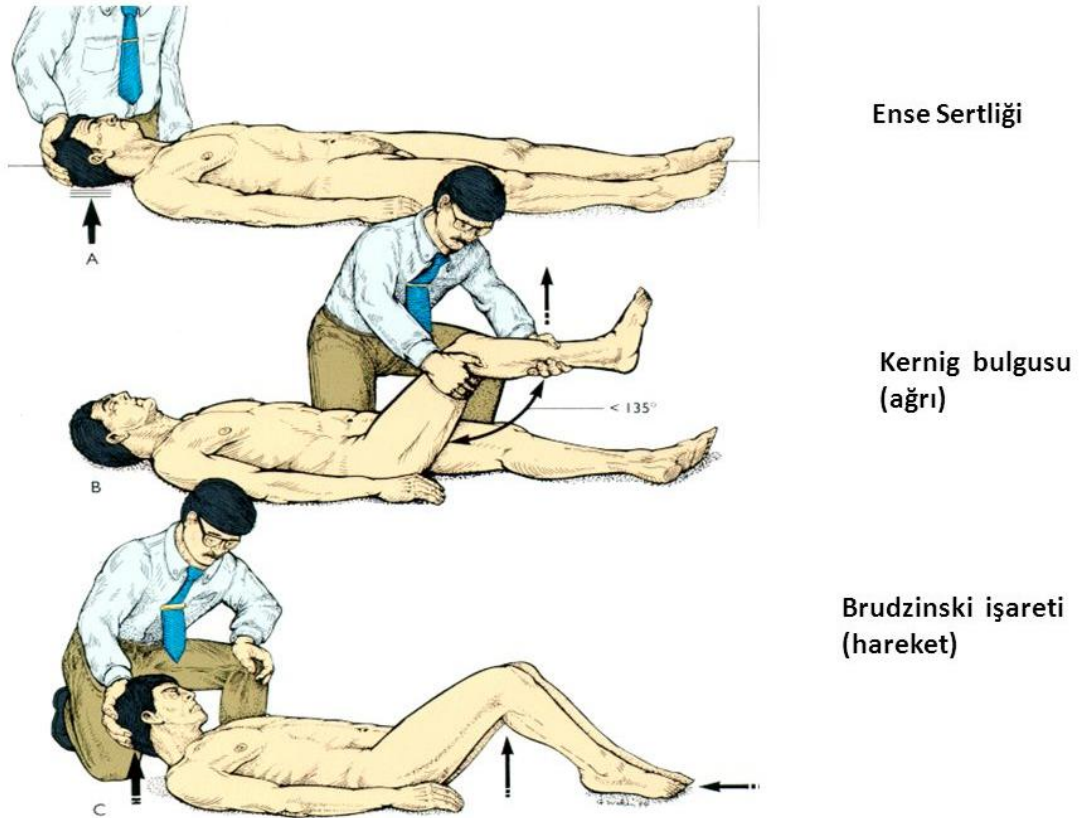
2.9.Klinik Belirti ve Bulgular

Klinik belirti ve bulgular hastanın yaşı ve hastalığın şiddetine göre oldukça değişiklik gösterir. Erken dönemde tanı ve tedavi, prognoz açısından son derece önemli olduğundan bulguların çok dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. Genellikle ani başlangıçlı olup geniş vaka serili yapılan bir çalışmada semptomların başlaması ile hastaneye başvuru arasındaki ortalama sürenin 24 saat olduğu bildirilmiştir(68). Akut bakteriyel menenjitin klasik bulguları; ateş, baş ağrısı, meninks irritasyon bulguları ve serebral disfonksiyon belirtileridir. Menenjitlerde klasik triad olan ateş, ense sertliği ve şuur değişiklikleri hastaların üçte ikisinde mevcuttur. Ateş en sık görülen (%90-95) belirti ve bulgudur. 696 vaka bulunan prospektif yapılan toplum kökenli menenjitlerin incelendiği bir çalışmada %87 baş ağrısı, %83 ense sertliği, %77 ateş ve %69 bilinç değişikliği saptanmıştır. Hastaların yalnızca %44'ünde klasik triad gözlenmiş olup dört belirtiden en az ikisinin bulunduğu vakalar %95 oranındadır. Aynı çalışmada klasik triadın pnömokok menenjitinde görülme olasılığı %58 olmasına rağmen meningokok menenjitinde %27 olduğu bulunmuştur(69).

Ense sertliği, Kernig ve Brudzinski fenomenleri klasik meningeal irritasyon bulgularıdır. **Ense sertliği**, hastanın çenesinin pasif veya aktif olarak göğsüne değdirilmesi esnasında görülen dirençtir. Menenjitin neden olduğu ense sertliğinde genellikle pasif fleksiyona direnç varken, başın sağa sola pasif hareketleri serbesttir. Örneğin, servikal spondiloz, parkinsonizm ve paratonik spazmlar gibi ense sertliğine neden olabilen enfeksiyon dışı patolojilerde meningeal irritasyona bağlı gelişen ense sertliğinden farklı olarak boynun tüm pasif hareketlerine karşı direnç oluşumu görülür(70). Menenjit şüphesi olan hastaların yapılan fizik muayene sonuçlarının incelendiği bir çalışmada tek başına ense sertliği duyarlılığı % 30, özgüllüğü % 67 olarak bulunmuştur(71). **Kernig fenomeni**; hasta sırt üstü yatarken kalça abdomen üzerinde fleksiyona getirilip, diz de fleksiyon durumuna getirildiğinde, diğer dizde de fleksiyon olması, bacak pasif olarak ekstansiyona getirildiğinde hastanın direnmesidir.

Brudzinski bulguları, boynun pasif fleksiyonunda kalça ve dizlerin fleksiyonu ve kontralateral refleks bulguları olmak üzere ikiye ayrılır. Ensenin pasif fleksiyona gelişi ile kalça ve dizlerde fleksiyon gelişmesi klasik pozitif Brudzinski belirtisidir. Sırt üstü yatar pozisyonda iken kalça ve dizin pasif olarak fleksiyona getirilişi esnasında kontralateral ayağın fleksiyona geçmesine pozitif eş kontralateral refleks bulgusu, yine aynı pozisyonda kalça ve diz pasif fleksiyona getirildiğinde, kontralateral ayağın fleksiyona geçtikten sonra spontan olarak ekstansiyona geçmesi durumu pozitif ters kontralateral refleks bulgusu olarak kabul edilir(3, 15, 21). Yapılan çalışmalarda Kernig ve Brudzinski belirtilerinin duyarlılığı %5, özgüllüğü %95 olarak saptanmıştır. Bu nedenle bu bulguların yokluğu bakteriyel menenjit tanısını dışlamaz(71).

Başın horizontal düzlemde saniyede iki ila üç kez çevrilmesi ile baş ağrısında artış olması durumunu ifade eden sarsıntı ile baş ağrısını saptama manevrası menenjit tanısını koymada daha duyarlı bir yöntem olabilir. SSS'nde pleositoz olan hastalarda yapılan bu manevranın duyarlılığı %20-30, özgüllüğü ise %80 oranında bulunmuştur(72).



Şekil 5. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri kapsamında Mehmet Parlak'a ait Akut Bakteriyel Menenjitler yazısı sayfa 5'ten alınmıştır(73)

Bakteriyel menenjitli hastalarda etkenle ilişkili bazı belirti ve bulgular görülebilir. Meningokokseminde menenjit olsun veya olmasın hastaların %50'sinde karakteristik döküntü görülür. Döküntü hastalığın erken evresinde eritematöz ve makülerken hızla peteşiyal forma dönüşür ve purpura halini alır. Meningokokseminde menenjitli olan 258 yetişkin hastada yapılan bir çalışmada %64 oranında döküntü %91 oranında peteşi saptanmıştır(74). Döküntüler çocuklarda ve 30 yaş altı erişkinlerde sık görülür. Pnömonokok menenjitte genellikle mental durum değişikliği vardır. Stupor ve koma oluşumu hızlıdır. Ayrıca ense sertliği, ateş, tekrarlayan nöbetler ve fokal nörolojik bulgulara diğer menenjitlerden daha sık rastlanır. Hipotansiyon ve taşikardi gibi sistemik bulgular da siktir ve kötü prognoz göstergesidir. Pürülan menenjit olgusunda erken dönemde konvülsiyon, subdural empiyem, beyin ödemi gibi komplikasyonların ortaya çıkması öncelikle pnömonokok menenjitini düşündürmelidir. Kafa tabanı kırıklarında oluşabilen dural fistüller sonucu subaraknoid boşluktan nazal boşluğa, paranasal sinüslere veya orta kulağa BOS sızıntısı olur ve bunun sonucunda rinore veya otore olur. Bu durumlarda rekürren menenjit gelişme riski artar ve bu menenjitlerde en sık etken *S. pneumoniae*'dir(3, 15, 21).

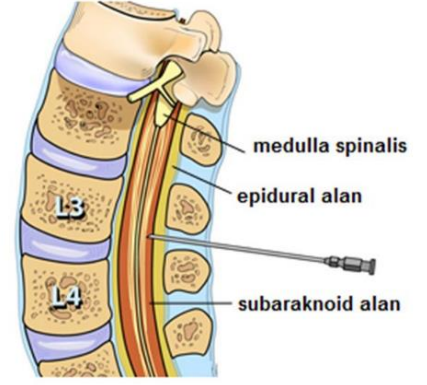
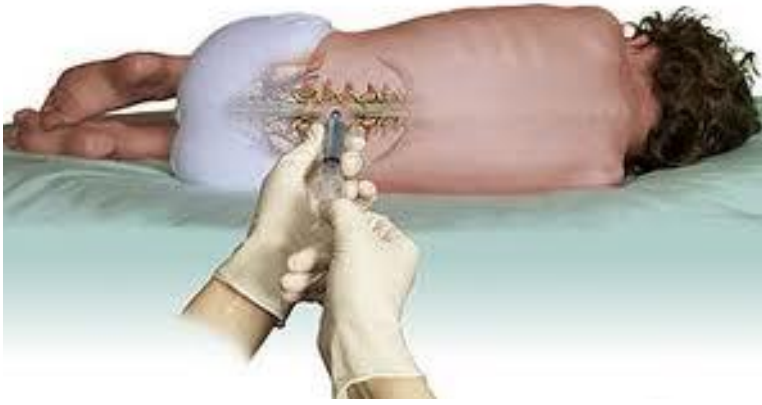
Viral menenjitler farklı etkenlere bağlı olarak gelişebildiğinden klinik bulgular farklılık gösterebilir. Bazen meningeal tutulum bulguları, bazen de diğer organ tutulumlarına ait bulgular ön plana çıkabilir. Enterovirüslerin neden olduğu menenjitler yenidoğan dönemi hariç iyi seyirlidir. Başlangıç anidir ve hastaların %76-100'ünde ateş mevcuttur ve 5 gün sürer. Baş ağrısı hastaların genellikle tamamında görülür ve buna fotofobi de eşlik edebilir. Ense sertliği ve fotofobi bulguları %33 oranında görülmeyebilir(75). Ayrıca kusma, iştahsızlık, döküntü, ishal, öksürük, üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ve miyalji gibi nonspesifik semptomlar da görülebilir. Hastalık genellikle bir hafta kadar sürer. Kabakulak menenjitinde klasik olarak ateş, bulantı ve baş ağrısı triadı görülür. Ateş genellikle yüksektir ve 3-4 gün sürer. Tükrük bezlerinde enfeksiyon hastaların sadece %50'sinde mevcuttur. Hastaların büyük çoğunluğu 7-10 gün içerisinde iyileşirler. HSV tip 2 menenjitinde genellikle ense sertliği, baş ağrısı ve ateş görülür. Hastaların yaklaşık %30'unda nörolojik sorunlar gelişebilir. Üriner retansiyon, dizestezi, parestezi, nöralji, motor zayıflık, paraparezi, işitme bozukluğu ve konsantrasyon bozuklukları şeklinde olabilen bu sorunlar altı ay içinde gerileyebilir. Menenjitli hastalarda farenjit, lenfadenopati ve splenomegali varlığı EBV, yaygın vezikülopüstüler döküntü varlığı VZV menenjitini akla getirmelidir. HIV ile

enfekte hastalarda genellikle enfeksiyöz mononükleoz benzeri akut bir enfeksiyon tablosu eşliğinde aseptik menenjit görülebilir(21, 32).

2.10.Tanı

Rutin kan tetkikleri genellikle nonspesifiktir. Olguların çoğunda parçalı ve band formunun hâkim olduğu lokösitoz görülürken, ağır seyirli enfeksiyonlarda lökopeni görülebilir. Ateş, baş ağrısı, bulantı-kusma ve bilinç değişikliği şikayetleriyle başvuran bir hastada ön tanı olarak menenjit düşünerek hareket etmek gerekir. Tanı lomber ponksiyon (LP) yapılarak alınan BOS'un incelenmesi ile konulur. BOS örneği ilk kez Heinrich Quinke tarafından meningokokkal menenjitli bir hastada yapılan lomber ponksiyon ile gerçekleştirilmiş ve LP'nin tanımı yapılmıştır(76).

Lomber ponksiyon, medulla spinalisin L2'ye dek uzanmasından dolayı, bu seviyenin altından yapılır. En uygun yer, L3-L4 arasındır. Hasta ve yakınlarına bilgi verilmeli ve yazılı onay alınmalıdır. Uygun örnek alabilmek için hastaya işlem esnasında düzgün pozisyon verilmesi, omurganın alt vertebralarda yeterli açıklık sağlayacak şekilde bükülmesi gerekir. Bunun için hasta düz bir yüzeye yan yatırılır. Dizlerin göğse doğru bükülmesi, baş ve çenenin aşağıya bükülmesi, kolların diz tarafında bitleştirilmesi ve sırtın masanın ya da yatağın ucuna gelmesi en uygun pozisyonudur. Bölge steril bir örtüyle kaplanır ve antiseptik solüsyonlarla cilt temizliği sağlanır. Ağrıyı azaltmak için lokal anestezi kullanılabılır. Uygun pozisyon alınca spinal iğne (Tercihen 20 gauge ya da daha ince) ile sırtta dik olacak şekilde üçüncü ve dördüncü lomber vertebra arasından orta hatta girilir. İğne girildikten sonra milî sık sık kontrol edilerek subaraknoid aralığa girildiği anlaşılır. Daha sonra BOS vidalı kapaklı steril üç tüpe her birine yaklaşık 1,5-2 ml alınır. Bu şekilde alınan BOS; kültür ekimi, hücre sayımı, biyokimyasal testler ve gerekirse diğer tanı yöntemleri için kullanılır. İşlem sonrası mil kapatılarak iğne çekilir, bölge steril olarak kapatılır ve hastanın 4-6 saat kadar yatar pozisyonunda kalması önerilir, vital ve nörolojik bulgular izlenir(36)



Şekil 6. Lomber Ponksiyon Yapılışı www.hemoterapi.com sitesinden alınmıştır(77)

SSS enfeksiyonu ön tanısı ile LP kararı verilmişse herniasyona yatkınlık sağlayabilecek kafa içi basınç artış bulguları ve kitle lezyonu varlığını dışlamak gerekir. Bu bulgular; dilate ya da non reaktif pupil, uyku hali, bradikardi, hipertansiyon, solunum problemleridir. Göz dibi değerlendirilir. Eğer öykü, fizik muayene ile fokal kitle lezyonu düşündürüyorsa ve/veya kafa içi basınç artışı bulguları varsa görüntüleme yöntemleri ile kitle ekarte edilmelidir. Bunun için bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir(36). Serebral herniasyondan kaçınmak gerekçesi ile her olguda LP'den önce bilgisayarlı tomografi incelemesinin yapılması tanı ve tedavide gecikmelere yol açacağından tavsiye edilmeyen bir yaklaşımdır.

Infectious Disease Society of America (IDSA) rehberinde bu duruma açıklık getirilmiştir. Şöyle ki; intrakraniyal kitle veya intrakraniyal basınç artışına neden olabilecek diğer patolojileri düşündüren;

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

6) Fokal nörolojik defisit bulgularından (Dilate nonreaktif pupil, göz hareketleri anormallikleri, anormal görsel alanlar, bakışta felç, kol veya bacak kayması) bir veya daha fazlasının varlığında, LP görüntüleme yöntemlerinden sonraya bırakılmalıdır(78).

Nörogörüntüleme tamamlanıncaya kadar LP ertelenmeli ancak geçen süre tedaviyi olumsuz etkileyeceği için kan kültürü alınıp uygun ampirik tedavi başlanmalıdır. Çalışmalara göre tedavide gecikilen her bir saatte mortalite %13 artmaktadır. BOS örneklemesinden önce antibiyotik başlanması, sitolojik ve biyokimyasal değerlerde minimal etki yaparken Gram boyama ve kültür pozitifliğini azaltabilir. Ancak bu genellikle meningokoklar için geçerlidir. Pnömonokok menenjitlerinde BOS sterilizasyonu için minimum 4-10 saatlik bir süre gerekir. Bu nedenle önceden antibiyotik başlanmış olsa bile BOS mikrobiyolojik incelemeleri mutlaka yapılmalıdır(15). LP kontraendikasyonları ise; fokal intrakraniyal nörolojik hastalık veya artmış intrakraniyal basınç semptom ve bulguları, BOS obstrüksiyonu (görüntüleme ile gösterilmiş), koagülopati (INR > 1.5 ve/veya trombositopeni- <50.000/mm³), LP yapılacak bölgede enfeksiyon varlığıdır(2, 79).

BOS örnekleri hemen incelenmelidir çünkü BOS hipotoniktir, bu nedenle nötrofiller hızla parçalanır. Oda ısısında bekleyen BOS'ta bir saatte nötrofillerin %32'si, iki saatte %50'si parçalanır. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* nazlı bakterilerdir, ısı değişikliğinden etkilenirler, buzdolabında bekletmek üremelerini olumsuz etkiler. Bu nedenle hemen işleme alınmayacak BOS örnekleri oda ısısında ya da 37°C'de inkübatörde bekletilmelidir(80, 81)

Rutin BOS incelemesinde BOS basıncı, renk değişikliği, bulanıklık, protein ve glikoz konsantrasyonu ölçümü, eritrosit ve lökosit hücre sayımı, hücrelerin ayırımı, gram boyama ve bakteriyel kültür yapılır. Diğer testler başlangıç test sonuçlarına veya ön tanımlara göre yapılır. BOS normalde berrak görünümündedir. Mililitrede 200'den fazla lökosit, mililitrede 400' den fazla eritrosit, 10⁵ cfu/ml'den fazla bakteri bulunması ve/veya protein miktarının 150 mg/dL'den fazla olması BOS'un bulanık görünmesine neden olur. Eritrosit sayısı 6000/mm³'den fazla ise kanlı, 400-6000/mm³ arası ise bulanık ve ksantokromik veya pembemsi görünüm olur. Ksantokromi, santrifüje BOS süpernatantının sarı veya sarı-turuncu renk almasıdır. BOS'un doğrudan incelenmesi, subaraknoid kanama ile travmatik LP ayırımı açısından önemlidir. Travmatik LP sonrası BOS ilk başta kanlı iken, zamanla BOS akımına bağlı olarak rengi açılır. Tüpte pıhtılaşmanın olması da travmatik LP lehinedir(80-82).

Beyin omurilik sıvısındaki normal beyaz küre sayısı; 0-5/ mm³ mononükleer hücredir (lenfosit ve monosit). Normalde BOS'ta polimorfonükleer lökosit (PMNL) yoktur. Hücre sayısı ≥ 10 / mm³ ise patolojik kabul edilir. Bakteriyel menenjitli olguların %90'ında BOS'ta lökosit sayısı 100/mm³'den, %65-70'inde 1000/mm³'den fazladır ve toplam hücrenin %75-95'i nötrofildir. Hastaların yaklaşık %10'unda BOS'ta lenfosit hakimiyeti saptanır, özellikle de hücre sayısı <1000/mm³ olanlarda lenfosit hakimiyeti daha sıktır. Genellikle gram negatif bakteri menenjiti olan yeni doğanlar ve *L.monocytogenes*'in neden olduğu menenjit olgularında görülür. BOS'ta bakteri konsantrasyonunun yüksek olmasına rağmen, beyaz küre miktarı (0-20/mm³) düşük olabilir ve çoğunlukla kötü prognozla ilişkilidir(27, 80-82). Travmatik LP, intraserebral ya da subaraknoid hemoraji durumunda BOS'ta beyaz küre ve eritrosit saptanır. Bu durumda doğru beyaz küre için bazı düzeltmelere gerek vardır. Eğer periferik kanda beyaz küre ve eritrosit normal sınırlarda ise, 700 eritrosite karşı bir lökosit BOS'ta tespit edilmektedir ve düzeltme buna göre yapılmalıdır. Ancak kanda beyaz küre ve eritrosit düzeyleri normal değilse bir formül ile düzeltme yapılabilir: BOS'taki doğru lökosit sayısı= BOS lökosit sayısı- kan lökosit sayısı x BOS eritrosit sayısı/kan eritrosit sayısı(31).

BOS'da normal glikoz miktarı 50-80 mg/dL'dir ve kan glikoz değerinin %60-70'idir. BOS glikoz düzeyi, kan glikozuna bağlı olduğundan BOS glikoz düzeyi mutlaka eş zamanlı kan glikoz düzeyi ile birlikte değerlendirilmelidir. Normalde BOS/kan glikoz oranının 0.5'den az olması bakteriyel menenjiti düşündürür. Glikozun normale dönüşü tedaviye yanıtın iyi bir göstergesidir(80-82).

Normalde BOS proteini 15-45 mg/dL'dir. Bakteriyel menenjitlerde BOS proteini artar. Travmatik LP'de BOS'daki her 1000 eritrosit için 1 mg'lık protein artışı olur ve protein düzeyinin buna göre değerlendirilmesi gerekir(80-82).

Bakteriyel/viral menenjit ayırıcı tanısı; BOS hücre sayımı ve BOS biyokimyasal analizi sonuçlarına göre yapılmaktadır. Ayırıcı tanıda kullanılan parametrelerin Tunkel tarafından tanımlanan sınır değerleri tablo 2'de görülmektedir. Ayrıca 1995 yılında Hoen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bakteriyel/viral menenjit ayırıcı tanısında %99 negatif prediktif değere sahip formül kullanılmıştır. Buna göre $pABM = 1/(1 + e^{-L})$ $L = 32.13 \times 10^{-4} \times \text{BOS polimorfonükleer lökosit sayısı (10}^6/\text{L)} + 2.365 \times \text{BOS proteini (g/L)} + 0.6143 \times \text{kan glikozu (mmol/L)} + 0.2086 \times \text{lökosit sayısı (10}^9/\text{L)} - 11$ işleminin sonucunda <0.1 ise viral menenjit lehine değerlendirilmelidir(4, 83).

Tablo 2. BOS bulguları (4)

	Normal	Bakteriyel menenjit	Viral menenjit
Görünüm	Berrak	Bulanık	Berrak
Hücre sayısı / mm ³	<5	1000-5000 ¹	50-1000
Hücre tipi	Lenfosit	Nötrofil	Lenfosit
Glikoz	50-80 mg/dL	<40 mg/dL	>40 mg/dL
BOS glikoz/kan glikoz	>0.6	≤0.4	Normal ya da hafif düşük
Protein	15-45 mg/dL	100-500 mg/dL	<200 mg/dL

¹ 1 Milimetreküpte 100'den az veya 10000'den fazla hücre bulunabilir.

Gram boyama bakteriyel menenjit düşünülen her olguda mutlaka yapılmalıdır. Bakteriyel etyolojiyi kültür sonucundan birkaç gün önce tahmin edilmesine ve doğru antibiyotik seçimine katkı sağlar. Gram incelemenin bakteriyel menenjitlerde duyarlılığı %50-90 arasında değişmekle birlikte özgüllüğü %100'e yakındır(4). Bakteriyel menenjit tanısı almış 301 yetişkin hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, olguların %74'inde Gram boyama pozitifliği, %78'inde BOS kültür pozitifliği saptanmıştır(68). Bir başka çalışmada BOS kültürü negatif olguların %10-15'inde Gram boyamada etken saptandığı bildirilmiştir(22). Gram boyamada bakteri görülme olasılığı BOS'ta bakteri konsantrasyonu ile ilişkili olup, bakteri sayısı 10⁵ CFU/ml üzerinde olan olguların çoğunda bakteri görülürken, sayının 10³ CFU/ml altında olması durumunda ancak %25'inde pozitiflik saptanmaktadır. Gram boyamanın klinik yararı patojenle de ilişkilidir. Pnömonokok menenjiti olgularının yaklaşık %69-93'ünde, *H.influenza* menenjitlerinin %86'sında, meningokok menenjitlerinin %30-89'unda, gram negatif bakteri olgularının %50'sinde ve *Listeria* menenjitinin %30'unda mikroorganizma saptanabilir(27, 80-82). Hastanın lomber ponksiyon öncesinde antibiyotik tedavisi alması durumunda Gram boyama duyarlılığı azalır(19, 27). Meningokoklar tedavi başlangıcından iki saat, pnömokoklar ise dört saat sonra tespit edilememektedir. Uygun tedavi sonrası 24 saat içinde gram boyama negatifleşir, kültür ile bakteri tespit edilemez. BOS glikoz düzeyi genellikle ilk 72 saat içinde normale döner, bazen 10 güne kadar uzayabilir. BOS protein düzeyleri en az 10 gün yüksek kalabilir. Tedavi ile BOS beyaz küre sayısı azalmaya başlar ama 7-10 gün kadar yüksek kalabilir(84, 85).

Akut bakteriyel menenjit tanısında altın standart BOS kültürüdür. Bu yüzden BOS'un bakteriyolojik kültürü bekletilmeksizin ve olası etkenlere yönelik olarak yapılmalıdır. BOS kültürü LP sırasında hasta başında yapılırsa etkenin üretilme şansı

artar. BOS örnekleri özellikle kanlı agar, Eosin Metilen Blue (EMB) agar ve çukolata agar besiyerlerine aerop ve %5 CO₂'li ortama ekilmelidir. Bakteriyel menenjitli vakaların %80'inde kültürde üreme olur ve kültür sonucu için 48 saat beklenmesi gerekir. Lomber ponksiyondan dört saat önce parenteral antibiyotik verilmiş hastalarda kültür duyarlılığının %84'den %74'e indiği bildirilmiştir. Antibiyotik alımı dört saati geçmişse kültür duyarlılığı %55'e kadar inmektedir(84, 85).

SSS enfeksiyonlarında mikroorganizmanın her zaman tespit edilememesi, kültür sonuçlarının geç alınması nedeniyle hızlı tanı yöntemlerinin kullanımına yönelinmiştir. Counter-immunelektroforez (CIE) ve Lateks aglütinasyon ve koaglütinasyon testleri bu testlere örnek gösterilebilir. Counter-immunelektroforez; spesifitesi bakterinin türüne göre %80'den daha yüksektir. *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tip b, grup B streptokoklar ve *N. meningitidis*'in erken tanısında yardımcı olabilir. Nonimmünolojik hızlı bir tanı yöntemidir. Erken tanıda gram boyamadan biraz daha üstündür. Fakat özellikle gram boyaması negatif olan parsiyel tedavi edilmiş bakteriyel menenjitlerin tanısında faydalı olabilir, yalancı negatiflik oranı fazladır(21, 86). Lateks aglütinasyon (LA) ve koaglütinasyon testleri bakteriyel menenjitlerin tanısında kullanılan spesifik testlerdendir. LA testi ile BOS'daki kapsül polisakkaritleri ve hücre duvar komponentleri (*H. influenzae* tip b, *N. meningitidis* serogrup A, B, C, Y, W135, *S. pneumoniae*, grup B streptokok, *E. coli*) saptanır. Kapsüllü mikroorganizmaların hızlı tanısı için yardımcı olabilir. Duyarlılığı *H. influenzae* için %78-100, *S. pneumoniae* için %67-100, *N. meningitidis* için %50-93'tür. Bu üç bakteri için lateks aglütinasyon testinin özgüllüğü %96-100'dür(87). Bu testlerin avantajı BOS'da canlı bakteri olmasa da bakteri antijenlerini saptamaları, gram boyama ve kültürün negatif olduğu durumlarda ve iyi tedavi edilmemiş menenjit olgularında pozitif sonuç vermeleridir. Uygulaması kolaydır ve 15 dakikada sonuç alınır. Antibiyotik tedavisini modifiye edememeleri ve yanlış pozitiflik oranları ile tek başına bakteriyel menenjiti dışlamamaları neticesinde rutin kullanımı önerilmemektedir(21, 31, 36).

SSS enfeksiyonlarının kültür sonuçlarının geç çıkması, yapılan diğer tüm tetkiklerin yeterli duyarlılıkta olmaması nedeniyle moleküler biyolojik yöntemler tanıda kullanılmaya başlamıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) çok kısa sürede sonuç vermektedir. Deoksiribonükleik asit (DNA) molekülleri topluluğunda, özgül hedef DNA dizilerinin doğrudan çoğaltılmasına dayanır. Bu yöntemin uygulanabilmesi için, çok az miktardaki DNA bile (teorik olarak bir DNA) yeterlidir(88). Son yıllarda,

PCR’da kullanılan bakteriyel primerler oldukça geliştirilmiş, özgüllüğü artırılmıştır. Multipleks primerlerin kullanımı ile PCR’ın duyarlılığının %100, özgüllüğünün %98,2, pozitif prediktif değerinin %98,2 ve negatif prediktif değerinin %100 olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra geniş tabanlı bakteriyel PCR’ın menenjit tanısının dışlanmasında ve gram boyama negatif, kısmen tedavi almış hastalarda kullanımı üzerinde durulmaktadır. Ayrıca viral etkenlerin özellikle HSV ilişkili aseptik menenjit tanısında altın standart olmaya adaydır(89). Herpes simplex ensefaliti için PCR duyarlılığı %96-98, özgüllük %95-99 oranındadır. PCR pozitifliği hastalığın erken döneminde görülür ve tedavinin 1 haftası boyunca devam eder. Herpes simpleks virüsü için başlangıçta negatif bir BOS PCR sonucu, testin tedaviye başladıktan 1-3 gün sonra tekrarlanması durumunda pozitifleşebilir. Negatif BOS PCR sonucu BOS’da hücre sayısının $<10 / \text{mm}^3$ olması durumuyla daha fazla ilişkili görünmektedir. Bu nedenle, hastaların herpes simplex ensefaliti veya temporal lob lezyonlarının klinik özelliklerine sahip olduğu, tanı konulmamış vakalarda, herpes simplex virüsü için 3-7 gün sonraki ikinci bir BOS örneğinde PCR tekrarlanması düşünülmelidir. (90).Yüksek tanısal duyarlılığına ve özgüllüğüne rağmen, rutin kullanıma girmeden önce özellikle yanlış negatif sonuçların azaltılması için üzerinde çalışılması gerekir(36, 78)

Viral menenjitlerde IgM yapısındaki antikorlar kan-beyin bariyerini geçemediği için BOS tetkikinde IgM pozitif olması halinde etyolojik ajana yönelik bilgi verir(90).

Akut bakteriyel menenjitli hastalarda serum ve BOS C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin değerleri yükselmektedir. Prokalsitonin ölçümü bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırımında yararlıdır. Serum ve BOS’da 0.5 ng/ml üzerinde prokalsitonin değerlerinin bakteriyel menenjit tanısında duyarlılık ve özgüllüğünün çok yüksek olduğu gösterilmiştir. Normal değerlerinin iyi tanımlanmamış olması sorun oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda bakteriyel, viral ve nöroşirürji sonrası gelişen menenjit hastalarının BOS prokalsitonin düzeyleri ölçülmüş. Bakteriyel ve nöroşirürji sonrası gelişen menenjitlerde enfekte olmayan ve viral grupla kıyaslandığında anlamlı fark bulunmuştur(91). Her iki test başka koşullarda da yükselebilmektedir ve bakteriyel menenjitte yalancı negatiflik görülebilir. BOS değerleri viral menenjiti düşündüren ve karar verilemeyen, gram boyama negatif olgularda normal serum CRP ve prokalsitonin değerlerinin negatif prediktif değeri oldukça yüksek bulunmuştur(36).

Kraniyal görüntüleme yöntemlerinin SSS enfeksiyonları tanısında yeri sınırlıdır. Beyindeki diğer patolojik durumların ve komplikasyonların saptanmasında

kullanılmaktadır. En çok kullanılan görüntüleme yöntemleri BT ve MRG'dir. BT acil koşullarda daha hızlı çekilebildiği için tercih edilmektedir. Kitle, ventriküler sistem ve kemiklerle ilgili bilgi verebilir. MRG SSS enfeksiyonlarının görüntülenmesinde BT'ye göre daha duyarlıdır(36). Viral ensefalitte Herpes Simpleks Virüsü, Enterovirüs 71 ve Batı Nil virüsünün yol açtığı erken sinyal anormalliklerinin saptanması için difüzyon ağırlıklı görüntüleme klasik MRG'den daha üstündür. Herpes simplex ensefaliti olan hastalarda temporal loblarda belirgin ödem ve kanama ile T1 ağırlıklı görüntülerde homojen olmayan bölgeler ve homojen olmayan kontrast tutulumu olabilir. Bilateral temporal lob tutulumu, herpes simplex ensefaliti için neredeyse patognomoniktir, ancak bu geç bulgudur. MR bulguları anormal olan hastaların %90'ında BOS PCR pozitif saptanmıştır(90).

2.11.Tedavi

Antimikrobiyal ajanlarla menenjitlerin mortalitesinde belirgin düşüş sağlanmasına rağmen, morbidite bugün için de ciddi problem olmaya devam etmektedir. Bu nedenle hastanın hayatta kalması kadar, sonraki yaşam kalitesini arttırmak için yapılan çalışmaların önem kazandığı günümüzde, etkili ve hedefe yönelik tedavinin erken dönemde başlanmasının önemi daha açık olarak ortaya çıkmaktadır(92).

Başarılı bir tedavi için antimikrobiyal ajanların KBB'ni geçmesi, BOS'ta yeterli konsantrasyona ulaşması ve etkene karşı bakterisidal etkisi olması önemlidir. Antimikrobiyallerin BOS'a geçişini etkileyen parametreler;

- Düşük molekül ağırlığı
- Lipitte çözünürlük
- Proteinlere az bağlanma
- Fizyolojik pH'da düşük iyonizasyon (BOS'a geçişi artırır)
- Eflüks ve KBB durumu

Menenjiyal inflamasyon varlığında sık kullanılan antibiyotiklerin BOS'a geçiş oranları; penisilin ve ampisilinde %10-15, kloramfenikol>%20, sefotaksim, seftriakson, sefepim, meropenem %5-15, vankomisin %5'ten az, bazı kinolonlarda>%20'dir. Gatifloksasin ve moksifloksasinin BOS'a geçişi önceki kuşak kinolonlardan daha iyidir. Aminoglikozitler, glikopeptitler ve polimiksinlerin toksisitesi nedeniyle etkin dozu ayarlamak güçtür, bu nedenle etkin BOS konsantrasyonu için intratekal ve intraventriküler verilmektedirler. Ancak kontrollü, randomize olmayan bir çalışmada

gram negatif menenjitli 117 bebekte intravenöz yerine intratekal verilen gentamisinin klinik yarar sağlamadığı görülmüştür(93). Rifampisin, ucuzdur, yaygın olarak bulunur, BOS'na oldukça iyi geçer ve genellikle seftriakson dirençli pnömokok suşlarına karşı in-vitro etkinliğe sahiptir. Meropenemin BOS geçişi imipenem ve doripenemden daha iyidir. Ayrıca linezolid geçişi iyi olmasına karşın daptomisinin geçişi iyi olmamakla birlikte BOS'taki konsantrasyonların MİK değerlerini aştığı bildirilmektedir. İnflamasyon gerileyince antimikrobiyal ajanların geçişi de azalır. Bu da tedavi süresince yeterli doz elde edebilmek için antibiyotikleri en üst dozda ve parenteral verilmesi gerekliliğini gösterir(94). Yaklaşık 60 yıl önce, Eagle ve arkadaşları, penisilinin, bolus enjeksiyonlarla değil sürekli verildiğinde bakteri öldürdüğünü gösterdi; başarılı tedavinin en iyi öngörücüsü, konsantrasyonların minimum inhibisyon konsantrasyonunun üzerinde tutulduğu zamandır(95).

Antibiyotik tedavisine başlarken yaş, gebelik, alerji öyküsü, altta yatan hastalık, travma, otore, rinore, beyin cerrahi operasyonu, toplum ya da hastaneden kazanılma, menenjitli bir hastayla temas öyküsü, riskli bölgelere seyahat, yakın zamanda olan bir enfeksiyon (özellikle solunum yolu ve kulak), yakın zamanda antibiyotik kullanım öyküsü, HIV varlığı, immün durum ve lokal antibiyotik direnç verileri göz önüne alınmalıdır(36).

Tablo 3. Yaşa ve altta yatan predispozan faktörlere göre olası etkenler ve ampirik tedavi (78)

Predispozan faktör	Sık bakteriyel patojenler	Tedavi
Yaş		
<1 ay	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella</i> türleri	Ampisilin+sefotaksim yada ampisilin+aminoglikozid
1-23 ay	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>E. coli</i>	Vankomisin+3.kuşak sefalosporin
2-50 yaş	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Vankomisin+3.kuşak sefalosporin
>50 yaş	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , aerobik gram-negatif basil	Vankomisin+3.kuşak sefalosporin+ampisilin
Kafa travması		
Kafa kaide kırıkları	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , A grubu β hemolitik streptokok	Vankomisin+3.kuşak sefalosporin
Penetran kafa travması	<i>Staphylococcus aureus</i> , koagülaz negatif stafilokok (Özellikle <i>Staphylococcus epidermidis</i> aerobik gram-negatif basil (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>))	Vankomisin+sefepim Vankomisin+seftazidim Vankomisin+meropenem
Nöroşirürji cerrahi sonrası	Aerobik gram-negatif basil <i>P. Aeruginosa</i> içeren), <i>S. aureus</i> , koagülaz negatif stafilokok(özellikle <i>S. epidermidis</i>)	Vankomisin+sefepim Vankomisin+seftazidim Vankomisin+meropenem
BOS şant enfeksiyonları	koagülaz negatif stafilokok (Özellikle <i>Staphylococcus epidermidis</i>), <i>S. aureus</i> , aerobik gram-negatif basil (<i>P. aeruginosa</i>), <i>Propionibacterium acnes</i>	Vankomisin+sefepim Vankomisin+seftazidim Vankomisin+meropenem

Tablo 4. BOS'un gram boyamasında görülen bakteriye göre antibiyoterapi(78)

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

Tablo 5. Bakteriyel menenjitte etkenlere göre tedavi süresi(78)

Bakteri	Tedavi süresi
<i>N.meningitidis</i>	7 gün
<i>H.influenzae</i>	7-10 gün
<i>S.pneumoniae</i>	10-14 gün
Grup B streptokok	14-21 gün
<i>L.monocytogenes</i>	≥21 gün
Gram negatif basil	21 gün

Bakteriyel menenjit için daha kısa (4-7 gün) ila daha uzun (7-14 gün) antibiyotik tedavisi seçeneklerini araştıran beş kontrollü çalışmanın incelendiği bir meta-analizin sonucunda tedavi sürelerinde farklılık olmadığı belirtilmiştir(96, 97).

Tablo 6. Bakteriyel menenjitte etkenlere göre tedavi seçenekleri(78)

Bakteri, duyarlılık	Standart tedavi	Alternatif tedavi
<i>S.pneumoniae</i> Penisilin MİK<0,1 µg/mL MİK 0,1-1 µg/mL MİK ≥2 µg/mL Seftriakson MİK≥1 µg/mL	Penisilin G/ampisilin 3.kuşak sefalosporin 3.kuşak sefalosporin+vankomisin	3.kuşak sefalosporin/kloramfenikol Sefepim/meropenem Florokinolonlar
<i>N.meningitidis</i> Penisilin MİK<0,1 µg/mL MİK 0,1-1 µg/mL	Penisilin G/ampisilin 3.kuşak sefalosporin	3.kuşak sefalosporin/kloramfenikol Kloramfenikol/kinolon/meropenem
<i>L.monocytogenes</i>	Ampisilin/ Penisilin G	Trimetoprim-sulfametaksazol/meropenem
<i>S.agalactiae</i>	Ampisilin/ Penisilin G	3.kuşak sefalosporin
<i>E.coli</i> ve diğer enterobacteriaceae	3.kuşak sefalosporin	Aztreonam/kinolon/meropenem/ Trimetoprim-sulfametaksazol/ampisilin
<i>P.aeruginosa</i>	Sefepim/seftazidim	Aztreonam/siprofloksasin/meropenem
<i>H.influenzae</i> B laktamaz negatif B laktamaz pozitif	Ampisilin 3.kuşak sefalosporin	3.kuşak sefalosporin/sefepim/kloramfenikol/kinolon sefepim/kloramfenikol/kinolon
<i>S.aureus</i> Metisilin duyarlı Metisilin dirençli	Nafsisilin/oksasilin Vankomisin	Vankomisin/meropenem Trimetoprim-sulfametaksazol/linezolid
<i>S.epidermidis</i>	Vankomisin	Linezolid
<i>Enterococcus</i> türleri Ampisilin duyarlı Ampisilin dirençli Ampisilin ve vankomisin dirençli	Ampisilin+gentamisin Vankomisin+gentamisin Linezolid	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Meropenem	Kolistin/polimiksin B

Aseptik menenjitlerde tedavi genellikle destekleyicidir. Enteroviral menenjitlerde özgül bir antiviral bulunmamakla beraber plekonaril tedavide denenmiştir. Plekonaril; pikornavirüslerin içine entegre olan ve konak hücre reseptörlerine viral bağlanmayı bloke ederek viral replikasyonu önleyen yeni bir bileşiktir. Tüm yaş gruplarında oral olarak kullanılabilir ve BOS konsantrasyonları serumdaki verilere göre dört kat daha fazladır. Hayatı tehdit eden enterovirüs enfeksiyonları olan hastalarda plekonaril tedavi sonucu hakkındaki bir çalışmada, ilaç enterovirüs enfeksiyonlu hastalarda klinik, virolojik, laboratuvar ve radyolojik parametreler üzerinde faydalı etkilere sahip olduğu belirtilmiştir(98). Enteroviral menenjitli 607 hastanın randomize, çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmasında, plekonaril, özellikle hastalığın başlangıcında plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla hastalık seyrini kısalttığı gözlenmiştir(99). Bununla birlikte, plekonaril, CYP3A enzim aktivitesini indüklediği ve potansiyel ilaç etkileşimleri riskinden dolayı Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmamıştır(21). HSV ve VZV ensefalitinde tedavide asiklovir önerilmektedir. Asiklovir intravenöz yolla 10 mg/kg günde 3 defa olacak şekilde uygulanmaktadır. HSV-2 menenjitli hastaların iyileşmesi genellikle nörolojik sekel olmaksızın tamamlanır. Diğer ensefalit etkenlerine karşı direkt etkili antiviral bulunmamakta olup destekleyici tedaviler esastır(90).

2.12.Deksametazon Kullanımı ve Destek Tedaviler

Menenjit patogenezinde inflamatuvar yanıtın rolü nedeniyle, bu yanıtın azaltılmasının bakteriyel menenjitte proinflamatuvar sitokin ekspresyonu ile ilgili beyin ödemi, kafa içi basınç artışı, beyin kan akımında değişme, vaskülit, sinir hasarı gibi patolojik sonuçları azaltmada etkin olabileceği düşünülmektedir(46, 63). Steroid kullanımı için temel dayanak bu noktadır. Adjuvan deksametazon tedavisinin gelişmiş ülkelerdeki çocuklarda menenjite bağlı nörolojik sekelleri özellikle de *H.influenzae* menenjitinde işitme kaybını önemli oranda azalttığı gösterilmiştir(100). Erişkinlerde son zamanlarda tamamlanan büyük çalışmalar ve meta analizler sonucunda, antibiyotik tedavisinden hemen önce ya da beraber verilen deksametazonun klinik seyre olumlu etkisi olduğu, nörolojik sekeli azalttığı ve bu etkinin pnömokok menenjitinde daha belirgin olduğu, pnömokok menenjitinde mortaliteyi de azalttığı gösterilmiştir(101, 102). Dozu her altı saatte bir 0,15 mg/kg(10 mg) olarak 2-4 gündür.

Tedavide intrakraniyal basıncı azaltmak amacıyla gliserol uygulanması denenmiş ancak yararı gösterilememiştir. Antipiretik tedaviler ağır hastalarda sıklıkla

uygulanır, ancak etkileri belirsizdir(94). Hipotermiye yol açan aktif soğutmanın pnömokokal menenjitli hayvanlarda yararlı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir(103).

2.13.Kemoprofilaksi

N.meningitidis ve *H.influenzae* menenjitli hastalara ilk 24 saat solunum izolasyonu gerekir(36).

N.meningitidis: Sporadik menenjit olgularını önlemek için indeks vakayla temas eden tüm yakın temaslılara (ev halkı, bakımevi, kreş yakın temaslıları ve öpüşme, ağızdan ağıza resütasyon ve endotrakeal entübasyon gibi hastanın oral sekresyonlarıyla doğrudan temas edenler) kemoprofilaksi önerilir. Hastanın tanısından 1 hafta önceye ve uygun antibiyotik tedavisinden 24 saat sonraya dek yakın teması (1 metreden az mesafede 8 saatten fazla temas veya sekresyonları ile temas) olanlara profilaksi verilir. İlk 24 saat içinde verilmesi idealdir. 14 gün sonra verilmesinin önemi yoktur. Rifampin erişkinlerde 12 saat arayla 600 mg oral iki gün, siprofloksasin 500 mg oral tek doz, seftriakson 250 mg intramuskuler tek doz önerilmektedir(104).

H.influenzae: Sekonder olgular genelde indeks olgunun ortaya çıkışından sonraki altı gün içinde olmaktadır, bununla birlikte ev içi temaslılarda bir aya kadar risk vardır. Risk yaşla ilişkilidir, iki yaş altı çocuklarda daha fazladır. İndeks olguyla yaşama ya da hastaneye yatışından bir hafta önceye kadar en az beş gün süreyle günde dört saat ve üzerinde birliktelik temas ölçütü alınır. Rifampin 20 mg/kg/gün olarak dört gün uygulanır(105).

S.pneumoniae: Profilaksi önerilmemektedir(36).

3.GEREÇ YÖNTEM

Mayıs 2016-Kasım 2017 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisi ile Beyin ve Sinir Cerrahisi servisi ve yoğun bakımında takip edilen menenjit tanılı hastalardan alınan BOS örnekleri ependorf tüplerine konulup Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında -80 °C’de derin dondurucuda arşivlendi. Arşivdeki BOS materyalleri sitokin (IL-8, IL-12, IL-13, IFN- γ) ve laktat düzeyleri ölçülmek üzere çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 173 BOS örneği ve 18 yaş üzeri 156 hasta alındı. Hastaların BOS direkt bakısı, BOS biyokimya değerleri (glukoz, eş zamanlı kan şekeri, protein), kültür sonuçları, tam kan sayımı, biyokimya değerleri ve klinik bulguları prospektif olarak kaydedildi. Örnekler pleositozu olan klinik ve laboratuvar olarak toplum kökenli menenjit tanısı alan (grup 1), nöroşirürjik cerrahi geçiren ve takip eden süreçte nozokomiyal kökenli menenjit tanısı alan (grup 2) pleositozu olmayan ancak menenjit klinik bulgu ve semptomlarına sahip veya mevcut hastalıkları nedeni ile LP yapılan kontrol grubu (grup 3) olarak üç gruba ayrıldı. Grup 1’de 37, grup 2’de 39 ve grup 3’de 80 BOS örneği çalışmaya alındı. Ayrıca toplum kökenli menenjit hastaları bakteriyel, viral, parsiyel tedavi edilmiş menenjit olarak 3 gruba ayrıldı. Tüm menenjit hastaları etkenin dökümanite edilebildiği bakteriyel, viral menenjit olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hoen ve arkadaşlarının tanımladığı formülle toplum kökenli menenjit hastalarının BOS ve laboratuvar değerleri hesaplanarak bakteriyel, viral menenjit olarak sınıflandırıldı. Yine tüm menenjit hastaları Tunkel tarafından tanımlanan kriterlere göre bakteriyel menenjit ve viral menenjit gruplarına ayrıldı. Tüm bu gruplar kendi aralarında kan laboratuvar ve BOS bulguları yönünden karşılaştırıldı(4, 83).

Alt gruplar içinde bakteriyel menenjit grubuna polimeraz zincir reaksiyonu ile bakteriyel kanıtı olan ve BOS kültür sonuçlarında bakteri üremesi saptanan hastalar kabul edildi. Viral menenjit grubuna ise meningeal inflamasyon bulguları olan, klinik olarak menenjit semptomlarına sahip ancak rutin bakteriyel kültürlerde üreme olmayan hastalar ve viral PCR sonucu pozitif olan hastalar dahil edildi. Parsiyel tedavi edilmiş menenjit grubundaki hastaları klinik olarak menenjit semptomlarına sahip, meningeal inflamasyon bulguları olan ancak son 72 saat içinde BOS’na geçebilen antibiyotik kullananlar oluşturmaktadır.

Nozokomiyal santral sinir sistemi enfeksiyonu tanımı CDC tanımları doğrultusunda belirlendi(106). Çalışma günü arşivdeki BOS örnekleri oda sıcaklığına getirilip eritildikten sonra ELISA yöntemi ile sitokin (IL-8, IL-12, IL-13, IFN- γ) ve otomatize yöntemle laktat düzeyleri ölçüldü. Ayrıca olguların yaş, cinsiyet, Glasgow Koma Skoru(GKS), eş zamanlı serum lökosit, serum platelet, serum CRP düzeyleri ve tedavi süresi incelendi.

Çalışma için Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25 Aralık 2017 tarih ve 44/9 no'lu kararı ile onay alındı.

Çalışmanın desteği Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmaları Destekleme Kurulu 21.09.2017 tarih ve 65/5 sayılı oturumunda alınan karar ile sağlandı.

3.1.BOS IL-8 Düzeylerinin Ölçülmesi

BOS'da IL-8 düzeylerini saptamak için; Sunredbio, Çin markalı ve ortak çalışma prosedürüne sahip ürünler kullanıldı. Test prensibi olarak Double antibody sandwich Enzim Linked Enzim Immunassay esas alındı.

Kit içinde bulunan mastır standart ile seri dilüsyon yöntemi ile 7 standart hazırlandı. x30 konsantre Yıkama solüsyonu 580 ml distile su ile hazırlandı. Numunelerden 40 μ l ve standartlardan 50 μ l kuyucuklara pipetlendi. Numunelerin üstüne 10 μ l Biotin Ab solüsyonu eklendi. Tüm kuyucuklara 50 μ l Streptavidin HRP solüsyonu eklendi. 60 dakika 37 C'de 200 rpm çalkalama ile inkübasyon gerçekleştirildi. Tüm kuyucuklar 300 μ l yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkandı. Tüm kuyucuklara 50 μ l TMB (chromogen) pipetlendi. 10 dk 37 C'de 200 rpm çalkalama ile inkübasyon gerçekleştirildi. Tüm kuyucuklara 50 μ l stop solüsyonu pipetlendi.450 nm filtre ile okuma gerçekleştirildi. Lineer regresyon programı ile grafik çizdirildi ve tüm sonuçlar kantitatif olarak alındı. Okuma ve yıkama cihazı Radim marka Alisei model cihazı olup pipetlemeler manuel yapılmıştır. Okuma sonrasında elde edilen değerler standart eğriye göre hasta ve kontrol grubu BOS IL-8 düzeyleri ng/L cinsinden hesaplandı.

3.2.BOS IL-12 Düzeylerinin Ölçülmesi

BOS'da IL-12 düzeylerini saptamak için; Sunredbio, Çin markalı ve ortak çalışma prosedürüne sahip ürünler kullanıldı. Test prensibi olarak Double antibody sandwich Enzim Linked Enzim Immunassay esas alındı.

Kit içinde bulunan mastır standart ile seri dilüsyon yöntemi ile 7 standart hazırlandı. x30 konsantre Yıkama solüsyonu 580 ml distile su ile hazırlandı. Numunelerden 40 µl ve standartlardan 50 µl kuyucuklara pipetlendi. Numunelerin üstüne 10 µl Biotin Ab solüsyonu eklendi. Tüm kuyucuklara 50 µl Streptavidin HRP solüsyonu eklendi. 60 dakika 37 C'de 200 rpm çalkalama ile inkübasyon gerçekleştirildi. Tüm kuyucuklar 300 µl yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkandı. Tüm kuyucuklara 50 µl TMB (chromogen) pipetlendi. 10 dk 37 C'de 200 rpm çalkalama ile inkübasyon gerçekleştirildi. Tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu pipetlendi. 450 nm filtre ile okuma gerçekleştirildi Lineer regresyon programı ile grafik çizdirildi ve tüm sonuçlar kantitatif olarak alındı. Okuma ve yıkama cihazı Radim marka Alisei model cihazı olup pipetlemeler manuel yapılmıştır. Okuma sonrasında elde edilen değerler standart eğriye göre hasta ve kontrol grubu BOS IL-12 düzeyleri ng/L cinsinden hesaplandı.

3.3.BOS IL-13 Düzeylerinin Ölçülmesi

BOS'da IL-13 düzeylerini saptamak için; Sunredbio, Çin markalı ve ortak çalışma prosedürüne sahip ürünler kullanıldı. Test prensibi olarak Double antibody sandwich Enzim Linked Enzim Immunassay esas alındı.

Kit içinde bulunan mastır standart ile seri dilüsyon yöntemi ile 7 standart hazırlandı. x 30 konsantre Yıkama solüsyonu 580 ml distile su ile hazırlandı. Numunelerden 40 µl ve standartlardan 50 µl kuyucuklara pipetlendi. Numunelerin üstüne 10 µl Biotin Ab solüsyonu eklendi. Tüm kuyucuklara 50 µl Streptavidin HRP solüsyonu eklendi. 60 dakika 37 C'de 200 rpm çalkalama ile inkübasyon gerçekleştirildi. Tüm kuyucuklar 300 µl yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkandı. Tüm kuyucuklara 50 µl TMB (chromogen) pipetlendi. 10 dk 37 C'de 200 rpm çalkalama ile inkübasyon gerçekleştirildi. Tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu pipetlendi. 450 nm filtre ile okuma gerçekleştirildi Lineer regresyon programı ile grafik çizdirildi ve tüm sonuçlar kantitatif olarak alındı. Okuma ve yıkama cihazı Radim marka Alisei model

cihazı olup pipetlemeler manuel yapılmıştır. Okuma sonrasında elde edilen değerler standart eğriye göre hasta ve kontrol grubu BOS IL-12 düzeyleri ng/L cinsinden hesaplandı.

3.4.BOS IFN- γ Düzeylerinin Ölçülmesi

BOS'da IFN- γ düzeylerini saptamak için; Sunredbio, Çin markalı ve ortak çalışma prosedürüne sahip ürünler kullanıldı. Test prensibi olarak Double antibody sandwich Enzim Linked Enzim Immunassay esas alındı.

Kit içinde bulunan mastır standart ile seri dilüsyon yöntemi ile 7 standart hazırlandı. x30 konsantre Yıkama solüsyonu 580 ml distile su ile hazırlandı. Numunelerden 40 μ l ve standartlardan 50 μ l kuyucuklara pipetlendi. Numunelerin üstüne 10 μ l Biotin Ab solüsyonu eklendi. Tüm kuyucuklara 50 μ l Streptavidin HRP solüsyonu eklendi. 60 dakika 37 C'de 200 rpm çalkalama ile inkübasyon gerçekleştirildi. Tüm kuyucuklar 300 μ l yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkandı. Tüm kuyucuklara 50 μ l TMB (chromogen) pipetlendi. 10 dk 37 C'de 200 rpm çalkalama ile inkübasyon gerçekleştirildi. Tüm kuyucuklara 50 μ l stop solüsyonu pipetlendi. 450 nm filtre ile okuma gerçekleştirildi. Lineer regresyon programı ile grafik çizdirildi ve tüm sonuçlar kantitatif olarak alındı. Okuma ve yıkama cihazı Radim marka Alisei model cihazı olup pipetlemeler manuel yapılmıştır. Okuma sonrasında elde edilen değerler standart eğriye göre hasta ve kontrol grubu BOS IFN- γ düzeyleri ng/L cinsinden hesaplandı

3.5.BOS'da Laktat düzeylerinin ölçümü

BOS'da laktat düzeylerini saptamak için otomatize sistemde BEN Srl marka kit kullanılmıştır. 1000 μ L hazırlanmış reagent, 10 μ L standart konmuş tüplere pipetlendi. 1000 μ L hazırlanmış reagent, 10 μ L numune konmuş tüplere pipetlendi. Küvetler 37 C'ye ısıtıldı, bir okuma alındı. 10 dakika 37 C inkübe edilip ikinci okuma alındı. (AS / ASt) x C* = Concentration Lactate formülüyle laktat düzeyi hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı ve ileri analizler SPSS, Open Epi ve Excel programları kullanılarak yapılmıştır. Grafiklerin bir bölümü Excel programı kullanılarak, bir bölümü ise SPSS programında hazırlanmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde; sayısal ve yüzde dağılımları, olası risk faktörlerini değerlendirmek için %95 güven aralığı (GA), %5 hata payı ($p<0,05$) tahmini rölatif risk (OR) hesaplamaları kullanılmıştır. Verilerin dağılımının anlaşılabilmesi amacıyla hem ortalama hem de ortanca değerleri verilmiştir.

Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ki-kare, Fisher kesin ki-kare testi, Mid-P exact testi, ortalamalar arası farkın değerlendirilmesinde ortalamalar arası farkın anlamlılık testi (normal dağılım gösteren verilerde: independent student t-testi ve normal dağılım göstermeyen verilerde: Mann Whitney U testi) kullanılmıştır.

Toplum kökenli menenjitlerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Rank test kullanılmıştır.

ROC eğrileri çizilerek Eğri Altında Kalan Alan bilgisi kullanılarak TKM, NKM, Kontrol, Bakteriyel Menenjit ve Viral Menenjitlerde sitokin düzeylerinin tanıda bir indikatör olup olamayacağı incelenmiştir. Buna göre bazı sitokinler için eğri altında kalan alanın en fazla olabileceği optimum kesim noktaları belirlenmiştir.

Ölüm ve sağkalımda etkili faktörlerin değerlendirilmesinde %95 güven aralığı (GA), %5 hata payı ($p<0,05$) rölatif risk (RR) hesaplamaları kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya 72'si kadın (%46,2) 84'ü erkek (%53,8) olmak üzere toplam 156 olgu 173 BOS örneği dahil edildi. Dahil edilen hastalar öncelikle menenjit tanısı olan vaka ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılarak karşılaştırmalı olarak incelendi. Vaka grubunda toplum kökenli menenjit(TKM) tanısı alan 37 olgu (%23,7), nöroşirürjik cerrahi geçiren ve takip eden süreçte nozokomiyal kökenli menenjit (NKM) tanısı alan 39 olgu (%25), kontrol grubunda (K) 80 olgu (%51,3) mevcuttu. Toplum kökenli menenjit tanısı konan 17 hastanın tedavi bitimi BOS örneklerinde de ayrıca parametreler çalışıldı.

Tablo 7. Vaka-Kontrol Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Demografik Özellikler	Vaka (n=76)		Kontrol (n=80)		OR (%95 GA)	p
	n	%	n	%		
Yaş (yıl)						
Ort±SS	50,4±17,6		53,7±20,2		-	0,228
Ortanca (Min-Max)	52,0 (18,0-88,0)		57,5 (18-93)			
Cinsiyet						
Kadın	32	42,1	40	50,0	0,7 (0,4-1,4)	0,323
Erkek	44	57,9	40	50,0		

Vaka grubunda 76 hastanın yaş ortalaması 50,4±17,6, kontrol grubunda 80 hastanın yaş ortalaması 53,7±20,2 idi. TKM hasta grubunun yaş ortalaması 49,1, NKM hasta grubunun yaş ortalaması 51,6 idi.

Tablo 8. Toplum Kökenli Menenjit, Nozokomiyal Kökenli Menenjit Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Demografik Özellikler	TKM (n=37)		NKM (n=39)		TKM/NKM	
	n	%	n	%	OR (%95 GA)	p
Yaş (yıl)						
Ort±SS	49,1±18,7		51,6±16,5		-	0,677
Ortanca (Min-Max)	51 (18-79)		53 (18-88)			
Cinsiyet						
Kadın	15	40,5	17	43,6	0,9 (0,4-2,2)	0,788
Erkek	22	59,5	22	56,4		

Vaka-kontrol grubu hematolojik bulgular yönünden incelendiğinde serum lökosit sayısı, nötrofil yüzdesi, CRP, alanin aminotransferaz(ALT) ve sedim parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. BOS bulguları yönünden ise lökosit, glikoz, protein ve glikoz/eş zamanlı kan şekeri ve ayrıca çalışmamızda araştırdığımız IL-12, IFN-γ ve laktat yönünden de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tablo 9. Menenjit Vakaları ve Kontrollerde Hematolojik Bulgular ve BOS Bulguları

	Menenjit (n=76)			Kontrol (n=80)			p
	n	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	n	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	
Hematolojik Bulgular							
WBC(10³/µl)	76	14,6±10,8	11,3 (1,2-60,9)	80	10,3±4,9	9,2 (2,7-29,1)	0,002
Nötrofil (%)	76	76,5±14,5	80,0 (10,2-95,0)	80	69,0±12,7	70,0 (36,0-90,0)	<0,001
CRP(mg/L)	73	107,3±104,6	76,7 (2,0-446,0)	41	44,7±67,8	17,5 (1,6-262,0)	<0,001
Hgb(g/dl)	76	12,1±2,3	12,2 (7,4-16,7)	80	13,1±1,9	13,1 (7,8-17,8)	0,009
Htc (%)	76	36,1±7,0	36,2 (21,9-51,4)	80	38,7±5,7	39,2 (22,5-53,8)	0,018
Platelet(10³/µl)	76	268±138	241 (70-985)	80	233±82,5	226 (22-431)	0,245
Üre(mg/dl)	76	43,5±31,2	34,0 (12,0-165,0)	80	48,9±40,8	36,5 (0,6-238,0)	0,405
Kreatinin(mg/dl)	76	1,1±0,7	0,9 (0,5-4,3)	80	1,5±3,1	0,9 (0,4-28,0)	0,083
AST(U/L)	76	84,1±344,0	24,5 (9,0-3010,0)	80	35,9±78,8	23,0 (8,0-714,0)	0,121
ALT(U/L)	76	78,6±270,7	25,0 (3,0-2347,0)	79	25,4±23,2	19,0 (4,0-129,0)	0,005
Sedim(mm/saat)	60	40,9±31,4	31,5 (4,0-140,0)	42	25,1±22,2	21,5 (2,0-120,0)	0,004
PCT(ng/ml)	8	20,3±33,3	8,8 (0,5-100,0)	7	8,9±16,4	0,2 (0,1-43,0)	0,121
BOS Bulguları							
Lökosit(/mm3)	76	693±1268	290 (0-8400)	80	8,2±22,1	0,0 (0,0-150,0)	<0,001
Eritrosit(/mm3)	75	23050,9±78415,8	30,0 (0,0-409600,0)	79	1053,1±7420,3	0 (0-65760)	<0,001
Glikoz(mg/dl)	74	60,5±39,5	60,0 (0-174)	80	86,4±47,2	71,0 (30,0-355,0)	<0,001
Protein(mg/dl)	74	392,7±983,0	137,5 (29,0-7825,0)	80	54,5±31,3	47,0 (15,0-206,0)	<0,001
BOS Glik/EZKŞ	74	0,41±0,20	0,44 (0,0-0,75)	80	0,64±0,21	0,60 (0,32-1,45)	<0,001
Sitokin Düzeyleri							
İnterlökin 8 (ng/L)	76	87,4±20,7	86,0 (26,5-171,1)	80	86,6±18,8	86,2 (48,4-179,2)	0,622
İnterlökin 12 (ng/L)	76	12,5±4,7	12,9 (2,9-34,0)	80	3,0±0,7	3,0 (0,1-4,5)	<0,001
İnterlökin 13 (ng/L)	76	46,8±24,1	46,9 (0,0-117,4)	80	42,5±18,0	35,1 (20,1-128,0)	0,145
İnterferon γ (ng/L)	76	54,4±40,9	50,3 (0,4-197,7)	80	260,4±30,2	264,7 (195,1-339,3)	<0,001
Laktat (mmol/L)	76	6,3±6,3	4,0 (0,2-32,6)	79	2,2±1,1	2,0 (0,2-6,1)	<0,001

*Mann Whitney U testi

Toplum kökenli menenjit grubunda ateş, bilinç değişikliği, baş ağrısı, bulantı-kusma şikâyetlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p<0,05$) Hastaların fizik muayene bulguları ve vital fonksiyonlarına ait değerler tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Toplum Kökenli Menenjit ve Kontrol Grubunun Klinik Özellikler ve Fizik Muayene Bulguları

Klinik Özellikler	TKM (n=37)		Kontrol (n=80)		TKM/K	p
	n	%	n	%	OR (%95 GA)	
Ateş	22	59,5	27	33,8	2,9 (1,3-6,4)	0,009
Nöbet	4	10,8	12	15,0	0,7 (0,2-2,3)	0,540
Bilinç Durumu						
Bilinç kapalı/Konfu	25	67,6	34	42,5	2,8 (1,2-6,4)	0,012
Bilinç açık	12	32,4	46	57,5		
Baş ağrısı	22	59,5	29	36,3	2,6 (1,2-5,7)	0,019
Bulantı-Kusma	22	59,5	28	35,0	2,7 (1,2-6,1)	0,013
Ense Sertliği	12	32,4	11	13,8	3,0 (1,2-7,7)	0,018
Fokal Nörolojik B.	3	8,1	3	3,8	2,3 (0,4-11,8)	0,320
Antibiyotik Kullanma	19	51,4	7	8,8	11,0 (4,0-30,2)	<0,001
YB Gereksinimi	6	16,2	4	5,0	3,7 (1,0-13,9)	0,071*
MİB Var	3	8,1	-	-	-	0,030*
GKS						
≤13	15	40,5	16	20,0	2,7 (1,2-6,4)	0,019
>13	22	59,5	64	80,0		
Fizik Muayene Bulguları	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)		
Ateş(°C)	37,9±1,2	38,2 (35,4-40,0)	37,3±1,0	36,8 (36-40)	-	0,003
GKS	13,4±2,1	14 (6-15)	14,1±1,7	15 (4-15)	-	0,034
Nabız(/dk)	76,8±11,9	74 (58-110)	77,6±14,4	78 (50-120)	-	0,757
Solunum Sayısı(/dk)	20,8±1,8	22 (18-24)	19,1±1,7	18 (14-24)	-	<0,001

*Fischer kesin ki-kare testi YB: Yoğun bakım MİB: Meningeal irritasyon bulguları (Kernig- Brudzinski bulgusu)

GKS: Glasgow koma skalası

Tablo 11. Toplum Kökenli Menenjit ve Kontrol Grubunun Hematolojik Bulguları

Hematolojik Bulgular	TKM (n=37)		TKM/K	Kontrol (n=80)	
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)		Ort±SS	Ortanca (Min-Max)
WBC(10 ³ /µl)	15±9,6	13,1 (5,1-55,2)	0,008	10,3±4,9	9,2 (2,7-29,1)
Nötrofil (%)	74,1±17,9	80,0 (10,2-95,0)	0,080	69,0±12,7	70,0 (36,0-90,0)
CRP(mg/L)	117,1±127,0	72,1 (2,0-446,0)	0,004	44,7±67,8	17,5 (1,6-262,0)
Hgb(g/dl)	12,8±2,3	12,5 (7,4-16,6)	0,425	13,1±1,9	13,1 (7,8-17,8)
Htc (%)	38,0±7,0	37,8 (21,9-49,5)	0,549	38,7±5,7	39,2 (22,5-53,8)
Platelet(10 ³ /µl)	249±94,9	248 (70-523)	0,378	233±82,5	226 (22-431)
Üre(mg/dl)	46,1±33,1	35,0 (16,0-165,0)	0,707	48,9±40,8	36,5 (0,6-238,0)
Kreatinin(mg/dl)	1,2±0,7	0,9 (0,6-4,3)	0,526	1,5±3,1	0,9 (0,4-28,0)
AST(U/L)	44,9±54,7	22,0 (10,0-290,0)	0,534	35,9±78,8	23,0 (8,0-714,0)
ALT(U/L)	46,3±70,9	21,0 (3,0-287,0)	0,087	25,4±23,2	19,0 (4,0-129,0)
Sedim(mm/saat)	46,7±36,1	39,0 (6,0-140,0)	0,005	25,1±22,2	21,5 (2,0-120,0)
PCT(ng/ml) *	8,7±7,5	8,8 (0,5-16,6)	0,976	8,9±16,4	0,2 (0,1-43,0)

*PCT (prokalsitonin): 4 toplum kökenli menenjit, 7 kontrol hastasında bakılmıştır. *Fischer kesin kıkare testi

Tablo 12. Nozokomiyal Kökenli Menenjit ve Kontrol Grubunun Klinik Özellikler ve Fizik Muayene Bulguları

Klinik Özellikler	NKM (n=39)		NKM/K	p	Kontrol (n=80)	
	n	%			n	%
Ateş	23	59,0	2,8 (1,3-6,2)	0,009	27	33,8
Nöbet	5	12,8	0,8 (0,3-2,6)	0,750	12	15,0
Bilinç Durumu						
Bilinç kapalı/Konfu	26	66,7	2,7 (1,2-6,0)	<0,013	34	42,5
Bilinç açık	13	33,3			46	57,5
Baş ağrısı	10	25,6	0,6 (0,3-1,4)	0,247	29	36,3
Bulantı-Kusma	14	35,9	1,0 (0,5-2,3)	0,923	28	35,0
Ense Sertliği	14	35,9	3,5 (1,4-8,8)	0,005	11	13,8
Fokal Nörolojik B.	1	2,6	0,7 (0,1-6,7)	1,000*	3	3,8
Antibiyotik Kullanma	19	48,7	9,9 (3,7-26,9)	<0,001	7	8,8
YB Gereksinimi	28	71,8	48,4 (14,2-164,4)	<0,001	4	5,0
MİB Var	2	5,1	-	0,106*	-	-
GKS						
≤13	24	61,5	6,4 (2,8-14,9)	<0,001	16	20,0
>13	15	38,5			64	80,0
Fizik Muayene Bulguları	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)			Ort±SS	Ortanca (Min-Max)
Ateş(°C)	37,9±1,0	38,2 (36,2-40,0)	-	0,002	37,3±1,0	36,8 (36-40)
GKS	10,9±4,3	13,0 (2,0-15,0)	-	<0,001	14,1±1,7	15 (4-15)
Nabız(/dk)	82,3±17,2	80 (54-122)	-	0,117	77,6±14,4	78 (50-120)
Solunum Sayısı(/dk)	20,1±1,8	20 (18-26)	-	0,006	19,1±1,7	18 (14-24)

*Fischer kesin kıkare testi YB: Yoğun bakım MİB: Meningeal irritasyon bulguları (Kernig- Brudzinski bulgusu) GKS: Glasgow koma skalası

Nozokomiyal menenjit grubunda ise ateş ve bilinç değişikliği şikayetlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p<0,05$) Meningeal inflamasyon bulguları (ense sertliği, Kernig, Brudzinski bulgusu) yönünden bakıldığında hem toplum kökenli menenjit hem de nozokomiyal menenjit grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p<0,05$) Hastaların fizik muayene bulguları ve vital fonksiyonlarına ait değerler tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Nozokomiyal Kökenli Menenjit ve Kontrol Grubunun Hematolojik Bulguları

Hematolojik Bulgular	NKM (n=39)		NKM/K	Kontrol (n=80)	
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)		Ort±SS	Ortanca (Min-Max)
WBC($10^3/\mu\text{l}$)	14,3±12	10,5 (1,2-60,9)	0,050	10,3±4,9	9,2 (2,7-29,1)
Nötrofil (%)	78,8±10,0	80,0 (52,0-95,0)	<0,001	69,0±12,7	70,0 (36,0-90,0)
CRP(mg/L)	98,8±81,2	79,0 (7,7-276,0)	0,002	44,7±67,8	17,5 (1,6-262,0)
Hgb(g/dl)	11,5±2,2	11,5 (8,2-16,7)	<0,001	13,1±1,9	13,1 (7,8-17,8)
Htc(%)	34,2±6,	33,6 (24,4-51,4)	<0,001	38,7±5,7	39,2 (22,5-53,8)
Platelet($10^3/\mu\text{l}$)	287±168	230 (109-985)	0,067	233±82,5	226(22-431)
Üre(mg/dl)	41,2±29,4	31,0 (12,0-143,0)	0,289	48,9±40,8	36,5 (0,6-238,0)
Kreatinin(mg/dl)	1,0±0,7	0,8 (0,5-4,2)	0,289	1,5±3,1	0,9 (0,4-28,0)
AST(U/L)	121,3±477,3	26,0 (9,0-3010,0)	0,274	35,9±78,8	23,0 (8,0-714,0)
ALT(U/L)	109,2±371,3	32,0 (7,0-2347,0)	0,167	25,4±23,2	19,0 (4,0-129,0)
Sedim(mm/saat)	34,3±23,9	28,0 (4,0-100,0)	0,104	25,1±22,2	21,5 (2,0-120,0)
PCT(ng/ml)*	31,8±46,6	12,9 (1,6-100,0)	0,256	8,9±16,4	0,2 (0,1-43,0)

*PCT (prokalsitonin): 4 nozokomiyal kökenli menenjit 7 kontrol hastasında bakılmıştır *Fischer kesin kikare testi

Tablo 14. Toplum Kökenli ve Nozokomiyal Kökenli Menenjitte Klasik Bulgular (Ateş, Bilinç Değişikliği, Ense sertliği)

Ateş+Bilinç Değişikliği+Ense Sertliği	TKM (n=37)		NKM (n=39)		OR (%95 GA)	p
	n	%	n	%		
Klasik triad						
Var	6	16,2	5	12,8	1,3 (0,4-4,8)	0,674
Yok	31	83,8	34	87,2		

*Fischer kesin kikare testi

TKM ve NKM hasta grubunda menenjit klasik bulguların yokluğu tanıyı dışlatma yönünde anlamlı görülmektedir.

TKM, NKM ve kontrol grubunda yer alan hastaların BOS bulguları, sitokin düzeyleri karşılaştırması tablo 15-16-17-18’de görülmektedir.

Tablo 15. Toplum Kökenli Menenjit ve Kontrollerde BOS Bulguları

BOS Bulguları	TKM (n=37)		TKM/K	Kontrol (n=80)	
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)		Ort±SS	Ortanca (Min-Max)
Lökosit(/mm3)	626,9±1060,7	280 (0-4200)	<0,001	8,2±22,1	0,0 (0,0-150,0)
Eritrosit(/mm3)	1516,8±7085,0	0 (0-41800)	0,484	1053,1±7420,3	0 (0-65760)
Glikoz(mg/dl)	67,0±47,2	63 (0-174)	0,025	86,4±47,2	71,0 (30,0-355,0)
Protein(mg/dl)	302,1±540,6	119 (29-3072)	<0,001	54,5±31,3	47,0 (15,0-206,0)
BOS Glikoz/EZKŞ	0,42±0,23	0,47 (0,00-0,75)	<0,001	0,64±0,21	0,60 (0,32-1,45)
Protein Düzeyi(mg/dl)	n (%)	OR (%95 GA)	p	n (%)	-
Yüksek (≥45)	34 (91,9)	9,8 (2,8-34,4)	<0,001	43 (53,8)	-
Normal					

*Mann Whitney U testi EZKŞ: Eş zamanlı kan şekeri

Tablo 16. Toplum Kökenli Menenjit ve Kontrollerde BOS Bulguları

	TKM (n=37)		TKM/K	Kontrol (n=80)	
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)		Ort±SS	Ortanca (Min-Max)
İnterlökin 8 (ng/L)	77,9±12,6	73,9 (46,8-104,3)	0,006	86,6±18,8	86,2 (48,4-179,2)
İnterlökin 12 (ng/L)	14,9±4,1	14,9 (8,3-34,0)	<0,001	3,0±0,7	3,0 (0,1-4,5)
İnterlökin 13 (ng/L)	61,6±20,7	58,1 (31,3-117,4)	<0,001	42,5±18,0	35,1 (20,1-128,0)
İnterferon γ (ng/L)	34,5±20,5	42,7 (0,5-68,2)	<0,001	260,4±30,2	264,7 (195,1-339,3)
Laktat (mmol/L)	6,7±7,7	3,8 (1,3-32,6)	<0,001	2,2±1,1	2,0 (0,2-6,1)

*Mann Whitney U testi

Tablo 17. Nozokomiyal Kökenli Menenjit ve Kontrollerde BOS Bulguları

BOS Bulguları	NKM (n=39)		NKM/K	Kontrol (n=80)	
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)		Ort±SS	Ortanca (Min-Max)
Lökosit(/mm3)	754,6±1444,4	367,5 (20-8400)	<0,001	8,2±22,1	0,0 (0,0-150,0)
Eritrosit(/mm3)	44018,3±106461,3	1690 (0-409600)	<0,001	1053,1±7420,3	0 (0-65760)
Glikoz(mg/dl)	53,9±29,1	56 (2-120)	<0,001	86,4±47,2	71,0 (30,0-355,0)
Protein(mg/dl)	483,2±1284,6	154 (31-7825)	<0,001	54,5±31,3	47,0 (15,0-206,0)
BOS Glikoz/EZKŞ	0,39±0,17	0,43 (0,02-0,70)	<0,001	0,64±0,21	0,60 (0,32-1,45)
Protein Düzeyi(mg/dl)	n (%)	OR (%95 GA)	p	n (%)	-
Yüksek (≥45)	35 (94,6)	15,1 (3,4-66,9)	<0,001	43 (53,8)	-
Normal					

*Mann Whitney U testi EZKŞ: Eş zamanlı kan şekeri

Tablo 18. Nozokomiyal Kökenli Menenjit ve Kontrollerde BOS Bulguları

	NKM (n=39)		NKM/K	Kontrol (n=80)	
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)		Ort±SS	Ortanca (Min-Max)
İnterlökin 8 (ng/L)	96,5±22,9	97,0 (26,5-171,1)	<0,001	86,6±18,8	86,2 (48,4-179,2)
İnterlökin 12 (ng/L)	10,1±3,9	10,4 (2,9-20,0)	<0,001	3,0±0,7	3,0 (0,1-4,5)
İnterlökin 13 (ng/L)	32,7±17,9	29,5 (0,0-78,6)	0,003	42,5±18,0	35,1 (20,1-128,0)
İnterferon γ (ng/L)	73,3±46,4	58,0 (0,4-197,7)	<0,001	260,4±30,2	264,7 (195,1-339,3)
Laktat (mmol/L)	5,9±4,7	4,8 (0,2-22,9)	<0,001	2,2±1,1	2,0 (0,2-6,1)

*Mann Whitney U testi

TKM ve NKM vakaları birbiri ile kıyaslandığında ise baş ağrısı ve bulantı-kusma yönünden TKM grubunda, bilincin kapalı olması ve yoğun bakım gereksinimi açısından ise NKM grubunda istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmektedir. (p<0.05) Klinik özellikler, fizik muayene bulguları ve hematolojik bulgular tablo 19’da görülmektedir.

Tablo 19. Toplum Kökenli Menenjit ve Nozokomiyal Kökenli Menenjit Grubu Klinik Özellikler ve Fizik Muayene Bulguları

Klinik Özellikler	TKM (n=37)		NKM (n=39)		TKM/NKM	
	n	%	n	%	OR (%95 GA)	p
Ateş	22	59,5	23	59,0	1,0 (0,4-2,6)	0,966
Nöbet	4	10,8	5	12,8	0,8 (0,2-3,3)	1,000*
Bilinç Durumu						
Bilinç kapalı	3	8,1	13	33,3	-	0,014
Konfu	22	59,5	13	33,3		
Bilinç açık	12	32,4	13	33,3		
Baş ağrısı	22	59,5	10	25,6	4,3 (1,6-11,3)	0,003
Bulantı-Kusma	22	59,5	14	35,9	2,6 (1,1-6,6)	0,040
Ense Sertliği	12	32,4	14	35,9	0,9 (0,3-2,2)	0,750
Fokal Nörolojik B.	3	8,1	1	2,6	3,4 (0,3-33,8)	0,352
Antibiyotik Kullanma	19	51,4	19	48,7	1,1 (0,5-2,7)	0,818
YB Gereksinimi	6	16,2	28	71,8	0,08 (0,03-0,23)	<0,001
MİB Var	3	8,1	2	5,1	1,6 (0,3-10,4)	0,671*
GKS						
≤13	15	40,5	24	61,5	0,4 (0,2-3,3)	0,067
>13	22	59,5	15	38,5		
Fizik Muayene Bulguları	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)		
Ateş(°C)	37,9±1,2	38,2 (35,4-40,0)	37,9±1,0	38,2 (36,2-40,0)	-	0,735
GKS	13,4±2,1	14 (6-15)	10,9±4,3	13,0 (2,0-15,0)	-	0,050
Nabız(/dk)	76,8±11,9	74 (58-110)	82,3±17,2	80 (54-122)	-	0,124
Solunum Sayısı(/dk)	20,8±1,8	22 (18-24)	20,1±1,8	20 (18-26)	-	0,036

*Fischer kesin ki-kare testi YB: Yoğun bakım MİB: Meningeal irritasyon bulguları(Kernig- Brudzinski bulgusu) GKS: Glasgow koma skalası

Tablo 20. Toplum Kökenli Menenjit ve Nozokomiyal Kökenli Menenjit Grubu Hematolojik Bulguları

Hematolojik Bulgular	TKM (n=37)		NKM (n=39)		TKM/NKM p
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	
WBC($10^3/\mu\text{l}$)	15±9,6	13 (5,1-55,2)	14±12	10,5 (1200-60,9)	0,282
Nötrofil (%)	74,1±17,9	80,0 (10,2-95,0)	78,8±10,0	80,0 (52,0-95,0)	0,473
CRP(mg/L)	117,1±127,0	72,1 (2,0-446,0)	98,8±81,2	79,0 (7,7-276,0)	0,711
Hgb(g/dl)	12,8±2,3	12,5 (7,4-16,6)	11,5±2,2	11,5 (8,2-16,7)	0,023
Htc (%)	38,0±7,0	37,8 (21,9-49,5)	34,2±6,	33,6 (24,4-51,4)	0,016
Platelet($10^3/\mu\text{l}$)	249±94	248 (70-523)	287±168	230 (109-985)	0,712
Üre(mg/dl)	46,1±33,1	35,0 (16,0-165,0)	41,2±29,4	31,0 (12,0-143,0)	0,334
Kreatinin(mg/dl)	1,2±0,7	0,9 (0,6-4,3)	1,0±0,7	0,8 (0,5-4,2)	0,009
AST(U/L)	44,9±54,7	22,0 (10,0-290,0)	121,3±477,3	26,0 (9,0-3010,0)	0,775
ALT(U/L)	46,3±70,9	21,0 (3,0-287,0)	109,2±371,3	32,0 (7,0-2347,0)	0,195
Sedim(mm/saat)	46,7±36,1	39,0 (6,0-140,0)	34,3±23,9	28,0 (4,0-100,0)	0,200
PCT(ng/ml) *	8,7±7,5	8,8 (0,5-16,6)	31,8±46,6	12,9 (1,6-100,0)	0,686

*Fischer kesin kıkare testi

*PCT: Prokalsitonin

Tablo 21. Toplum Kökenli Menenjit ve Nozokomiyal Kökenli Menenjit BOS Bulguları

BOS Bulguları	TKM (n=37)		NKM (n=39)		TKM/NKM p*
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	
Lökosit(/mm ³)	626,9±1060,7	280 (0-4200)	754,6±1444,4	367,5 (20-8400)	0,148
Eritrosit(/mm ³)	1516,8±7085,0	0 (0-41800)	44018,3±106461	1690 (0-409600)	<0,001
Glikoz(mg/dl)	67,0±47,2	63 (0-174)	53,9±29,1	56 (2-120)	0,280
Protein(mg/dl)	302,1±540,6	119 (29-3072)	483,2±1284,6	154 (31-7825)	0,154
BOS Glikoz/EZKŞ	0,42±0,23	0,47 (0,00-0,75)	0,39±0,17	0,43 (0,02-0,70)	0,384
Protein Düzeyi (mg/dl)	n	%	n	%	p
Yüksek (≥45)	34	91,9	35	94,6	1,000**
Normal	3	8,1	2	5,4	

*Mann Whitney U testi ** Fischer kesin kıkare testi EZKŞ: Eş zamanlı kan şekeri

Bu iki grup BOS hücre sayımı ve BOS biyokimyası yönünden incelendiğinde anlamlı fark saptanmazken araştırdığımız IL-8, IL-12, IL-13, IFN γ yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (p<0.05) Tablo 21-22’de görülmektedir.

Tablo 22. Toplum Kökenli Menenjit ve Nozokomiyal Kökenli Menenjit BOS Sitokin Düzeyleri

Sitokin Düzeyleri	TKM (n=37)		NKM (n=39)		TKM/NKM
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	p*
İnterlökin 8 (ng/L)	77,9±12,6	73,9 (46,8-104,3)	96,5±22,9	97,0 (26,5-171,1)	<0,001
İnterlökin 12 (ng/L)	14,9±4,1	14,9 (8,3-34,0)	10,1±3,9	10,4 (2,9-20,0)	<0,001
İnterlökin 13 (ng/L)	61,6±20,7	58,1 (31,3-117,4)	32,7±17,9	29,5 (0,0-78,6)	<0,001
İnterferon γ (ng/L)	34,5±20,5	42,7 (0,5-68,2)	73,3±46,4	58,0 (0,4-197,7)	<0,001
Laktat (mmol/L)	6,7±7,7	3,8 (1,3-32,6)	5,9±4,7	4,8 (0,2-22,9)	0,230

*Mann Whitney U testi

Hastanemizde çalışılan CRP sonuçlarında üst sınır 8 mg/dl olarak alınmaktadır. 8 ve üzeri olan CRP sonuçları yüksek kategorisinde değerlendirilmiştir. Buna göre toplum kökenli menenjit ve nozokomiyal menenjit grupları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek CRP değerlerine sahiptir (p<0,05) Tablo 23’de görülmektedir.

Tablo 23. Vaka ve Kontrollerde CRP ve Platelet Düzeyleri

	TKM (n=37)		TKM/K		NKM (n=39)		NKM/K		Kontrol (n=80)	
	n	%	OR (%95 GA)	P	n	%	OR (%95 GA)	p	n	%
CRP Düzeyi(mg/dl)										
Yüksek (≥ 8)	29	85,3	3,7 (1,2-11,6)	0,020	38	97,4	24,3 (3,0-195,1)	<0,001	25	61,0
Normal	5	14,7			1	2,6			16	39,0
Platelet Düzeyi($10^3/\mu\text{l}$)										
Düşük (<150)	5	13,5	1,2 (0,4-4,0)	0,764*	4	10,3	0,9 (0,3-3,1)	1,000*	9	11,3
Normal	32	86,5			35	89,7			71	88,8

CRP Düzeyi: Toplum kökenli menenjitte 34, Kontrollerde ise 41 kişide bakılmıştır. *Fischer kesin ki kare testi

Menenjit hastalarının bakteriyel/viral ayırıcı tanısında 4 farklı yöntem kullanıldı. Bunlardan ilkinde etkenin dokümanite edilebildiği BOS kültürü ve/veya BOS PCR sonucunda bakteriyel kanıt olanlar bakteriyel menenjit, kültür sonucunda üreme olmayan viral PCR sonucunda viral kanıt olanlar viral menenjit olarak ayrıldı. Bu değerlendirmeye göre 26 hastada bakteriyel menenjit, 7 hastada viral menenjit olduğuna dair kanıt saptandı.

Viral menenjit hastalarında tanıdan uzaklaşma adına klasik triadın yokluğu anlamlı görülmektedir

Tablo 24. Etkenin Dökümanite Edilebildiği Menenjitlerde Klasik Triad (Ateş, Bilinç Değişikliği, Ense sertliği)

Ateş+Bilinç Değişikliği+Ense Sertliği	BM (n=26)		VM (n=7)		OR (%95 GA)	p
	n	%	n	%		
Klasik Bulgular						
Var	5	19,2	1	14,3	1,4 (0,1-14,7)	1,000*
Yok	21	80,8	6	85,7		

*Fischer Kesin Ki kare testi

Tablo 25. Etkenin Dökümanite Edilebildiği Menenjit Vakalarının Laboratuvar Bulguları

	Bakteriyel Menenjit (n=26) (Kültür +, PCR +)		Viral Menenjit (n=7) (Kültür-, PCR +)		p*
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	
Hematolojik Bulgular					
WBC(10³/µl)	15±9,6	11,9 (5,6-56,4)	12,7±3,5	11,4 (8,1-19,1)	0,983
Nötrofil (%)	74,1±17,9	84,4 (52,0-94,0)	73,2±13,2	78,0 (50,0-88,0)	0,060
CRP(mg/L)	117,1±127,0	121,0 (5,6-342,0)	33,9±39,0	19,2 (8,4-111,0)	0,012
Hgb(g/dl)	12,8±2,3	11,7 (8,2-15,9)	13,3±1,7	13,5 (10,6-15,2)	0,034
Htc (%)	38,0±7,0	33,5 (24,4-47,9)	38,9±4,8	40,3 (30,2-43,7)	0,067
Platelet(10³/µl)	249±94	229(70-490)	279±115	263 (168-523)	0,308
Üre(mg/dl)	46,1±33,1	31,5 (12,0-80,0)	43,4±32,2	30,0 (16,0-111,0)	0,747
Kreatinin(mg/dl)	1,2±0,7	0,8 (0,5-1,6)	1,6±2,1	0,8 (0,7-6,2)	0,747
AST(U/L)	44,9±54,7	24,5 (11,0-290,0)	24,6±11,3	22,0 (13,0-42,0)	0,424
ALT(U/L)	46,3±70,9	27,0 (9,0-287,0)	21,1±13,5	20,0 (10,0-50,0)	0,288
Sedim(mm/saat)	46,7±36,1	25,5 (4,0-100,0)	31,8±14,9	35,0 (10,0-47,0)	0,744

*Mann Whitney U testi

Tablo 26. Etkenin Dökümanite Edilebildiği Menenjit Vakalarının BOS Bulguları

	Bakteriyel Menenjit (n=26) (Kültür +, PCR +)		Viral Menenjit (n=7) (Kültür-, PCR +)		p*
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	
BOS Bulguları					
Lökosit(/mm3)	993±1303	400 (0-4200)	376±542	280 (0-1545)	0,167
Eritrosit(/mm3)	26206±81460	55 (0-409600)	249±515	0 (0-1375)	0,067
Glikoz(mg/dl)	53,2±43,7	56 (0-170)	80,3±34,8	74 (40-140)	0,148
Protein(mg/dl)	526,2±683,2	189,0 (29,0-3072,0)	170,1±125,2	119,0 (47,0-414,0)	0,175
BOS Glikoz/EZKG	0,34±0,25	0,39 (0,00-0,72)	0,58±0,12	0,60 (0,00-0,73)	0,015
IL-8, IL-12, İL-13, IFNγ ve Laktat Düzeyleri					
İnterlökin 8 (ng/L)	87,9±17,2	85,0 (60,7-120,9)	76,6±13,8	73,0 (61,0-97,3)	0,099
İnterlökin 12 (ng/L)	13,1±5,9	13,5 (2,9-34,0)	13,6±4,9	15,7 (3,3-17,0)	0,268
İnterlökin 13 (ng/L)	47,6±28,3	44,4 (16,4-117,4)	51,9±13,6	52,6 (31,3-75,5)	0,308
İnterferon γ (ng/L)	63,3±36,0	57,4 (1,1-179,9)	73,0±102,3	43,5 (2,9-302,2)	0,099
Laktat (mmol/L)	9,5±9,1	5,2 (1,0-32,6)	3,2±1,5	3,6 (1,3-5,4)	0,048

*Mann Whitney U testi

İncelenen parametrelere göre BOS laktat düzeyi bu ayrımı desteklemekteydi. BOS bulguları, sitokin ve laktat düzeyleri tablo 26’da görülmektedir.

Alan Tunkel tarafından oluşturulan tabloda yer alan BOS hücre sayımı ve biyokimyasal özelliklerine göre 40 bakteriyel menenjit ve 13 viral menenjit tanısı konulmuştur(4). Buna tabloya göre bakteriyel menenjit hastalarında BOS lökosit sayısı 100-10000 /mm³, BOS glikoz <40 mg/dL, BOS protein 100-500 mg/dL iken viral menenjit hastalarında BOS lökosit sayısı 50-1000 /mm³, BOS glikoz >45 mg/dL, BOS protein <200 mg/dL'dir. Sözü geçen tablo BOS özelliklerine göre yapıldığı için bu parametrelerde ve IFN- γ düzeyinin viral menenjitte azaldığı istatistiksel olarak anlamlı olduğu tablo 27'de grülmektedir. (p<0.05)

Tablo 27. Tunkel Tanımlamasına Göre Menenjit Vakalarının Bulguları

	Bakteriyel Menenjit (n=40)		Viral Menenjit (n=13)		p*
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	
Hematolojik Bulgular					
WBC(10³/µl)	15,4±11,7	11,9 (5,1-56,4)	13,7±4,8	11,7 (8,1-26,6)	0,620
Nötrofil (%)	78,1±12,3	81,5 (48,7-95,0)	68,9±24,3	78,5 (10,2-91,0)	0,311
CRP(mg/L)	129,5±117,3	99,5 (2,0-446,0)	66,3±68,1	41,3 (8,4-217,0)	0,114
Hgb(g/dl)	11,8±2,4	11,7 (7,4-16,6)	13,5±1,5	13,5 (10,7-16,3)	0,009
Htc (%)	35,1±7,2	34,0 (21,9-48,8)	40,2±4,5	41,1 (31,2-49,5)	0,017
Platelet(10³/µl)	232±96	229 (70-490)	295±98	270 (189-523)	0,063
Üre(mg/dl)	41,4±28,9	33,5 (12,0-165,0)	44,1±32,2	34,0 (16,0-130,0)	0,983
Kreatinin(mg/dl)	1,0±0,7	0,9 (0,5-4,3)	1,0±0,6	0,9 (0,7-2,8)	0,755
AST(U/L)	44,2±56,8	21,5 (10,0-290,0)	37,9±27,0	37,0 (13,0-118,0)	0,426
ALT(U/L)	51,1±74,0	21,5 (3,0-287,0)	26,8±15,8	21,0 (10,0-65,0)	0,934
Sedim(mm/saat)	44,2±38,1	30,5 (4,0-140,0)	36,8±20,6	35,0 (6,0-75,0)	0,969
BOS Bulguları					
Lökosit(/mm3)	771,8±1101,3	312,5 (0-4200)	222,7±420,2	50,0 (0-1545)	0,008
Eritrosit(/mm3)	17354±66380	35 (0-409600)	90,8±239,1	0 (0-810)	0,006
Glikoz(mg/dl)	58,2±42,5	60,0 (0-170)	86,8±38,8	74 (40-174)	0,024
Protein(mg/dl)	386,5±581,3	146 (29-3072)	132,5±105,8	92 (42-414)	0,106
BOS Glikoz/EZKŞ	0,4±0,2	0,4 (0-0,8)	0,6±0,1	0,6 (0,4-0,7)	0,005
İL-8, İL-12, İL-13, IFNγ ve Laktat Düzeyleri					
İnterlökin 8 (ng/L)	85,2±16,0	84,2 (59,5-120,9)	77,5±14,7	73,4 (46,8-97,3)	0,193
İnterlökin 12 (ng/L)	13,4±4,9	13,6 (2,9-34,0)	14,6±2,6	15,7 (8,3-17,7)	0,148
İnterlökin 13 (ng/L)	52,7±25,3	51,4 (16,4-117,4)	54,5±15,9	52,6 (31,3-82,9)	0,605
İnterferon γ (ng/L)	53,4±34,5	50,6 (0,5-179,9)	28,8±19,8	30,1 (1,6-50,7)	0,007
Laktat (mmol/L)	8,0±8,0	4,7 (1,0-32,6)	3,7±2,0	3,6 (1,3-32,6)	0,079

*Mann Whitney U testi EZKŞ: Eş zamanlı kan şekeri

Üçüncü yöntemde ise Hoen ve arkadaşlarının tanımlamış olduğu bakteriyel/viral menenjit ayrımında kullanılabilecek formül kullanıldı(83). Bu formülde BOS lökosit sayısı, BOS proteini, kan lökosit sayısı ve kan glikozu kullanılmaktadır. Sonuç <0.1 ise viral menenjit lehine değerlendirilir. Buna göre 21 bakteriyel menenjit ve 14 viral menenjit tanımlandı. 2 hastanın BOS lökosit sayıları uç noktalarda olması nedeniyle sonuçları yanıtlanabileceği düşünülerek gruplamaya dahil edilmedi. Formül incelendiğinde BOS hücre sayımı ve biyokimyasal analizi temel aldığı ve bu parametrelerde istatistiksel farkın olduğu gözlemlendi. Ayrıca laktat düzeyinin viral menenjitte anlamlı düzeyde azaldığı tablo 28’de görülmektedir.

Tablo 28. Hoen Sınıflamasına Göre Menenjit Vakalarının Laboratuvar ve BOS Bulguları

	Bakteriyel Menenjit (n=21)		Viral Menenjit (n=14)		p*
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	
Hematolojik Bulgular					
WBC(10 ³ /µl)	17,8±11	15,1 (5,6-55,2)	10,4±4,1	9,5 (5,1-19,1)	0,006
Nötrofil (%)	78,5±18,2	83,0 (10,2-95,0)	66,7±15,4	66,5 (34,7-88,0)	0,006
CRP(mg/L)	153,2±136,8	107,0 (4,0-446,0)	41,7±52,0	15,4 (2,-159,0)	0,012
Hgb(g/dl)	12,3±2,3	12,3 (7,4-16,3)	13,5±2,2	13,3 (10,0-16,6)	0,196
Htc (%)	36,9±7,3	36,0 (21,9-49,5)	39,7±6,3	39,9 (30,0-48,8)	0,284
Platelet(10 ³ /µl)	235±97	248 (70-435)	271±88	250 (190-523)	0,467
Üre(mg/dl)	51,8±39,4	36,0 (16,0-165,0)	36,6±15,9	34,0 (16,0-80,0)	0,411
Kreatinin(mg/dl)	1,3±0,9	1, (0,6-4,3)	0,9±0,2	0,9 (0,7-1,6)	0,147
AST(U/L)	37,6±38,5	22,0 (13,0-193,0)	56,9±74,4	29,5 (10,0-290,0)	0,654
ALT(U/L)	34,5±51,9	21,0 (5,0-264,0)	65,6±93,3	27,5 (3,0-287,0)	0,486
Sedim(mm/saat)	54,6±39,0	47,0 (6,0-140,0)	31,6±24,8	23,0 (6,0-81,0)	0,074
BOS Bulguları					
Lökosit(/mm3)	942±1265	340 (40-4200)	154±286	37,5 (0-992)	0,001
Eritrosit(/mm3)	1860±8707	0 (0-41800)	953±3188	5,0 (0-12000)	0,526
Glikoz(mg/dl)	70,4±58,1	61,0 (0-174)	61,4±20,3	63,0 (1,0-87,0)	0,841
Protein(mg/dl)	397±648	173 (29-3072)	146±239	75 (43-966)	0,031
BOS Glikoz/EZKŞ	0,4±0,2	0,4 (0,0-0,7)	0,5±0,2	0,6 (0,0-0,8)	0,013
IL-8, IL-12, İL-13, IFN γ ve Laktat Düzeyleri					
İnterlökin 8 (ng/L)	77,6±14,1	73,9 (46,8-104,3)	78,2±9,9	74,6 (59,5-97,3)	0,722
İnterlökin 12 (ng/L)	14,4±2,9	14,9 (8,3-19,1)	15,8±5,6	14,6 (11,5-34,0)	0,963
İnterlökin 13 (ng/L)	64,0±23,7	58,1 (31,3-117,4)	57,6±14,2	57,7 (31,7-82,9)	0,817
İnterferon γ (ng/L)	31,2±20,9	32,8 (0,5-64,3)	40,0±19,2	45,2 (0,6-68,2)	0,231
Laktat (mmol/L)	9,2±8,9	5,2 (1,5-32,6)	2,5±1,1	2,0 (1,3-4,9)	<0,001

*Mann Whitney U testi EZKŞ: Eş zamanlı kan şekeri

Tablo 29. Bakteriyel, Viral ve Parsiyel Tedavi Edilmiş Menenjit Hastalarında Hematolojik Bulgular, BOS Bulguları ve Sitokin Düzeyleri

	Bakteriyel Menenjit (n=14)		BM/VM	BM/PT EM	Viral Menenjit (n=17)		VM/PT EM	Parsiyel Tedavi Edilmiş Menenjit (n=6)	
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	p*	p*	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	p*	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)
Hematolojik Bulgular									
WBC(10³/µl)	13,8±9,5	11,3 (5,1-40,9)	0,399	0,547	14,6±5,3	13,1 (7,0-26,6)	0,609	19,0±17,8	12,4 (9,1-55,2)
Nötrofil (%)	74,5±15,7	81,5 (48,7-94,0)	0,891	1,000	74,2±19,7	80,0 (10,2-92,0)	0,609	72,6±20,6	73,5 (34,7-95,0)
CRP(mg/L)	128,3±126,8	73,0 (2,8-342,0)	0,964	0,467	114,0±115,5	80,0 (8,4-3384,0)	0,381	100,9±172,3	31,8 (2,0-446,0)
Hgb(g/dl)	12,9±2,4	12,4 (8,8-16,6)	0,830	1,000	12,6±2,1	12,5 (7,8-16,3)	0,759	12,7±3,1	13,3 (7,4-15,8)
Htc (%)	38,3±7,2	37,0 (26,2-48,8)	0,922	1,000	37,8±6,3	37,2 (23,8-49,5)	0,658	38,0±9,4	40,1 (21,9-46,5)
Platelet(10³/µl)	220±73	225 (70-330)	0,336	0,239	266±117	263 (85-523)	0,865	268±53,5	254 (217-355)
Üre(mg/dl)	34,6±16,2	33,0 (16,0-80,0)	0,118	0,718	58,6±43,2	36,0 (16,0-165,0)	0,354	37,3±16,0	36,0 (20,0-60,0)
Kreatinin(mg/dl)	0,9±0,2	0,9 (0,6-1,6)	1,000	0,239	1,3±1,0	0,9 (0,6-4,3)	0,516	1,3±0,7	1,0 (0,7-2,6)
AST(U/L)	64,2±81,1	21,5 (15,0-290,0)	0,597	0,153	37,1±27,7	35,0 (10,0-118,0)	0,286	22,0±9,3	19,5 (13,0-39,0)
ALT(U/L)	83,4±105,6	30,0 (10,0-287,0)	0,109	0,179	23,2±12,9	21,0 (3,0-53,0)	0,759	25,2±22,0	18,0 (5,0-65,0)
Sedim(mm/saat)	38,1±28,7	26,0 (8,0-95,0)	0,259	0,961	55,4±37,6	47,0 (6,0-140,0)	0,205	40,8±45,2	29,0 (6,0-130,0)
PCT(ng/ml)	8,8±6,2	8,8 (4,4-13,2)	1,000	-	8,6±11,4	8,6 (0,5-16,6)	-	-	-
BOS Bulguları									
Lökosit	1134±1625	255 (0-4200)	0,879	0,892	388±513	280 (0-1550)	0,759	290,0±225,6	280,0 (40,0-550,0)
Eritrosit	3010,4±11164,5	5,0 (0,0-41800)	0,799	0,904	102,1±212,1	0,0 (0,0-810,0)	0,919	2040,0±4880,3	0,0 (0,0-12000,0)
Glikoz	47,7±48,7	51,5 (0-170)	0,084	0,274	80,7±46,5	69,0 (9,0-174,0)	0,919	73,2±35,2	65,0 (35,0-140,0)
Protein	555,8±817,4	148,5 (29,0-3072,0)	0,493	0,397	162,9±149,6	119,0 (45,0-619,0)	0,392	104,3±51,4	109,0 (42,0-162,0)
BOS Glikoz/EZKŞ	0,32±0,28	0,34 (0,00-0,72)	0,118	0,179	0,48±0,17	0,52 (0,08-0,70)	1,000	0,50±0,18	0,49 (0,26-0,75)
İL-8, İL-12, İL-13, IFNγ ve Laktat Düzeyleri									
İnterlökin 8 (ng/L)	75,0±10,3	72,2 (59,5-94,8)	0,356	0,312	78,9±15,1	73,9 (46,8-104,3)	0,919	81,6±9,7	84,2 (69,1-93,7)
İnterlökin 12 (ng/L)	15,9±5,8	14,3 (10,6-34,0)	0,830	0,312	14,8±2,6	15,7 (8,3-17,7)	0,177	13,2±2,6	13,1 (9,6-17,1)
İnterlökin 13 (ng/L)	67,8±25,4	58,5 (36,0-117,4)	0,138	0,444	53,3±13,4	52,6 (31,3-82,9)	0,062	70,4±19,7	66,9 (49,7-105,4)
İnterferon γ (ng/L)	40,2±19,0	44,9 (0,6-64,3)	0,161	0,968	29,9±19,1	32,8 (0,5-50,7)	0,431	34,5±27,6	39,5 (0,8-68,2)
Laktat (mmol/L)	9,5±11,3	2,6 (1,8-32,6)	0,681	0,841	5,5±4,2	4,0 (1,3-17,9)	0,286	3,2±1,4	3,4 (1,5-5,2)

*Mann Whitney U testi EZKŞ: Eş zamanlı kan şekeri PCT: Prokalsitonin

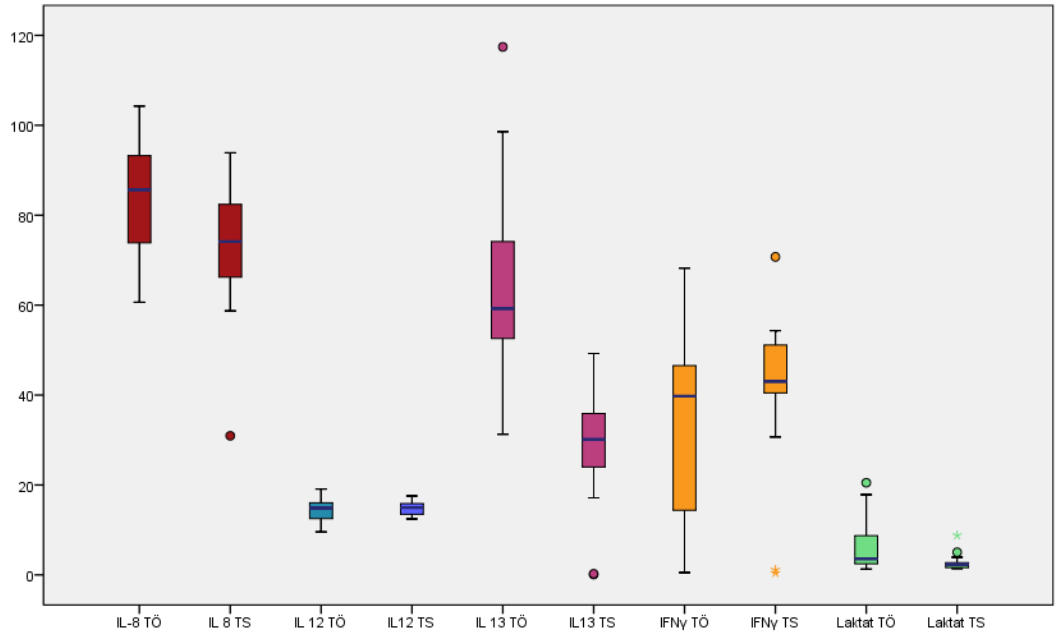
BOS kültür ve/veya BOS PCR sonucunda bakteriyel kanıt olanlar bakteriyel menenjit, viral kanıt olanlar viral menenjit, kültür ve/veya PCR sonucunda pozitif sonuç olmayan ve son 48-72 saat içinde antibiyotik tedavi alan hastalar parsiyel tedavi edilmiş menenjit olarak adlandırıldı. Hematolojik ve BOS bulguları tablo 29’da görülmektedir.

Tablo 30. Toplum Kökenli Menenjitlerde Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Hematolojik Bulgular ve BOS Bulguları

	Tedavi Öncesi		n	Tedavi Sonrası		n	p*
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)		Ort±SS	Ortanca (Min-Max)		
Hematolojik Bulgular							
WBC(10 ³ /µl)	15,6±11,3	13,1 (5,1-55,2)	37	8,4±3,4	8,4 (4,5-21,7)	33	<0,001
Nötrofil (%)	80,4±11,5	80,0 (10,2-95,0)	37	65,1±11,7	66,6 (39,0-93,9)	33	0,001
CRP(mg/L)	127,8±95,8	72,1 (2,0-446,0)	34	26,1±36,1	10,3 (1,3-147,0)	30	<0,001
Hgb(g/dl)	11,5±2,0	12,5 (7,4-16,6)	37	12,2±1,8	12,3 (8,8-17,0)	33	0,061
Htc (%)	34,1±6,0	37,8 (21,9-49,5)	37	36,3±5,0	36,8 (25,8-48,0)	33	0,065
Platelet(10 ³ /µl)	232±102	248 (70-523)	37	273±113	234 (95-571)	37	0,411
Üre(mg/dl)	33,7±16,9	35,0 (16,0-165,0)	37	65,1±11,7	66,6 (39,0-93,9)	33	0,071
Kreatinin(mg/dl)	0,8±0,3	0,9 (0,6-4,3)	37	1,0±0,8	0,8 (0,6-4,2)	33	0,012
AST(U/L)	53,4±67,7	22,0 (10,0-290,0)	37	32,7±31,5	19,0 (12,0-160,0)	33	0,041
ALT(U/L)	65,0±87,9	21,0 (3,0-287,0)	37	50,2±56,5	29,0 (6,0-259,0)	33	0,081
Sedim(mm/saat)	32,8±26,5	39,0 (6,0-140,0)	32	33,5±26,5	23,0 (4,0-100,0)	29	0,015
BOS Bulguları							
Lökosit(/mm ³)	626,9±1060,7	280 (0-4200)	35	107,1±167,8	30 (0-600)	19	0,001
Eritrosit(/mm ³)	1516,8±7085,0	0 (0-41800)	37	483,7±1786,6	0 (0-7770)	19	0,068
Glikoz(mg/dl)	67,0±47,2	63 (0-174)	37	74,1±51,5	58 (33,0-258,0)	19	0,936
Protein(mg/dl)	302,1±540,6	119 (29-3072)	37	114,3±141,1	89,0 (34,0-680,0)	19	0,018
BOS Glikoz/EZKŞ	0,42±0,23	0,47 (0,00-0,75)	37	0,5±0,1	0,5 (0,3-0,8)		0,018
IL-8, IL-12, İL-13, IFNγ ve Laktat Düzeyleri							
İnterlökin 8 (ng/L)	77,9±12,6	73,9 (46,8-104,3)	37	72,8±14,8	74,1 (31,0-93,9)	17	0,031
İnterlökin 12 (ng/L)	14,9±4,1	14,9 (8,3-34,0)	37	14,8±1,7	15,0 (12,5-17,6)	17	0,850
İnterlökin 13 (ng/L)	61,6±20,7	58,1 (31,3-117,4)	37	28,5±13,7	30,2 (0,1-49,2)	17	<0,001
İnterferon γ (ng/L)	34,5±20,5	42,7 (0,5-68,2)	37	41,4±17,6	43,0 (0,4-70,7)	17	0,093
Laktat (mmol/L)	6,7±7,7	3,8 (1,3-32,6)	37	2,7±1,9	2,4 (1,4-8,8)	17	<0,001

*Bağımlı Örneklerde Wilcoxon Signed Rank Test (Wilcoxon İşaretli Sıra Testi) Bu test hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası değeri elde edilebilen kişiler için yapılmıştır. EZKŞ: Eş zamanlı kan şekeri

Toplum kökenli menenjit grubunda yer alan 17 hastanın tedavi sonu BOS örneklerinde de sitokin ve laktat düzeyleri çalışıldı. Ayrıca hematolojik ve diğer BOS bulguları yönünden de karşılaştırıldı. BOS bulgularında beklenildiği gibi lökosit sayısında ve protein düzeyinde azalma, BOS glikoz/eş zamanlı kan şekeri oranında artma gözlemlendi. Sitokinler arasından IL-8, IL-13 ve laktat seviyelerinde azalma tablo 30’da görülmektedir. (p<0,05)



Şekil 7. Sitokinlerin Tedavi Öncesi ve Sonrası Düzeyleri

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği(IDSA) tarafından oluşturulan menenjit kılavuzuna göre BOS glikoz/eş zamanlı kan şekeri oranı $\leq 0,4$ olduğunda bakteriyel menenjit lehine değerlendirilmesi gerekmektedir(78). Çalışmamızda bulunan hastaların BOS glikoz/eş zamanlı kan şekeri oranları tabloda görülmektedir.

Tablo 31. Menenjit Hastalarında BOS Glikoz/Eş Zamanlı Kan Şekeri

BOS Glikoz/EZKŞ	Bakteriyel Menenjit (n=39)		Viral Menenjit (n=13)		p	OR (%95 GA)
	n	%	n	%		
$\leq 0,4$	19	48,7	1	7,7	0,008	11,4 (1,4-96,4)
$> 0,4$	20	51,3	12	92,3		

*Mid-P Exact EZKŞ: Eş zamanlı kan şekeri

Olguların sağkalım ve fatalite hızlarına bakıldığında NKM ve bakteriyel menenjit olan hastalarda fatalite hızlarının daha yüksek olduğu görülmektedir.

Tablo 32. Menenjit Vakalarının Fatalite ve Sağkalım Hızları (%)

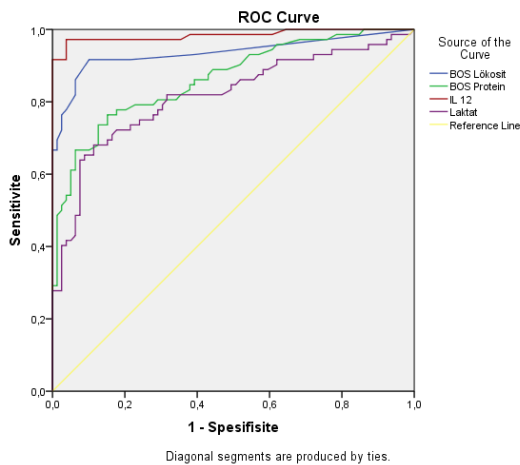
Tedavi Sonucu	n	Ex		Sağlam		p	RR (%95 GA)
		n	Fatalite Hızı %	n	Sağkalım Hızı %		
Menenjitler	76	18	23,7	58	76,3	-	-
NKM	39	14	35,9	25	64,1	0,010	1,4 (1,1-1,8)
TKM	37	4	10,8	33	89,2		
Etken Dökümante Edilebildiği Menenjit							
Bakteriyel Menenjit	26	10	38,5	16	61,5	0,142*	1,6 (1,2-2,2)
Viral Menenjit	6	-	-	6	100,0		
Alan Tunkel Tablosuna Göre Menenjit							
Bakteriyel Menenjit	40	10	25,0	30	75,0	0,257*	3,3 (0,5-23,0)
Viral Menenjit	13	1	7,7	12	92,3		
Hoen Formülüne Göre Menenjit							
Bakteriyel Menenjit	23	3	13,0	20	87,0	1,000*	1,8 (0,2-15,9)
Viral Menenjit	14	1	7,1	13	92,9		
Bakteriyel/Viral/Parsiyel							
Bakteriyel Menenjit	14	3	21,4	11	78,6	0,388	2,8 (0,2-47,9)
Viral Menenjit	17	1	5,9	16	94,1		0,77 (0,03-20,16)
Parsiyel Tedavi Edilmiş Menenjit.	6	-	-	6	100,0		

NKM: Nozokomiyal kökenli menenjit TKM: Toplum kökenli menenjit

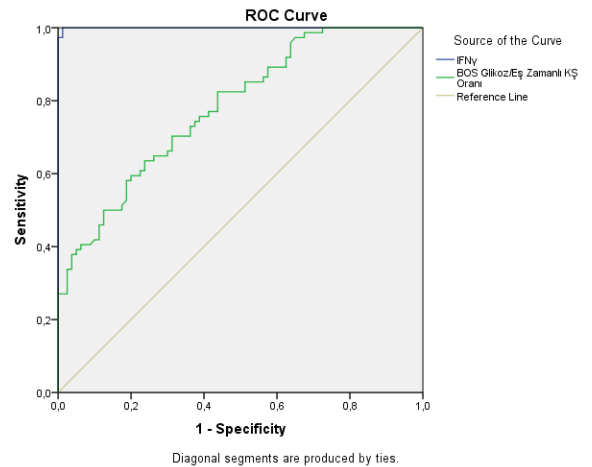
Tablo 33. Menenjit Hasta Grubunun Değişkenlere Göre ROC Analiz Sonuçları

	Kesim Noktası	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	EAKA (AUROC)* (%95 GA)	p
Menenjit/Kontrol					
IL12	≥3,3	97,4	73,8	98,5 (96,6-100,0)	<0,001
IFN γ	≤200	100,0	99,9	100,0 (100,0-100,0)	<0,001
Laktat	≥2,3	82,9	68,4	82,3 (75,5-89,1)	<0,001
BOS Lökosit	≥12	91,7	94,0	93,5 (89,1-98,0)	<0,001
BOS Protein	≥62	80,6	68,7	86,5 (80,7-92,3)	<0,001
BOS Glikoz/EZKŞ	≤0,57	81,1	56,2	78,0 (71,0-85,1)	<0,001

*EAKA (AUROC): Eğri Altında Kalan Alan EZKŞ: Eş zamanlı kan şekeri



Şekil 8. Tablo 33'deki BOS lökosit, BOS protein, IL-12, laktat için ROC analiz eğrisi

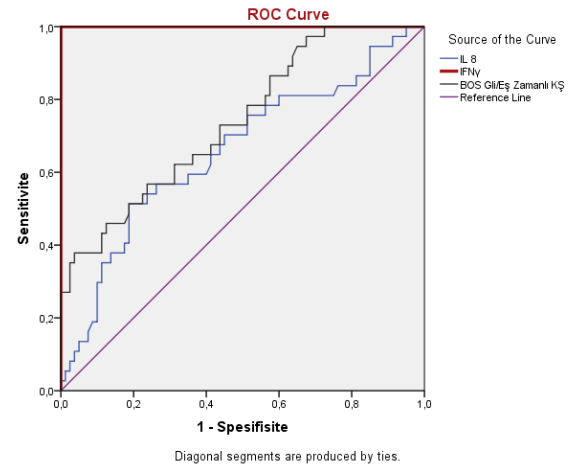
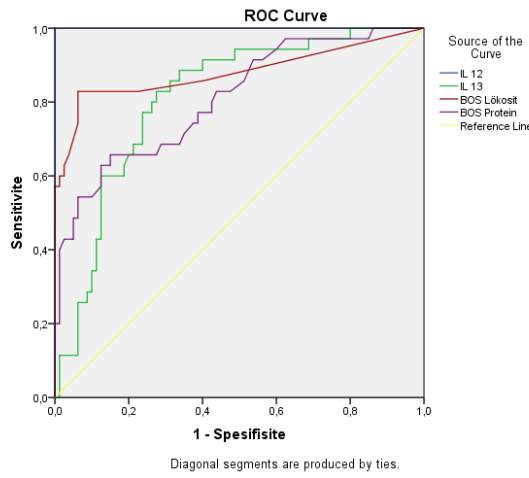


Şekil 9. Tablo 33'deki BOS glikoz/EZKŞ ve IFN γ için ROC analiz eğrisi

Tablo 34. Toplum Kökenli Menenjit Hasta Grubunun Değişkenlere Göre ROC Analiz Sonuçları

	Kesim Noktası	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	EAKA (AUROC)* (%95 GA)	p
TKM/Kontrol					
IL8	≤85,1	64,9	57,5	65,7 (54,7-76,7)	0,006
IL12	≥6,4	100,0	100,0	100,0 (100,0-100,0)	<0,001
IL 13	≥46,8	81,1	93,0	80,9 (72,6-89,2)	<0,001
IFN γ	≤131,7	100,0	100,0	100,0 (100,0-100,0)	<0,001
Laktat	≥2,4	70,3	72,2	77,6 (68,0-87,2)	<0,001
BOS Lökosit	≥2,5	85,7	60,8	88,0 (79,5-96,5)	<0,001
BOS Protein	≥49,5	80,0	57,0	80,8 (71,9-89,6)	<0,001
BOS Glikoz/EZKŞ	≤0,6	78,4	47,5	74,0 (64,5-83,6)	<0,001

*EAKA (AUROC): Eğri Altında Kalan Alan EZKŞ: Eş zamanlı kan şekeri



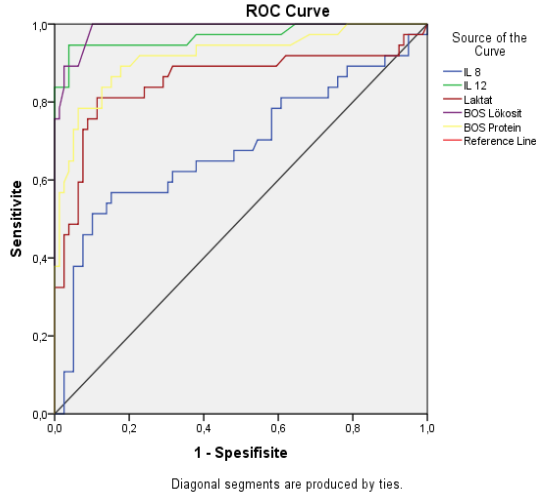
Şekil 10. Tablo 34'deki BOS lökosit, protein, IL-12 ve IL-13 için ROC analiz eğrisi

Şekil 11. Tablo 34'deki BOS BOS glikoz/EZKŞ, IL-8, IFN γ için ROC analiz eğrisi

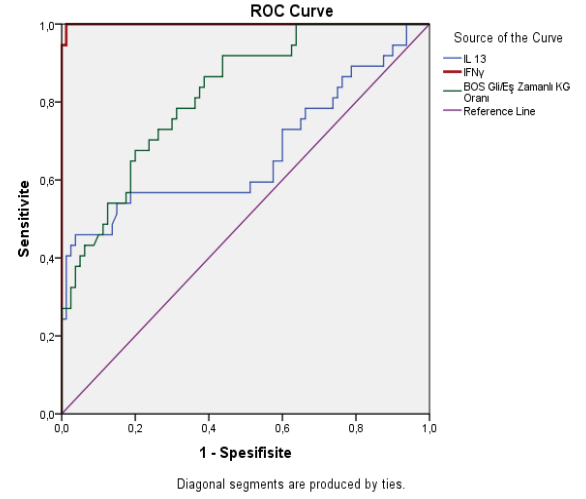
Tablo 35. Nozokomiyal Kökenli Menenjit Hasta Grubunun Değişkenlere Göre ROC Analiz Sonuçları

	Kesim Noktası	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	EAKA (AUROC)* (%95 GA)	p
NKM/Kontrol					
IL8	≥85,8	67,6	46,8	68,2 (56,7-79,7)	0,002
IL12	≥3,2	94,6	64,6	96,9 (93,1-100,0)	<0,001
IL 13	≤42,3	67,6	40,0	67,0 (55,0-79,0)	0,003
IFN γ	≤200	100,0	99,9	99,9 (99,7-100,0)	<0,001
Laktat	≥2,4	83,8	70,9	85,4 (76,3-94,4)	<0,001
BOS Lökosit	≥12,5	100,0	98,6	98,8 (97,6-100,0)	<0,001
BOS Protein	≥70	89,2	99,8	91,7 (85,7-97,7)	<0,001
BOS Glikoz/EZKŞ	≤0,54	78,4	63,7	82,0 (74,3-89,8)	<0,001

*EAKA (AUROC): Eğri Altında Kalan Alan



Şekil 12. Tablo 35'deki BOS lökosit, BOS protein IL-8, IL-12 ve laktat için ROC analiz eğrisi

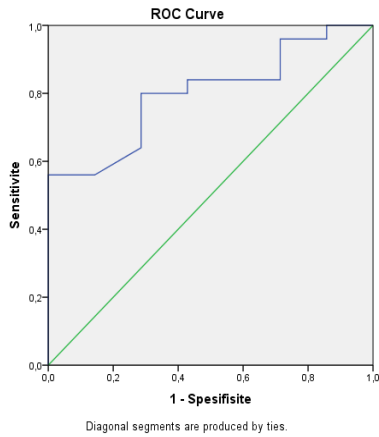


Şekil 13. Tablo 35'deki BOS glikoz/EZKŞ, IL-13 ve IFN-γ için ROC analiz eğrisi

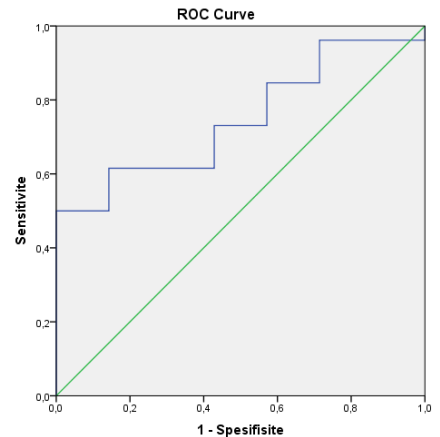
Tablo 36. Etkenin Dökümante Edilebildiği Bakteriyel Menenjit/Viral Menenjit Hastaların Değişkenlere Göre ROC Analiz Sonuçları

	Kesim Noktası	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	EAKA (AUROC)* (%95 GA)	p
Etkenin Dökümante edilebildiği BM/VM					
Laktat	$\geq 3,5$	76,9	42,9	74,7 (57,2-92,3)	0,048
BOS Glikoz/EZKŞ	$\leq 0,55$	80	71	80,0 (63,9-96,1)	0,044

*EAKA (AUROC): Eğri Altında Kalan Alan



Şekil 14. Tablo 36'daki BOS glikoz/EZKŞ için ROC analiz eğrisi

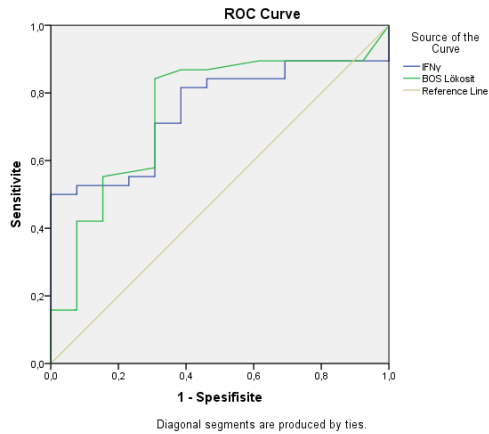


Şekil 15. Tablo 36'daki laktat için ROC analiz eğrisi

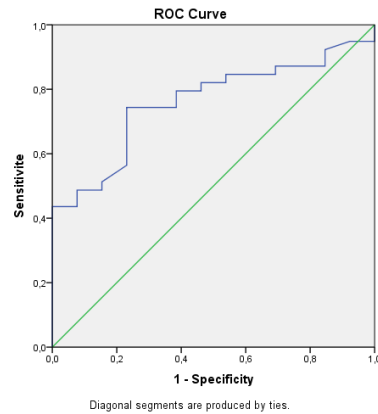
Tablo 37. Tunkel Tarafından Tanımlanan Kriterlere Göre Bakteriye Menenjit/Viral Menenjit Hastalarının Değişkenlere Göre ROC Analizi

	Kesim Noktası	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	EAKA (AUROC)* (%95 GA)	p
Tunkel tarafından tanımlanan BM/VM					
IFN γ	$\geq 36,3$	81,6	61,5	74,9 (61,4-88,4)	0,008
BOS Lökosit	≥ 85	84,2	69,2	74,8 (59,2-90,4)	0,008
BOS Gli./EZKG	$\leq 0,56$	82,1	53,8	76,0 (62,8-89,3)	0,005

*EAKA (AUROC): Eğri Altında Kalan Alan

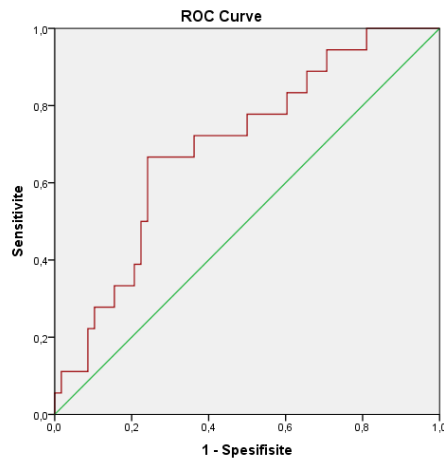


Şekil 16. Tablo 37'deki BOS lökosit ve IFN- γ için ROC analiz eğrisi



Şekil 17. Tablo 37'deki BOS glikoz/EZKŞ için ROC analiz eğrisi

Menenjit hasta grubunda laktat için ex/sağlam hastalarda eşik değeri $\geq 4,8$ mmol/L olduğunda %72,2 duyarlılık %63,8 özgüllük (%95 güven aralığı=56,3-83,0) elde edilmiştir.



Şekil 18. Menenjit hasta grubunda BOS laktat için ROC analiz eğrisi

5.TARTIŞMA

Bakteriyel menenjit, antibiyotik alanındaki ilerlemelere rağmen önemli mortalite ve morbidite ile karakterize bir hastalıktır. Morbidite ve mortalitesi geçmişe göre önemli derecede düşüktür. Bununla birlikte, halen mortalite oranı %5 ila%10 arasında, kalıcı nörolojik defisit oranı ise %5 ila%40 arasında değişmektedir(107-109). Bu nedenle, bakteriyel menenjit ile kendini sınırlayan bir enfeksiyon olan viral menenjit ayrımı, uygun tedaviyi verebilmek için önemlidir.

Cerrahi, eksternal ventriküler drenaj kateteri takılması ve BOS sızıntısı sonrası yeni başlangıçlı ateş ve/veya bilinç değişikliği olan hastalarda SSS enfeksiyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Bu durumda bilinç değişiklikleri de hastanın altta yatan hastalığı veya sedasyon alması nedeni ile net değerlendirilemeyebilir. Meninkste kan ürünleri bulunması ateş konfüzyon ve meninks irritasyon bulgularına neden olabilir. Bazı hastalarda önceden antibiyotik kullanımı olduğundan kültür negatifliği menenjiti ekarte etmek için yeterli olmayabilir(110). Beyin cerrahisi sonrası menenjitlerde tanı zor olduğundan şüpheli hastalar geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik almaktadırlar. Gereksiz durumlarda antibiyotik kullanılması dirençli bakterilerin seçilmesine, mortalitenin ve maliyetin artmasına neden olabilir(110-112).

Beyin omurilik sıvısında polimorfonükleer lökositöz, azalmış glukoz konsantrasyonu ve BOS glikoz/eş zamanlı kan şekeri oranının azalması ve BOS'ta artmış protein konsantrasyonu bakteriyel menenjitin karakteristik özelliklerindendir. Fakat bazen bakteriyel menenjit, monositlerin baskınlığı veya glikozun 40 mg/dl'nin üzerinde olması gibi atipik BOS bulguları ile ortaya çıkar(22). Bakteriyel menenjit için BOS kültürü en güvenilir test olmasına rağmen, üreme için birkaç gün gereklidir. BOS'un karakteristik özellikleri göstermemesi, bakteriyel menenjitin tedavisinde geciktirilmesine veya viral menenjitin gereksiz antibiyotik tedavisi almasına neden olabilir.

Menenjitin klasik semptomları arasında olan ateş pek çok vaka serisinde %90'nın üzerinde görülmüştür(113).Çalışmamızda hastaların %59.2 sinde başvurusunda ateş vardır. Hollanda'da yapılan toplum kökenli menenjit hastaların kohort çalışmasında ateş %74, McMillan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %78

oranında yer almıştır(114, 115)Bizim çalışmamız da yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermiştir.

Çalışmaya katılan menenjit hastalarına klasik bulguların üçünün birarada bulunması (ateş+ ense sertliği+ bilinç değişikliği) yönünden bakıldığında toplum kökenli menenjitte %16,2, nozokomiyal kökenli menenjitte %12,8 olarak bulunmuştur. Hussein ve arkadaşları %66, Van de Beek ve arkadaşları %44, Weisfelt ve arkadaşları ise %59 oranında saptamıştır(115-117).Vaka sayısının az olması, hastaların ileri yaş olup ense sertliğinin doğru değerlendirilememesi ile çalışmamızdaki oranın literatür bilgisine göre düşük çıktığını düşünmekteyiz. Klasik bulguların üçünü birden aramak vak'a atlanmasına neden olabilir.

Baş ağrısı menenjit hastalarında %42,1 oranında olup TKM hasta grubundaki hastalarda NKM hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Van de Beek ve arkadaşlarının 696 akut bakteriyel menenjitli olguda yaptığı çalışmada klasik bulgulara (ateş, ense sertliği, bilinç değişikliği) baş ağrısı da eklendiğinde ve bu dört bulgudan en az ikisinin bulunma durumu araştırıldığında olguların %95'inde var olduğu bulunmuştur. Bu dört bulgunun hiçbirisi olmadan menenjit olma durumu %1 iken, bu bulgulardan sadece birisi varlığında menenjit olma oranı sadece %4 bulunmuştur. Bu durum ateş, baş ağrısı, bilinç değişikliği ve ense sertliği bulgularının hiçbirinin bulunmaması durumunda menenjit ihtimalinin kuvvetle dışlanabileceğini düşündürmektedir. Yine başvuru şikayetleri arasında sık olarak yer alan bulantı-kusma çalışmamıza katılan hastaların %47,4 oranında görülürken TKM hasta grubunda %59,5 NKM hasta grubunda ise %35,9 saptanmıştır. Bu oranı Hussein ve arkadaşlarının akut bakteriyel menenjit hastalarında yaptığı çalışmada %55, Van de Beek ve arkadaşları %74, Proulx ve arkadaşları ise %63 bulmuştur(115, 116, 118). Bulantı kusma şikayetinin TKM hasta grubunda NKM hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanması baş ağrısı gibi daha kolay sorgulanabildiği ve tarif edilebildiğini göstermiştir.

Başvuru anında nöbet geçirme öyküsü sorgulandığında 9 hastada olduğu ve bunlardan 4 tanesinin toplum kökenli menenjit hasta grubunda olduğu görüldü. Fokal nörolojik belirtiler yönünden bakıldığında ise yalnızca 4 hasta bu şikayetle başvurmuştu.

Menenjit grubundaki hastalarda bilincin kapalı olması %21,1, bilincin konfü olması %46 ve toplamda %67,1 oranında bilinç değişikliği olduğu görülmektedir. Kontrol grubunda %42,5 oranında bilinç değişikliği gözlenirken sadece %6,2 oranında bilincin kapalı olduğu görülmüştür. Demiroğlu ve arkadaşlarının toplum kökenli menenjitler değerlendirmesinde %51,7 bilinci konfü, %31 bilinci kapalı olan hasta saptanmıştır(119). Ayrıca TKM ve NKM hasta gruplarını kıyasladığımızda bilinç muayenesi kapalı olarak değerlendirilen hastalar NKM hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Nozokomiyal kökenli menenjit hastalarının cerrahi sonrası süreçte yoğun bakımda takip edildiği düşünülerek mevcut hastalıkları ile ilişkilendirilmedi.

Meningeal irritasyon bulguları yalnızca 5 hastada saptanırken ense sertliği %34,2 oranında saptanmıştır. Demiroğlu ve arkadaşlarının çalışmasında Kernig-Brudzinski bulguları 9 hastada saptanmış olup ense sertliği %79.3 oranında pozitif bulunmuştur(119). Berkley ve arkadaşları bakteriyel menenjitli hastaların %50-90'ında ense sertliği olduğunu bildirmiştir(120). Thomas ve arkadaşları ense sertliğinin zayıf tanı değerinin, Kernig veya Brudzinski işaretlerinin varlığı ile geliştirilmediğini, çünkü bunların hiçbirinin% 10'dan daha fazla bir duyarlılığı olmadığını da kanıtlamıştır(71). Ense sertliği yönünden TKM ve NKM hasta gruplarında fark görülmemiştir.

Hastaların %50'sinde başvuru öncesi antibiyotik kullanımı olduğu görüldü. Bu oran TKM ve NKM hasta gruplarında benzerdi. Çalışmalara baktığımızda başvuru öncesi antibiyotik kullanımının %10 civarında olduğunu görmekteyiz(115, 121). Antibiyotiklerin reçetesiz alınamadığı göz önüne alınırsa bu oranın çalışmamızda yüksek çıkmasında hekimlerin de payı olduğu düşünülmektedir. Antibiyotik kullanımına ikincil olarak alınan BOS kültüründe üreme olmamaktadır. Bu durum şüphelendiğimiz enfeksiyonun tanısına ulaşmamızı güçleştirmektedir. Ülkemizde yürütülen akılcı antibiyotik kullanımı programının önemi bir kez daha görülmüştür. Halkın bilinçlenmesi yanında hekimlerin de antibiyotik kullanımı farkındalığının artması ile yatarak tedavi maliyetlerinde azalma ve daha da önemlisi morbidite oranlarında azalma olacağı düşünülmektedir.

Yoğun bakım gereksinimi açısından baktığımızda NKM hasta grubunda oranların daha yüksek olduğu görülmektedir. Cerrahi geçiren hastaların postoperatif takiplerinin yoğun bakım şartlarında yapılması gerekliliğinin bu durumun ortaya çıkmasında etken olduğunu düşünmekteyiz.

2016 yılında tanımlanan sepsis kılavuzunda Sepsis-Related Organ Failure Assessment (SOFA, Sepsis ilişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) skorlamasına göre hipotansiyon ≤ 100 mmHg, Glasgow koma skalası ≤ 13 , takipne ≥ 22 /dk kriterlerinden oluşan hızlı SOFA (Quick-Sepsis Related Organ Failure Assessment-qSOFA) skorunun primer sonlanım noktalarını öngörmede diğer skorlardan daha başarılı olduğu ve kolay uygulanabilirliği belirtilmiştir. Acil servise başvuran hastalarda kriterlerin her biri 1 puan değerlendirilmiştir. qSOFA skoru 2 veya üzeri olduğunda sepsisin ön planda düşünülmesi önerilmektedir(122). Buna göre menenjit hasta grubunda GKS ≤ 13 olanların oranı %51,3 iken TKM hasta grubunda %40,5, NKM hasta grubunda %61,5 saptanmıştır. Bjilmsa ve arkadaşlarının 1412 hasta üzerinde yaptığı çalışmada GKS ≤ 13 olan hastaların oranı %71 bulunmuştur.(121). Vakaların en az yarısında bu skorların saptanması menenjit tanısının hızlı konulup sepsise gidişin önlenmesi konusunun önemini göstermektedir.

Çalışmamızda kan beyaz küre sayısı ve nötrofil yüzdesi menenjit hasta grubunda belirgin yüksekken, TKM ve NKM hasta grupları arasında fark gözlenmedi. Ayrıca bakteriyel menenjit ve viral menenjit ayırıcı tanısı yapılan hasta gruplarında sadece Hoen sınıflamasına göre BM hasta grubunda bu iki değer için VM ile anlamlı istatistiksel fark gözlemlendi. Bakteriyel menenjit hasta grubunun beyaz küre ortalaması $17,8 \times 10^3/\mu\text{l}$, viral menenjit hasta grubunda $10,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ idi. Demiroğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kan beyaz küre sayısı akut bakteriyel menenjit için ortalama $19,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ iken viral menenjitte $10,3 \times 10^3/\mu\text{l}$, Ostergaard ve arkadaşlarının 52 hasta ile yaptığı çalışmada etyolojisi bilinen septik menenjit hastalarının beyaz küre ortalaması $23,2 \times 10^3/\text{l}$, aseptik menenjit ortalaması $8,3 \times 10^3/\text{l}$ çıkmıştır. Perdomo-Celis ve arkadaşlarının bakteriyel menenjit hastalarında hastalık ciddiyeti ve uzun dönem sekel oranına lokal ve sistemik sitokin düzeylerinin etkisini araştıran çalışmasında sepsis tanısı olan bakteriyel menenjitli hastalarda beyaz küre ortalaması $11200/\text{mm}^3$, ciddi sepsis tanılı hastalarda ise $28300/\text{mm}^3$ bulunmuştur(119, 123, 124). Nötrofil yüzdesi yönünden ise çalışmamızdaki BM hastalarında ortalama %78 iken VM hastalarında %66 idi. Perdomo-Celis ve arkadaşlarının çalışmasında sepsis hastalarında ortalama nötrofil yüzdesi %85, ciddi sepsis hastalarında %93 olduğu görülmektedir(124). Literatürdeki diğer çalışmalarda da görüldüğü gibi bakteriyel menenjit tanısı olan hastalarda kan beyaz küre sayısı ve nötrofil düzeyi artmaktadır.

Çalışmamızda C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerleri menenjit hasta grubunda yüksek bulunurken TKM ve NKM hasta grupları arasında fark gözlenmemiştir. Ancak yine Hoen kriterleri ve etkenin dökümanite edilebildiği vakaları BM ve VM olarak ayırdığımızda CRP’de istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülürken ESH ortalamasında görülmemiştir. Hoen kriterlerine göre BM hastalarında CRP ortalaması 153,2mg/L ESH ortalaması 54,6mm/saat, VM hastalarının CRP ortalaması 41,7mg/L, ESH ortalaması 31,6mm/saat, etkenin dökümanite edilebildiği BM hastalarında CRP ortalaması 117,1mg/L ESH ortalaması 46,7mm/saat, VM hastalarında CRP ortalaması 33,9mg/L ESH ortalaması 21,1mm/saat saptanmıştır. Ray ve arkadaşlarının gram boyaması negatif olan bakteriyel ve bakteriyel olmayan menenjit hastalarının ayırımında kullanılabilecek parametrelerin araştırıldığı çalışmada bakteriyel menenjit hastanın CRP ortalaması 162mg/L, bakteriyel olmayan menenjit hastalarının CRP ortalaması 13mg/L, Khatib ve arkadaşlarının çalışmasında ise CRP SSS enfeksiyonu olan hastalarda ortalama 15mg/L ölçülmüştür(125, 126). Bakteriyel enfeksiyonun saptanması halinde CRP değerinin arttığı çalışmalarda görülmektedir. ESH’nda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasının sebepleri arasında akut faz reaktanı olarak CRP’nin daha yaygın kullanılması olabilir.

BOS hücre sayımı sonuçlarına bakacak olursak vaka grubunun BOS lökosit ortalaması 693/mm³ hücredir. TKM hasta grubunda BOS lökosit ortalaması 627/mm³ hücre iken, NKM hasta grubunda 754/mm³ hücredir. Etkenin dökümanite edilerek yapılan BM/VM ayırımında BM hastaları BOS lökosit ortalaması 993/mm³ hücre VM hastalarında 376/mm³ hücre iken istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır. Ayırıcı tanı sonucunda VM hasta grubunda sadece 7 hastanın bulunmasının fark çıkmamasında etkili olduğunu düşünmekteyiz. Ancak kriterleri arasında BOS lökosit sayısı olan Hoen ve Tunkel tarafından tanımlanan kriterlere göre yapılan ayırıcı tanıda BOS lökosit ortalaması istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Bu değerler ele alınarak menenjit hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında BOS lökosit ortalamasının tanı koyma noktasında duyarlılığı %91,7 özgüllüğü %94, TKM ve NKM hasta gruplarını kontrol grubu ile kıyasladığımızda ise sırasıyla duyarlılık %85,7- %100, özgüllük %60,8- %98,6 bulunmuştur. Literatüre baktığımızda çalışmamızla paralel olarak Ray ve arkadaşlarının çalışmasında BM hasta grubunun BOS lökosit ortalaması 494/mm³ hücre, bakteriyel dışı menenjit hasta grubunun ortalaması 98/mm³ hücre, BOS lökosit ortalamasının duyarlılık oranı %50, özgüllük oranı %94, Alhan ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada BM BOS lökosit ortalaması $2267/\text{mm}^3$ hücre, aseptik menenjit hasta grubunda $131/\text{mm}^3$ hücre bulunmuştur(9, 126). Tavares ve arkadaşlarının beyin cerrahisi girişimi sonrası menenjit tanısı alan hastalarda yaptıkları çalışmada ise BOS'da hücre bulunmasının kesim noktası olarak $768/\text{mL}$ hücre belirlenmesi ile duyarlılık %71,4 özgüllük %90,5 saptanmıştır(127). BOS'da hücre görülmesi yüksek derecede seçici geçirgen olan kan beyin bariyerinin hasarlandığının ve inflamasyon mekanizmalarının aktifleştığının göstergesidir. Duyarlılık oranları bu kadar yüksek olan bir parametre tanı koyma noktasında göz ardı edilmemelidir.

Menenjit tanısını destekleyici bulgular arasında BOS'nın biyokimyasal analizi yer almaktadır. BOS direkt bakısına ek olarak BOS glikoz, BOS protein değerleri ve eş zamanlı kan şekeri ile BOS glikoz oranına bakılarak BM/VM ayırıcı tanısı da yapılabilmektedir. Çalışmamıza dahil edilen menenjit hastalarının BOS glikoz ortalaması $60,5\text{mg/dl}$ iken kontrol grubunda bu değer $86,4\text{mg/dl}$ idi. TKM ve NKM hasta gruplarında BOS glikoz değerlerinde anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Tunkel tarafından BOS lökosit, BOS glikozu, BOS proteini esas alınarak tanımlanan kriterlere göre yapılan BM/VM ayırıcı tanısında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. BM hasta grubunda BOS glikoz ortalaması $58,2\text{mg/dl}$, VM hasta grubunda $86,8\text{mg/dl}$ ölçüldü. Prasad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BM hasta grubunda BOS glikoz ortalaması $37,9\text{mg/dl}$, VM hasta grubunda BOS glikoz ortalaması $97,8\text{mg/dl}$, Demiroğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise BM hasta grubunda BOS glikoz ortalaması $31,1\text{mg/dl}$, VM hasta grubunda BOS glikoz ortalaması $61,6\text{mg/dl}$ ölçülmüş. Alons ve arkadaşlarının menenjit hastalarının BOS örneklerinde prokalsitonun düzeyini ölçen çalışmasında BM hasta grubunda glikoz ortalaması $1,6\text{ mmol/L}$, TKM hasta grubunda 1mmol/L , NKM hasta grubunda $2,6\text{mmol/L}$ ve VM hasta grubunda $3,5\text{mmol/L}$ tespit edilmiştir(6, 91, 119). Bu bilgiler ışığında bakteriyel etkenlerin ortamda bulunan şekeri kullanması sonucu BOS glikoz değerlerinin daha düşük olduğu görülmektedir. BM/VM hastalarının ayırıcı tanısını yaptığımız diğer yöntemlere (etkenin dökümante edilebildiği, Hoen sınıflaması, BM/VM/PTEM) göre istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmasa da BOS glikoz değerlerinin BM hastalarında daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak vaka sayısının azlığı veya ayırıcı tanıda kullanılan kriterler bu farkın çıkmamasında etkili olabilir.

Menenjit hastalarında bakteriyel/viral ayırıcı tanısını sağlamada BOS glikozu kadar BOS glikoz/eş zamanlı kan şekeri oranı da anlamlıdır. Amerika Enfeksiyon

Hastalıkları Derneği(IDSA) menenjit kılavuzunda, BOS glikozu %50-60 hastada <40 (mg/dl) görülürken BOS glikoz/EZKG oranı $\leq 0,4$ olanların bakteriyel menenjit için duyarlılığı %80 özgüllüğü %98 bulunmuştur(78). Yaptığımız bakteriyel/viral menenjit ayırıcı tanısındaki oranlarını bu bilgiyi esas alarak kıyasladığımızda 3 yöntemle de bakteriyel menenjit yönünde anlamlı çıktığı görülmüştür. Ancak çalışmamızda yaptığımız istatistiksel hesaplamalar sonucunda menenjit hasta grubunun kesim noktası olarak $\leq 0,57$ değeri alınırsa duyarlılık %81,1 özgüllük %56,2, TKM/kontrol için kesim noktası $\leq 0,6$ olduğunda duyarlılık %78,4 özgüllük %47,5, NKM/kontrol için kesim noktası $\leq 0,54$ baz alınırsa duyarlılık %78,4 özgüllük %63,7 bulunmuştur. Bakteriyel ve viral menenjit ayırıcı tanısında kullandığımız yöntemlerde ise etkenin dökümante edilebildiği BM/VM hastalarında kesim noktası $\leq 0,55$ iken duyarlılık %80 özgüllük %71, Tunkel sınıflamasına göre BM/VM hastalarında kesim noktası $\leq 0,56$ olduğunda duyarlılık %82,1 özgüllük %53,8 hesaplanmıştır. Aynı şekilde Prasad ve arkadaşlarının çalışmasında da BM hasta grubunda BOS glikoz/eş zamanlı kan şekeri oranı 0,37, VM hasta grubunda 0,88, kontrol grubunda 0,77 ile Ray ve arkadaşları yaptığı çalışmada BM hasta grubunda BOS glikoz/eş zamanlı kan şekeri oranı 0,36, bakteriyel olmayan menenjit grubunda ise 0,54 bularak rehber bilgisine uygun sonuçlar elde etmişlerdir(6, 126). Fakat Ray ve arkadaşlarının çalışmasında duyarlılık %33 özgüllük %42 olmak üzere oldukça düşük bulunmuştur(126).

BOS biyokimyasal analizlerinde rutin olarak kullanılan bir başka parametre ise BOS proteindir. Ancak bu parametre en yaygın olarak kullanılan ve en az özgüllüğe sahip parametredir(4). Çalışmamızdaki BOS protein ortalaması menenjit hasta grubunun 392 mg/dl, kontrol grubunda 54,5mg/dl, TKM hasta grubunda 302mg/dl, NKM hasta grubunda 483mg/dl bulunmuştur. Etkenin dökümante edilebildiği BM hasta grubunda 526mg/dl, VM hasta grubunda 170mg/dl, Tunkel tarafından tanımlanan kriterlere göre belirlenen BM hasta grubunda 386mg/dl, VM hasta grubunda 132mg/dl ölçülmüştür. Hoen sınıflamasına göre belirlenen BM hasta grubunda 397mg/dl, VM hasta grubunda 146mg/dl bulunmuştur. Demiroğlu ve arkadaşlarının çalışmasında BM hasta grubunun BOS protein ortalaması 260mg/dl, VM hasta grubunun 101mg/dl saptanmıştır. Pinto Junior ve arkadaşlarının 2005-2007 yılları arasında menenjit tanısı konulan hastalar arasından seçerek BM/VM ayırıcı tanısında IL-6 ve IL-12 'nin potansiyel rollerini araştırdığı çalışmada BM hasta grubunun BOS protein ortalaması 653mg/dl, VM hasta grubunun ortalaması ise 41,9mg/dl bulunmuştur(119, 128). Her ne

kadar kaynaklar BOS proteinin özgüllüğünün düşük olduğunu belirtse de yapılan Tavares ve arkadaşlarının beyin cerrahisi girişimi sonrası menenjit tanısı konulan hastalarda yaptıkları çalışmada kesim noktası 370mg/dl alındığında duyarlılık %28,6, özgüllük %90,5 iken Ray ve arkadaşlarının bakteriyel ve bakteriyel olmayan menenjit hastalarında BOS protein duyarlılığı %63, özgüllüğü %94 bulunmuştur(126, 127). Bizim çalışmamızda ise BOS proteini kesim noktasını menenjit/kontrol grubunda ≥ 62 mg/dL aldığımızda duyarlılığı %80,6 özgüllüğü %68,7 elde etmekteyiz. TKM/kontrol ve NKM/kontrol gruplarında ise kesim noktalarını sırasıyla $\geq 49,5$ ve ≥ 70 belirlediğimizde duyarlılık değerleri sırasıyla %80- %89,2 özgüllük değerleri ise %57- %99,8 hesaplanmıştır. BOS proteininin enfeksiyon ve enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak yükselebileceği bilinen bir gerçektir. Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere yapılan diğer çalışmalarda özgüllüğün bu derece yüksek çıkmasında seçilmiş hasta grupları olmasının etkisi olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen yetmiş altı menenjit hastasının yalnızca on ikisinin BOS gram boyama sonucunda bakteri görülmüş olup bunlardan beş tanesi gram pozitif diplokok, beş tanesi gram pozitif kok, bir tanesi gram negatif kok ve bir tanesi de gram negatif basildir. Gram boyama sonucu ile uyumlu olarak gram pozitif diplokok görülen dört hastanın kültüründe *S.pneumoniae* , gram pozitif kok görülen üç hastanın kültüründe koagülaz negatif stafilocok, gram negatif basil görülen vakada *Pseudomonas aeruginosa* ve gram negatif kok görülen hastanın BOS kültüründe *Acinetobacter baumannii* üredi. BOS gram boyama duyarlılığı %60-90, özgüllüğü $\geq$ %97. BOS bakteri yoğunluğuna göre duyarlılık değişmektedir. BOS’nda bakteri konsantrasyonu $\leq 10^3$ (cfu/mL) ise %25, 10^3 - 10^5 (cfu/mL) ise %60, $\geq 10^5$ (cfu/mL) ise %97’nin üzerinde pozitif sonuçlar elde edilmektedir(78). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda hastaneye başvuru öncesi antibiyotik kullanım oranlarının yüksekliği göz önüne alınırsa BOS’daki bakteri yoğunluğunun azalıp gram boyama sonuçlarını etkilediğini düşünmekteyiz.

Gelişen teknolojiyle beraber bakteriyel ve viral menenjitlerde etken saptamada nükleik asit amplifikasyon yöntemlerinden faydalanılmaktadır. Bu yöntemle sık görülen bakteriyel menenjit etkenlerinden *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* , *H. influenzae* type b, *S.agalactiae*, ve *L. Monocytogenes* tanımlanabilir. Ülkemizde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu bünyesinde çalışılan SSS bakteriyel etkenler PCR yöntemi ile *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* type b tanımlanmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen

hastalarda bakteriyel PCR sonucu pozitif olan altı hasta bulunmaktadır. Bunlardan dört hastada *S. Pneumoniae*, iki hastada *N. Meningitidis* saptanmıştır. Ayrıca viral etkenler yönünden baktığımızda iki hastada *Herpes Simplex Virus 1*, iki hastada *Enteroviruses*, bir hastada *Varicella Zoster Virus*, bir hastada *Sandfly virus* ve iki hastada Tick Borne ensefaliti ara değer ve Batı Nil virüs ensefaliti ara değer olarak gözlenmiştir. Geniş tabanlı PCR sonuçlarının incelendiği 304 hastanın BOS örneğinin yer aldığı çalışmada, yöntem % 100 duyarlı, % 98.2 özgül, % 98.2 pozitif prediktif değere ve % 100 negatif prediktif değere sahip bulunmuştur(129). Bu nedenle, geniş tabanlı PCR için, antimikrobiyal tedaviyi başlatma veya durdurma kararlarını etkileme potansiyeline sahip ve bakteriyel menenjit tanısını dışlamak için yararlı olabilir kanısına varılmıştır(78).

Menenjit hastalarında IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α ve MCP-1 gibi birçok kemokin ve sitokin çalışılmış, ancak tüm sitokin ağı henüz tam ortaya konamamıştır. Ayrıca bu sitokinler lokal bakteri inokülasyonu sonrası salgılanmaya başlar ve 96 saate kadar tespit edilebilir. Artan BOS sitokin düzeyleri, meningeal inflamasyonun tartışılmaz belirteçleridir, ancak ayırıcı tanı amaçları için sitokin konsantrasyonunun spesifik bir değeri henüz mevcut değildir. TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 en erken ortaya çıkan sitokinlerdir (56, 112, 128, 130, 131).

Çalışmamızda menenjit hasta grubunun IL-8 ortalaması 87,4ng/L kontrol grubunun ortalaması 86,6ng/L iken TKM hasta grubunun ortalaması 77,9ng/L, NKM hasta grubunun ortalaması 99,5ng/L saptanmıştır. Literatürdeki çalışmaların menenjit tanısı koymak yerine bakteriyel/viral menenjit ayırıcı tanısında interlökinlerin kullanılmasında yoğunlaştığını görmekteyiz. Lopez ve arkadaşlarının 104 BOS örneğini incelediği çalışmada vakalar 5 gruba ayrılmış ve piyojenik menenjitlerin yer aldığı grup ile kontrol grubu arasında IL-8 düzeyinde belirgin fark olduğu gözlenmiştir(132). Bu çalışmanın kontrol grubu ile çalışmamızdaki kontrol grubu benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda menenjit grubu için istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemesinin nedenleri arasında kontrol grubundaki hastaların mevcut nörolojik rahatsızlıkları nedeniyle ölçülen IL düzeylerinin beklenenden yüksek çıkmış olabileceği, BOS alınma zamanlarının hastalar özelinde enfeksiyonun farklı zamanlarına ait olması, vaka ve kontrol grubunun sayıca yetersiz olması sayılabilir. Bununla birlikte IL-8'in, kontrol grubuna kıyasla TKM hasta grubunda düşük, NKM hasta grubunda yüksek düzeylerde

bulunması menenjit şüphesi olan hastalarda tanı koydurucu olabileceğini düşündürmektedir.

TKM ve NKM hasta gruplarında kontrol grubu göre istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmektedir. TKM hasta grubunda IL-8 kesim noktası $\leq 85,1 \text{ ng/L}$ olduğunda duyarlılık %64,9 özgüllük %57,5, NKM hasta grubunda kesim noktası $\geq 85,8 \text{ ng/L}$ olduğunda duyarlılık %67,6 özgüllük %46,8 hesaplanmıştır. Yao ve arkadaşlarının hazırladığı meta analizde IL-8 düzeyinde bakteriyel menenjit için duyarlılık %95 özgüllük %89 pozitif prediktif değeri %68 negatif prediktif değeri %1 hesaplanmıştır(7). Lopez-Cortez ve arkadaşları çalışmalarında eşik değeri $2,5 \text{ ng/dL}$ alırken Pinto Junior ve arkadaşları $1,685 \text{ ng/dL}$ almışlardır(128, 132). Çeşitli çalışmalarda eşik değerleri kullanılan metoda ve ticari kite göre farklılık göstermektedir. Çalışmamızdaki bulgulara göre BOS'da yükselen IL-8 değerlerinin menenjit tanısını koydurmada, özellikle nozokomiyal menenjit hastalarında postoperatif dönem değişikliklerle karışabilen menenjit tablosunu ayırt etmede kullanılabileceği görülmektedir.

Çalışmamızda farklı kriterlere göre yaptığımız BM/VM ayırıcı tanılarına göre bakıldığında IL-8 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ostergaard ve arkadaşlarının çalışmasında etyolojisi bilinen/bilinmeyen septik menenjit, aseptik menenjit, menenjit olmayan hastalarda IL-8 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Septik menenjit hasta grubu ile aseptik menenjit ve menenjit olmayan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, septik menenjit hastalarında etyolojisi bilinen ve bilinmeyen grupları arasında fark gözlenmemiştir(123). Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında ise bakteriyel ve tüberküloz menenjit hastalarında nonbakteriyel menenjit ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiş ancak nonbakteriyel menenjit hastalarının kontrol grubu ile farkı gözlenmemiştir(131). Alhan ve arkadaşları çalışmasında IL-8 düzeylerini bakteriyel menenjit ve tüberküloz menenjit hasta gruplarını aseptik menenjit hasta grubundan yüksek bulmasına ek olarak aseptik menenjit hasta grubunun değerlerini menenjit olmayan kontrol grubundan yüksek bulmuştur(9). Prasad ve arkadaşları ise IL-8'in BM/VM hasta grupları ile kontrol grubunun birbiri ile olan karşılaştırmalarında tamamında istatistiksel olarak anlamlı çıktığı ve IL-8'in TNF- α ile birlikte bakteriyel menenjit tanısında %100 duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir biyomarker olduğunu belirtmektedir(6). Bulgularımızda IL-8 için BM/VM ayırıcı tanısında anlamlı fark

saptanamaması nedenleri arasında vaka sayısının yetersizliği, hastaların başvuru zamanları ile şikayetlerinin başlangıç zamanı arasında 3 günden fazla zaman olması ve dolayısıyla inflamasyonun başlangıcından 96 saat sonraya tekabül etmesi, kontrol grubunun homojen olmamasının yer aldığını düşünmekteyiz.

IL-12 antijen sunan hücreler tarafından üretilen bir heterodimerik sitokindir. Doğal öldürücü (NK) ve T hücrelerinin proliferasyonunu ve sitolitik aktivitesini artırır ve IFN- γ üretimini uyarır(133). LPS, viral infeksiyon ve intrasellüler bakterilere karşı savunmada etkilidir. Çalışmamızda menenjit hasta grubunun ortalama IL-12 düzeyi 12,5ng/L iken kontrol grubunda 3ng/L, TKM hasta grubunun ortalaması 14,9ng/L, NKM hasta grubunun ortalaması 10,1ng/L bulunmuştur. Menenjit hastaları kontrolle ve TKM/NKM hastaları kontrol grubu ve kendi arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Belogurov ve arkadaşları IL-12 düzeylerini bakteriyel menenjitli hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Perdomo-Celis ve arkadaşları ise bakteriyel menenjit hastalarında lokal ve sistemik sitokinlerin hastalığın ciddiyeti ve uzun dönem sekel ilişkisi açısından yaptıkları çalışmada hem BOS hem de plazma IL-12 düzeylerinin hastalığın ciddiyetini göstermede ayırt edici olduğunu ve ayrıca yüksek plazma IL-12 düzeylerinin kötü prognozla ilişkisi olduğunu göstermişlerdir(14, 124). Bulgularımıza göre literatürdeki çalışmalara paralel olarak IL-12 menenjit tanısında, TKM/NKM hastalarının ayırıcı tanısında ve NKM hastalarını postoperatif dönemde menenjit benzeri klinik tablolardan ayırt etmede kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Bulgularımızda BM/VM ayırıcı tanısında IL-12 cut-off değeri açısından katkı sağlanamasa da menenjit hastalarında eşik değeri $\geq 3,3$ ng/L olduğunda %97,4 duyarlılık %73,8 özgüllük, TKM hasta grubunda eşik değeri $\geq 6,4$ ng/L olduğunda %100 duyarlılık ve özgüllük, NKM hasta grubunda eşik değeri $\geq 3,2$ ng/L olduğunda %94,6 duyarlılık ve %64,6 özgüllük elde etmekteyiz.

Doğal immün yanıt sürecinde üretilen sitokinler naiv Th hücrelerinin efektör T hücrelerine farklılaşma sürecini etkiler. İnterferon gamma, IL-12; naiv T hücrelerinin Th1 hücrelerine farklılaşmasını başlatır. Th1 hücrelerin yüksek miktarlarda ürettiği IFN γ , IL-2 ve TNF üretilmesi; makrofaj aktivasyonu, fagositoz ve bakteriyel öldürme fonksiyonlarına etki ederek hücre içi patojenlerin temizlenmesini sağlar(134). Hücre içi enfeksiyonların tipik örneği olan *M.tuberculosis* enfeksiyonunda IFN γ düzeylerinin araştırılması yönünde çalışmalar yoğunlaşmaktadır. Çalışmamızda menenjit hasta

grubunun IFN γ ortalaması 54,4ng/L kontrol grubu ortalaması 260,4ng/L, TKM hasta grubunda 34,5ng/L NKM hasta grubunda 73,3ng/L bulunmuştur. Hem menenjit ve kontrol grubu arasında hem de TKM/NKM hasta gruplarının birbiri ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca Tunkel tarafından tanımlanan kriterlere göre BM hasta grubunun IFN γ ortalaması 53,4ng/L VM hasta grubunun 28,8ng/L bulunmuştur. Ohga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aseptik menenjit hastalarının IFN γ ortalaması bakteriyel menenjit ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur(135). Dalal ve arkadaşlarının Echovirüs tip4 ilişkili menenjit hastalarında yaptığı çalışmada IFN γ düzeyleri viral menenjit hastalarında yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmada menenjit grubunda 71 hasta kontrol grubunda 11 hasta olması sonuçların yanıltıcı olabileceğini düşündürmektedir(136). Glimaker ve arkadaşlarının çalışmasında ise bulgularımıza paralel olarak bakteriyel menenjit hastalarında IFN γ düzeyleri yüksek bulunmuştur(137).

Çalışmamıza dahil edilmesi planlanıp ancak veri azlığı nedeni ile mevcut bulguları karıştırmamasından çekindiğimiz 2 tüberküloz menenjit hastası vardır. IFN γ düzeyinde en yüksek değere bu hastalardan bir tanesinin BOS'unda rastlanmıştır. Menenjit hasta grubunda eşik değeri ≤ 200 ng/L aldığımızda %100 duyarlılık %99,9 özgüllük, TKM hasta grubunda IFN γ için eşik değeri $\leq 131,7$ ng/L aldığımızda %100 duyarlılık ve özgüllük, NKM hasta grubunda eşik değeri ≤ 200 ng/L aldığımızda %100 duyarlılık %99,9 özgüllük değerlerine ulaşmaktayız. Bu değerler tanı koydurucu marker olarak kullanabileceğimizi düşündürmektedir.

IL-13 aktif monositlerle proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınmasını inhibe eden bir antiinflamatuardır. B lenfositlerin çoğalıp farklılaşması ve IgE üretiminde etkilidir(138). Menenjit patofizyolojisinde BOS IL-13 seviyesi araştıran çalışmalar az sayıdadır. Çalışmamızda menenjit hasta grubunda IL-13 ortalaması 46,8ng/L kontrol hasta grubunda 42,5ng/L, TKM hasta grubunda IL-13 ortalaması 61,6ng/L NKM hasta grubunda 32,7ng/L bulunmuştur. TKM/NKM ve kontrol grubundaki hastaların birbiri ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Belogurov ve arkadaşları ise menenjit hastalarının BOS IL-13 düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit etmişlerdir(14). Visser ve arkadaşlarının çalışmasında tüberküloz menenjit hastalarında IL-13 düzeyleri BM ve VM hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur(139). Literatürde de yeterli sayıda çalışma olmamasına karşın çalışmamız bulguları TKM/NKM hasta gruplarını kontrol

grubundan ayırmada IL-13 çalışılmasının başarılı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca TKM hasta grubunda eşik değeri $\geq 46,8 \text{ ng/L}$ alındığında duyarlılık %81,1 özgüllük %93, NKM hasta grubunda eşik değeri $\leq 42,3 \text{ ng/L}$ olduğunda duyarlılık %67,6 özgüllük %40 saptanmıştır. Duyarlılık oranlarının iyileştirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

BOS laktat düzeyi bakteriyel menenjitin erken tanısında faydalı olabilecek potansiyel bir belirteçtir. Bakteriyel anaerobik metabolizma veya iskemik beyin dokusu tarafından üretilir. Ayrıca BOS glikozunun kan glikozundan etkilenmesi gibi kan laktat düzeyinden etkilenmemesi de avantajıdır(66). Çalışmamıza dahil edilen menenjit hastalarının BOS laktat ortalaması $6,3 \text{ mmol/L}$ iken kontrol grubunun $2,2 \text{ mmol/L}$ dir. TKM hasta grubunda $6,7 \text{ mmol/L}$, NKM hasta grubunda $5,9 \text{ mmol/L}$, BM/VM hasta grupları arasında yaklaşık 3-4 kat BM hasta grubunda artış gözlenmiştir. Menenjit hasta grubunda laktat seviyesinin artması istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Padma ve arkadaşlarının çalışmasında BM hasta grubunun laktat ortalaması $7,6 \text{ mmol/L}$ VM hasta grubunun ortalaması 2 mmol/L saptanırken, $< 3 \text{ mmol/L}$ laktat seviyesi viral menenjit lehine $> 3,9 \text{ mmol/L}$ olması halinde bakteriyel menenjit düşünülmesi gerektiği önerilmiştir(140). Cameron ve arkadaşları çalışmasında bakteriyel menenjit hastalarında $6,5 \text{ mmol/L}$ viral menenjit hastalarında $2,6 \text{ mmol/L}$, Keyhani ve arkadaşları ise BM hasta grubunda $12,90 \text{ mmol/L}$ nonbakteriyel menenjit hastalarında $1,89 \text{ mmol/L}$ BOS laktat düzeyi bulmuşlardır(141, 142). Çalışmamızdaki bulgular literatürdeki mevcut bilgilerle paralel olup bakteriyel menenjit hastalarında BOS laktat düzeylerinin arttığını göstermektedir. Tavares ve arkadaşlarının çalışmasında BOS laktat düzeyinin BOS eritrosit sayısından etkilenmediğini belirtmesi NKM hastalarının postoperatif dönemde menenjit tanısının doğru zamanda konulmasına destek olacak niteliktedir(127).

BOS laktat eşik değeri menenjit, TKM ve NKM hastalarında $\geq 2,4 \text{ mmol/L}$ olduğundan %80'nin üzerinde duyarlılık ve %60-70 oranında özgüllük sağlamaktadır. Nazir ve arkadaşları ise eşik değeri $\geq 3 \text{ mmol/L}$ olarak belirlediklerinde %90 duyarlılık %100 özgüllük, Filho ve arkadaşları aynı eşik değerinde %95 duyarlılık %93 özgüllük, Sakushima ve arkadaşları ise $\geq 3,9 \text{ mmol/L}$ eşik değerinde %93 duyarlılık ve %99 özgüllük bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmada parsiyel tedavi edilmiş menenjitlerde laktat duyarlılığının azaldığından ve BOS'da laktat olmamasının menenjit tanısını dışladığından bahsedilmektedir(66, 143, 144).

Toplum kökenli menenjit hastalarının on yedisinde tedavi sonu hematolojik ve BOS bulguları değerlendirildiğinde beyaz küre sayısı, nötrofil yüzdesi ve CRP’de azalma gözlenmiştir. BOS bulguları yönünden ise lökosit sayısı azalmış, protein ve BOS glikoz/EZKŞ oranı da azalmıştır. İnterlökin düzeyinde IL-8, IL-13 ve laktat istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır. Aggrawal ve arkadaşlarının meta analizi ve diğer çalışmalarda da gösterildiği üzere tedavi ile BOS interlökin düzeylerinde düşme görülmektedir(130, 145, 146). Çalışmamızda vaka sayısı az olmasına rağmen literatürle uyumlu bulgu elde edilmiştir.



6. SONUÇ

Menenjit; antibiyotik alanındaki gelişmelere ve tanı koyma amacıyla kullanılan teknolojilere rağmen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Menenjit tanısından sonra bakteriyel veya viral ayırıcı tanısını yapmak gereksiz antibiyotik tedavisi ve hastanede kalış süresini azaltmada son derece önemlidir. Çalışmamızda acil servis ve polikliniğe başvuran hastalarda menenjit tanısı koymada, cerrahi sonrası menenjit benzeri klinik tabloları diğer postoperatif durumları ayırmada ve bakteriyel/viral menenjit ayırıcı tanısında kullanılabilecek biyomarkerlar bulunması amaçlandı.

Günümüzde BOS direkt bakısı ve biyokimyasal analiz sonuçları eş zamanlı tanıda kullanılmaktadır. Ancak hastaların mevcut şikayetleri ve BOS bulgularının diğer nörolojik hastalıklara benzer nitelikte olması tanıyı güçleştirmektedir. Ayrıca cerrahi sonrası hastaların bilinç durumlarının şikayetleri belirlemede engel teşkil etmesi, postoperatif dönemde muayene bulgularının yanıltıcı olması ve yapılan cerrahinin sonucunda SSS'de eritrosit ve lökositlerin bulunması doğru tanının zamanında konulmasını engellemektedir.

Çalışmamızda menenjit tanısında IL-12 için %97 duyarlılık %73 özgüllük, IFN- γ için %100 duyarlılık %99 özgüllük ve laktat için %83 duyarlılık %63 özgüllük bulunmuştur. Toplum kökenli ve nozokomiyal kökenli menenjit hastalarında incelenen IL-8, IL-12, IL-13, IFN- γ ve laktat düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı arttığı bulunmuştur. Bakteriyel/viral menenjit ayırıcı tanısında ve mortalite ön görmede ise laktatın önemli bir marker olduğu görülmüştür.

Laktat ucuz, kolay ulaşılabilen ve uygulanabilen, tekrarlanabilen bir test olması nedeniyle günlük kullanımda tercih edilebilir. Sitokinler ise çalışma prensibi olarak ülkemizdeki kullanılan kitler düzeyinde maliyet etkin olmadığı düşünülmektedir. İncelediğimiz bu belirteçlerin rutinde kullanılan tetkiklerle birlikte kullanımının etkili olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki veriler yaklaşık bir yıl içerisinde başvuran hastalara aittir. Bu yüzden vaka sayısı istediğimiz düzeyde değildir. Ayrıca kontrol grubunu oluştururken nörolojik açıdan sağlıklı erişkinlerden BOS örneği alamayıp çalışmamızdaki kısıtlılıklardır. Daha geniş vaka serisi ve daha homojen kontrol grubu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kepa L, Oczko-Grzesik B, Boron-Kaczmarek A. Cerebrospinal fluid interleukin-6 concentration in patients with purulent, bacterial meningitis—own observations. *Przegł Epidemiol.* 2014;68(4):645-9.
2. Tülek N, Tanyel E. Santral Sinir Sistemi enfeksiyonlarına Genel bakış. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M.(editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri. 2008:1375-90.
3. ACAR A. Akut Bakteriyel Menenjitler. *Türkiye Klinikleri Journal of Infectious Diseases Special Topics.* 2016;9(2):7-23.
4. Tunkel AR. 88 - Approach to the Patient with Central Nervous System Infection A2 - Bennett, John E. In: Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015. p. 1091-6.
5. Heyderman R, Lambert H, O'Sullivan I, Stuart J, Taylor B, Wall R. Early management of suspected bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in adults. *Journal of Infection.* 2003;46(2):75-7.
6. Prasad R, Kapoor R, Srivastava R, Mishra OP, Singh TB. Cerebrospinal fluid TNF- α , IL-6, and IL-8 in children with bacterial meningitis. *Pediatric neurology.* 2014;50(1):60-5.
7. Yao R, Cao Y, Chen Y, Zeng Z. Diagnostic performance of interleukin-6 and interleukin-8 for bacterial meningitis: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine.* 2015;8(5):7059.
8. Michelow IC, Nicol M, Tiemessen C, Chezzi C, Pettifor JM. Value of cerebrospinal fluid leukocyte aggregation in distinguishing the causes of meningitis in children. *The Pediatric infectious disease journal.* 2000;19(1):66-72.
9. Alhan E, Yildizdas D, Yilmaz H, Yilmaz M, Yaman A, Herguner O, et al. Serum and Cerebrospinal Fluid Interleukin-6 and Interleukin-8 Levels in Children with Tuberculous, Bacterial and Aseptic Meningitis. *Annals of Medical Sciences.* 2001;10(3):123-7.
10. Yu Y, Li H. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin for early intracranial infection after craniotomy. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2017;50(5).
11. Huy NT, Thao NT, Diep DT, Kikuchi M, Zamora J, Hirayama K. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Critical care.* 2010;14(6):R240.
12. Erol S, Çetin K. Bakteriyel menenjitlerde inflamatuvar mekanizmalar. *Flora.* 2001;6(1):22-9.
13. Hsieh C-C, Lu J-H, Chen S-J, Lan C-C, Chow W-C, Tang R-B. Cerebrospinal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-12 in children with meningitis. *Child's Nervous System.* 2009;25(4):461-5.
14. Belogurov A, Ivanova O, Lomakin Y, Ziganshin R, Vaskina M, Knorre V, et al. Mediators and biomarkers of inflammation in meningitis: Cytokine and peptidome profiling of cerebrospinal fluid. *Biochemistry (Moscow).* 2016;81(11):1293-302.
15. Fekete T, Quagliarello V. Clinical features and diagnosis of acute bacterial meningitis in adults. *UpToDate® ONLINE.* 2005;16.
16. G c. Bakteriyel-viral menenjit ayırımında erken dönemde serum prokalsitonin ve akut faz yanıtının değeri. *İstanbul Üniversitesi Cerrahpa a Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, ihtisas Tezi,*. 2001.
17. Wubbel L, McCracken G. Management of bacterial meningitis: 1998. *Pediatrics in review.* 1998;19:78-84.

18. Scheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister H-W. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism (s) of neuronal injury. *The Journal of infectious diseases*. 2002;186(Supplement_2):S225-S33.
19. Heckenberg S, Brouwer MC, van de Beek D. Bacterial meningitis. *Handbook of clinical neurology*. 2014;121:1361-75.
20. McGill F, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults—Authors' reply. *The Lancet*. 2017;389(10079):1610.
21. Tunkel AR SW. Acute meningitis. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds) *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* 2015;6.baskı:1097-137.
22. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness Jr VS, et al. Acute Bacterial Meningitis in Adults—A Review of 493 Episodes. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(1):21-8.
23. Korinek A-M, Baugnon T, Golmard J-L, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery*. 2006;59(1):126-33.
24. McClelland III S, Hall WA. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;45(1):55-9.
25. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(2):146-54.
26. YILMAZ GR. Postoperatif Menenjit. *Türkiye Klinikleri Journal of Infectious Diseases Special Topics*. 2016;9(2):71-7.
27. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical microbiology reviews*. 2010;23(3):467-92.
28. Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. *Clinical microbiology reviews*. 2008;21(3):519-37.
29. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, Van De Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *The Lancet*. 2012;380(9854):1703-11.
30. Winn HR. *Youmans Neurological Surgery E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2011.
31. Ross K, Tunkel A, Scheld W. Acute bacterial meningitis. *Infections of the central nervous system*, 3rd edn Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2004:347-422.
32. Johnson R, Hirsch M, Mitty J. Aseptic meningitis in adults. *UpToDate*, Basow, DS, Ed, *UpToDate*, Waltham. 2011.
33. Rantakallio P, Leskinen M, von Wendt L. Incidence and prognosis of central nervous system infections in a birth cohort of 12 000 children. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1986;18(4):287-94.
34. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.
35. Long SS, Pickering LK, Prober CG. aseptic and viral meningitis: Elsevier Health Sciences; 2012. 292-7 p.
36. Tülek N, Fışkın N. Akut bakteriyel menenjitler. *Enfeksiyon Hastalıkları Mikrobiyolojisi Topçu Willke WA, Söyletir G, Doğanay M (eds)*. 2008;3:1390-422.
37. Scheld MW, Whitley RJ, Marra CM. *Infections of the central nervous system*: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
38. Dere F. Nöroanatomî fonksiyonel nöroloji atlası ve ders kitabı: Nobel Tıp Kitabevi; 2000.
39. Hirsch N. Cerebrospinal fluid and its physiology. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2013;14(9):379-80.
40. Baykaner K EY, Mutluer S, Özek M. BOS fizyolojisi. *Pediyatrik Nöroşirürji* 2014;49-53.
41. Bozbuğa M. Nöroşirürji el kitabı (çev). Nobel Tıp Kitabevi İstanbul. 1996;482.
42. Çobanoğlu S, Hamamcıoğlu M, Kılınçer C, Hıçdönmez T, Şimşek O, Özşuer HN. *Beyin—Omurilik—Sinir Cerrahisi Dersleri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2002:321-7.

43. Circulation SDoCF.
'<http://www.ihrfoundation.org/intracranial/hypertension/info/C16.com>.'
44. ÖZGÜNEŞ İ. Bakteriyel Menenjitlerin Patogenez ve Fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Infectious Diseases Special Topics*. 2016;9(2):1-6.
45. McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. *The Lancet*. 2016;388(10063):3036-47.
46. Koedel U, Scheld WM, Pfister H-W. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *The Lancet infectious diseases*. 2002;2(12):721-36.
47. Ramakrishnan KA, Levin M, Faust SN. Bacterial meningitis and brain abscess. *Medicine*. 2009;37(11):567-73.
48. Kim KS. Current concepts on the pathogenesis of *Escherichia coli* meningitis: implications for therapy and prevention. *Current opinion in infectious diseases*. 2012;25(3):273-8.
49. van de Beek D, Brouwer M, Hasbun R, Koedel U, Whitney CG, Wijdicks E. Community-acquired bacterial meningitis. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16074-.
50. Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nature reviews Immunology*. 2012;12(9):623-35.
51. Moreillon P, Majcherczyk P. Proinflammatory activity of cell-wall constituents from gram-positive bacteria. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2003;35(9):632-41.
52. Abbas A LAH, Poher J.S. . Cytokine In "Cellular and Molecular Immunology". WB Saunders Company Philadelphia. 2000: 235-69.
53. K K. İmmünoloji Nobel&Güneş Yayınevi. 2003.
54. Özbal Y. Temel İmmünoloji, 2. baskı, Nobel kitapevi LTD. Ankara; 2000.
55. Täuber MG, Moser B. Cytokines and chemokines in meningeal inflammation: biology and clinical implications. *Clinical infectious diseases*. 1999;1-11.
56. Seki T, Joh K, Oh-Ishi T. Augmented production of interleukin-8 in cerebrospinal fluid in bacterial meningitis. *Immunology*. 1993;80(2):333.
57. Peltola H, Kilpi T, Anttila M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines. *The Lancet*. 1992;340(8819):592-4.
58. Tureen J. Effect of recombinant human tumor necrosis factor-alpha on cerebral oxygen uptake, cerebrospinal fluid lactate, and cerebral blood flow in the rabbit: role of nitric oxide. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;95(3):1086.
59. Uysal G, Tülek N, Yüksel G, Yüksel S. Menenjitlerde serum ve beyin-omurilik sıvısında C-reaktif protein ve interleukin-6 düzeyi. *Klinik Derg*. 1999;12:89-92.
60. Akan E. Genel Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Güney Matbaası, Adana. 1992.
61. F B. Transgenic and knockout mice in cytokine research. *Cytokine Molecular Biology*. 2000:186.
62. Mirici A, Girgiç M, Tutar Ü, Kaynar H, Sağlam L, Gürgüner M. Erzurum'da astımlı hastalarda atopi sıklığı. *Akciğer Arşivi*. 2001;11:64-8.
63. Barichello T, Generoso JS, Collodel A, Moreira AP, Almeida SMd. Pathophysiology of acute meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and adjunctive therapy approaches. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2012;70(5):366-72.
64. Kersse K, Bertrand MJ, Lamkanfi M, Vandenabeele P. NOD-like receptors and the innate immune system: coping with danger, damage and death. *Cytokine & growth factor reviews*. 2011;22(5):257-76.
65. Saukkonen K, Sande S, Cioffe C, Wolpe S, Sherry B, Cerami A, et al. The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. *Journal of Experimental Medicine*. 1990;171(2):439-48.
66. Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, Jackson JL, Fukuhara S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. *Journal of Infection*. 2011;62(4):255-62.

67. Putz K, Hayani K, Zar FA. Meningitis. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2013;40(3):707-26.
68. De Gans J, Van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(20):1549-56.
69. Schut ES, de Gans J, van de Beek D. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *Practical neurology*. 2008;8(1):8-23.
70. Miller L, Choi C. Meningitis in older patients: how to diagnose and treat a deadly infection. *Geriatrics*. 1997;52(8):43-4, 7-50, 5.
71. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;35(1):46-52.
72. Nakao JH, Jafri FN, Shah K, Newman DH. Jolt accentuation of headache and other clinical signs: poor predictors of meningitis in adults. *The American journal of emergency medicine*. 2014;32(1):24-8.
73. PARLAK M. AKUT BAKTERİYEL MENENJİTLER.
74. Heckenberg SG, de Gans J, Brouwer MC, Weisfelt M, Piet JR, Spanjaard L, et al. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. *Medicine*. 2008;87(4):185-92.
75. Wilfert CM, Lehrman SN, Katz SL. Enteroviruses and meningitis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1983;2(4):333-41.
76. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit II: Klinik bulgular ve tanı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003;46(2):128-38.
77. Özcan M AÖ. Lomber ponksiyon. '<http://www.hemoterapi.com>.'
78. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clinical infectious diseases*. 2004;39(9):1267-84.
79. Morgan C, Pearson J, Fuller G. Lumbar punctures and cerebrospinal fluid analysis. *Medicine*. 2016;44(8):504-7.
80. Wright BL, Lai JT, Sinclair AJ. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review. *Journal of neurology*. 2012;259(8):1530-45.
81. Seehusen DA, Reeves MM, Fomin D. Cerebrospinal fluid analysis. *American family physician*. 2003;68(6):1103-8.
82. Welch H, Hasbun R. Lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis. *Handbook of clinical neurology*. 2010;96:31-49.
83. Hoen B, Viel J, Paquot C, Gerard A, Canton P. Multivariate approach to differential diagnosis of acute meningitis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 1995;14(4):267-74.
84. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics*. 2001;108(5):1169-74.
85. Nigrovic LE, Malley R, Macias CG, Kanegaye JT, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, et al. Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics*. 2008;122(4):726-30.
86. Mattison HR RN. Central nervous system infections, 'Reese RE, Betts RF (eds). *A Practical Approach to Infectious Diseases*. 1991;3:108.(Little, Brown and Co, New York.).
87. Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infectious Disease Clinics*. 1999;13(3):579-94.
88. Bonsu BK, Harper MB. Accuracy and test characteristics of ancillary tests of cerebrospinal fluid for predicting acute bacterial meningitis in children with low white blood cell counts in cerebrospinal fluid. *Academic emergency medicine*. 2005;12(4):303-9.

89. Zeytinoğlu A, Altuğlu İ, Sayiner A. Herpes ensefalitinin beyin omurilik sıvısı örneklerinden polimeraz zincir reaksiyonu ile tanısı. *Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*. 2000;5(3):179-82.
90. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47(3):303-27.
91. Alons IM, Verheul RJ, Kuipers I, Jellema K, Wermer MJ, Algra A, et al. Procalcitonin in cerebrospinal fluid in meningitis: a prospective diagnostic study. *Brain and behavior*. 2016;6(11).
92. Kanra G, Ceyhan M, Kara III A. Menenjit III: Tedavi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003;46(3):217-23.
93. McCracken GH, Mize SG. A controlled study of intrathecal antibiotic therapy in gram-negative enteric meningitis of infancy: report of the Neonatal Meningitis Cooperative Study Group. *The Journal of pediatrics*. 1976;89(1):66-72.
94. van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *The Lancet*. 2012;380(9854):1693-702.
95. Eagle H, Fleischman R, Levy M. Continuous vs. discontinuous therapy with penicillin: the effect of the interval between injections on therapeutic efficacy. *New England journal of medicine*. 1953;248(12):481-8.
96. Organization WH. Standardized treatment of bacterial meningitis in Africa in epidemic and non epidemic situations. 2007.
97. Karageorgopoulos D, Valkimadi P, Kapaskelis A, Rafailidis P, Falagas M. Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children. *Archives of Disease in Childhood*. 2009;94(8):607-14.
98. Rotbart HA, Webster AD, Group PTR. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(2):228-35.
99. Desmond R, Accortt N, Talley L, Villano S, Soong S-J, Whitley R. Enteroviral meningitis: natural history and outcome of pleconaril therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(7):2409-14.
100. Molyneux E, Walsh A, Forsyth H, Tembo M, Mwenechanya J, Kayira K, et al. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002;360(9328):211-8.
101. Van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, Mai NTH, Molyneux EM, Peltola H, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Neurology*. 2010;9(3):254-63.
102. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. *The Lancet infectious diseases*. 2004;4(3):139-43.
103. Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clinical microbiology reviews*. 2011;24(3):557-91.
104. Baker CJ, Briere EZ, Clark TA, Cohn AC, MacNeil JR, Meissner HC, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2013.
105. Briere EC, Rubin L, Moro PL, Cohn A, Clark T, Messonnier N. Prevention and control of haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014;63(RR-01):1-14.
106. Control CfD, Prevention. National Healthcare Safety Network (NHSN). Surgical site infection (SSI) event. Procedure-associated module SSI. Jan 2015. Atlanta, GA: CDC.[Accessed 5 Feb 2015].
107. Kavuncuoğlu S, Gürsoy S, Türel Ö, Aldemir EY, Hoşaf E. Neonatal bacterial meningitis in Turkey: epidemiology, risk factors, and prognosis. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2013;7(02):073-81.

108. Kim KS. Pathogenesis of bacterial meningitis: from bacteraemia to neuronal injury. *Nature Reviews Neuroscience*. 2003;4(5):376-85.
109. Van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(1):44-53.
110. Ross D, Rosegay H, Pons V. Differentiation of aseptic and bacterial meningitis in postoperative neurosurgical patients. *Journal of neurosurgery*. 1988;69(5):669-74.
111. Brown JdL, R. Bayston, P. D Lees, IK Pople, EM. The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis. *British journal of neurosurgery*. 2000;14(1):7-12.
112. López-Cortés LF, Marquez-Arbizu R, Jimenez-Jimenez LM, Jimenez-Mejías E, Caballero-Granado FJ, Rey-Romero C, et al. Cerebrospinal fluid tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , interleukin-6, and interleukin-8 as diagnostic markers of cerebrospinal fluid infection in neurosurgical patients. *Critical care medicine*. 2000;28(1):215-9.
113. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Annals of internal medicine*. 1998;129(11_Part_1):862-9.
114. McMillan DA, Lin CY, Aronin SI, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis in adults: categorization of causes and timing of death. *Clinical infectious diseases*. 2001;33(7):969-75.
115. 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;351(18):1849-59.
116. Hussein AS, Shafran SD. Acute bacterial meningitis in adults: a 12-year review. *Medicine*. 2000;79(6):360-8.
117. Weisfelt M, de Gans J, van der Poll T, van de Beek D. Pneumococcal meningitis in adults: new approaches to management and prevention. *The Lancet Neurology*. 2006;5(4):332-42.
118. Proulx N, Frechette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *Qjm*. 2005;98(4):291-8.
119. DEMİROĞLU YZ, TURUNÇ T, ALIŞKAN H, ÇOLAKOĞLU Ş, ERDOĞAN AF, ARSLAN H. Toplum kökenli menenjit/meningoensefalitler: beş yılın retrospektif değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2010;30(1):218-26.
120. Berkley JA, Versteeg AC, Mwangi I, Lowe BS, Newton CR. Indicators of acute bacterial meningitis in children at a rural Kenyan district hospital. *Pediatrics*. 2004;114(6):e713-e9.
121. Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, Kloek AT, Lucas MJ, Tanck MW, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006–14: a prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(3):339-47.
122. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*. 2017;43(3):304-77.
123. Østergaard C, Benfield T, Sellebjerg F, Kronborg G, Lohse N, Lundgren J. Interleukin-8 in cerebrospinal fluid from patients with septic and aseptic meningitis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 1996;15(2):166-9.
124. Perdomo-Celis F, Torres MA, Ostos H, Gutierrez-Achury J, Molano V, Durán LF, et al. Patterns of local and systemic cytokines in bacterial meningitis and its relation with severity and long-term sequelae. *Biomarker insights*. 2015;10:125.
125. Khatib U, van de Beek D, Lees JA, Brouwer MC. Adults with suspected central nervous system infection: a prospective study of diagnostic accuracy. *Journal of Infection*. 2017;74(1):1-9.
126. Ray P, Badarou-Acosi G, Viallon A, Boutoille D, Arthaud M, Trystram D, et al. Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in

- case of negative gram-stained smear. The American journal of emergency medicine. 2007;25(2):179-84.
127. Tavares WM, Machado AG, Matushita H, Plese JPP. CSF markers for diagnosis of bacterial meningitis in neurosurgical postoperative patients. Arquivos de neuro-psiquiatria. 2006;64(3A):592-5.
 128. Junior VLLP, Rebelo MC, Gomes RN, de Assis EF, Castro-Faria-Neto HC, Bóia MN. IL-6 and IL-8 in cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis and bacterial meningitis: their potential role as a marker for differential diagnosis. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2011;15(2):156-8.
 129. Saravolatz LD, Manzor O, VanderVelde N, Pawlak J, Belian B. Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. Clinical infectious diseases. 2003;36(1):40-5.
 130. Agrawal P, Agrawal A, Prasad R. Cerebrospinal Fluid Cytokines in Diagnosis of Acute Bacterial Meningitis. Austin Pediatr. 2017;4(1):1049.
 131. Yilmaz E, Gürgöze MK, İlhan N, Doğan Y, Aydinoglu H. Interleukin-8 levels in children with bacterial, tuberculous and aseptic meningitis. Indian journal of pediatrics. 2002;69(3):219-21.
 132. Lopez-Cortes L, Cruz-Ruiz M, Gomez-Mateos J, Viciano-Fernandez P, Martinez-Marcos F, Pachon J. Interleukin-8 in cerebrospinal fluid from patients with meningitis of different etiologies: its possible role as neutrophil chemotactic factor. Journal of Infectious Diseases. 1995;172(2):581-4.
 133. Dorman SE, Holland SM. Interferon- γ and interleukin-12 pathway defects and human disease. Cytokine & growth factor reviews. 2000;11(4):321-33.
 134. Düzgün N. İmmün sistemin tanıtımı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı. 2014.
 135. Ohga S, Aoki T, Okada K, Akeda H, Fujioka K, Ohshima A, et al. Cerebrospinal fluid concentrations of interleukin-1 beta, tumour necrosis factor-alpha, and interferon gamma in bacterial meningitis. Archives of disease in childhood. 1994;70(2):123-5.
 136. Dalal I, Tzhori S, Somekh E, Mandelberg A, Levine A, Ballin A. Cytokine profile in cerebrospinal fluid of children with echovirus type 4 meningitis. Pediatric neurology. 2003;29(4):312-6.
 137. Glimåker M, Olcén P, Andersson B. Interferon- γ in cerebrospinal fluid from patients with viral and bacterial meningitis. Scandinavian journal of infectious diseases. 1994;26(2):141-7.
 138. BAYKAL Y, KARAAYVAZ M, KUTLU M. İnterlökinler. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 1998;18(2):77-84.
 139. Visser DH, Solomons RS, Ronacher K, Van Well GT, Heymans MW, Walzl G, et al. Host immune response to tuberculous meningitis. Clinical Infectious Diseases. 2014;60(2):177-87.
 140. Padma BK, Krishnan DK. CEREBROSPINAL FLUID LACTATE IN MENINGITIS IN CHILDREN.
 141. Cameron P, Boyce J, Ansari B. Cerebrospinal fluid lactate in meningitis and meningococcaemia. Journal of Infection. 1993;26(3):245-52.
 142. Keyhani M. A study comparing cerebrospinal fluid lactate levels in childhood culture positive and culture negative meningitis. Medical Journal of The Islamic Republic of Iran (MJIRI). 2003;17(1):29-34.
 143. Mekitarian Filho E, Horita SM, Gilio AE, Nigrovic LE. Cerebrospinal fluid lactate level as a diagnostic biomarker for bacterial meningitis in children. International journal of emergency medicine. 2014;7(1):14.
 144. Nazir M, Wani WA, Malik MA, Mir MR, Ashraf Y, Kawoosa K, et al. Cerebrospinal fluid lactate: a differential biomarker for bacterial and viral meningitis in children. Jornal de pediatria. 2017.

145. Grandgirard D, Gäumann R, Coulibaly B, Dangy J-P, Sie A, Junghanss T, et al. The causative pathogen determines the inflammatory profile in cerebrospinal fluid and outcome in patients with bacterial meningitis. *Mediators of inflammation*. 2013;2013.
146. Vázquez JA, del Carmen Adducci M, Coll C, Monzón DG, Iseron KV. Acute meningitis prognosis using cerebrospinal fluid interleukin-6 levels. *The Journal of emergency medicine*. 2012;43(2):322-7.

