



**BOS ÖRNEKLERİNDE MENENJİT ETKENLERİNİN
MENENJİT PANELİ İLE ARAŞTIRILMASI**

Halil İbrahim UYGUNER
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hakan USLU

Yüksek Lisans Tezi-2023

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BOS ÖRNEKLERİNDE MENENJİT ETKENLERİNİN
MENENJİT PANELİ İLE ARAŞTIRILMASI**

Halil İbrahim UYGUNER

**Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi-2022**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hakan USLU**

**ERZURUM
2023**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Menenjit Tarihçesi	3
2.2. Menenjit Epidemiyolojisi	3
2.3. Bakteriyel Etkenler	3
2.3.1. <i>Haemophilus influenzae</i>	4
2.3.2. <i>Neisseria meningitidis</i>	5
2.3.3. <i>Listeria monocytogenes</i>	6
2.3.4. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	7
2.3.5. <i>Streptococcus agalactiae</i>	7
2.3.6. <i>Escherichia coli</i>	8
2.3.7. Diğer Bakteriyel Menenjit Etkenleri.....	8
2.4. Viral Etkenler.....	11
2.4.1. Herpesvirüs Ailesi Menenjitleri.....	11
2.4.2. Herpes Simpleks	11
2.4.3. Varisella zoster	11
2.4.4. Human Herpes Virüs-6	12

2.4.5. Cytomegalovirüs	12
2.4.6. Epstein-Barr Virus	13
2.5. Parazitler	13
2.6. Aseptik Menenjit.....	13
2.7. Noninfeksiyöz Menenjit	14
2.8. Beyin Omurilik Sıvısı	14
2.9. MSS Enfeksiyonlarında BOS İncelemesi	14
2.10. Lomber Ponksiyon Tekniği	17
2.11. Menenjit Tanısı ve Laboratuvar Bulguları.....	17
2.12. Patogenez	19
2.13. Tedavi	20
3. MATERYAL VE METOT.....	22
3.1. BOS Kültürü	25
3.2. CRP Ölçümü	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
KAYNAKLAR	47
EKLER	63
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	63
EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	64
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU	65

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini paylaşarak benim daha donanımlı olmam için elinden geleni yapan ve tez yazım süresince her türlü yardım ve desteği sağlayan yol gösteren ve bana büyük katkı sağlayan başta danışmanım Sayın Prof. Dr. Hakan USLU'ya ve Tıbbi Mikrobiyoloji ABD da görev alan başta değerli ABD başkanımız Prof. Dr. Osman AKTAŞ hocama, Prof. Dr. Halil YAZGI hocama, Prof. Dr. Muhammet Hamidullah UYANIK hocama, Dr.Öğr.Üyesi. Özgür ÇELEBİ hocama, Öğr. Gör. Abdulkadir GÜLEN hocama, Öğr. Gör. Ayşe BAŞTOPÇU'ya şükranlarımı sunarım.

Bugünlere gelmemde her daim yanımda olan ve beni her koşulda destekleyen sevgili annem, babam ve ablama eğitim sürem boyunca ailemden uzak olmama rağmen bana ailemin eksikliğini hissettirmeyen Kalaycı ailesine yürekten teşekkürlerimi sunuyorum.

Halil İbrahim UYGUNER

ÖZET

BOS Örneklerinde Menenjit Etkenlerinin Menenjit Paneli ile Araştırılması

Amaç: Menenjit, pia-araknoid meninkslerin bakteriyel, viral ve fungal ajanlar tarafından enfeksiyonu sonucu meydana gelen santral sinir sistemi enfeksiyonlarından biridir. Merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Bu sebeple hızlı tanı ve tedavi ciddi önem taşımaktadır. Akut bakteriyel menenjit etkenlerin %80-85'inden *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* tip B sorumlu olup, vakaların %80-95'inden polio dışı enterovirüs sorumludur. Ülkemizde bu menenjit etkenlerinin bildirilmesi zorunludur. Bu çalışmada hastanemize gelen hastalardan alınan Beyin Omurilik Sıvısı örneklerinde (BOS) Real-Time polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) metodu ile menenjit etkenlerinin saptanması hedeflenmiştir.

Materyal ve Metot: 2018-2021 yılları arasında hastanemize gelen 256 kişiden alınan BOS örnekleri real-time PZR kullanılarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Sitomegalovirüs (CMV), *Escherichia coli*, Epstein-Barr virüs (EBV), *Haemophilus influenzae*, İnsan Herpes virüsü-6 (HHV-6), Herpes Simpleks virüsü-1,2 (HSV), *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, Varicella-zoster (HHV-3) virüs gibi etkenlerin tanılanması gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Menenjit şüphesiyle gelen 256 hastadan 31'i (%12.1) pozitif olarak belirlenirken 225'u (%87.9) negatif olarak belirlenmiştir. Pozitif olan hastalardan 1 kişide CMV etkeni (%3.22), 1 kişide VZV etkeni (%3.22), 5 kişide *E. coli* etkeni (%16.15), 2 kişide EBV etkeni (%6.45), 2 kişide *H. influenzae* (%6.45), 2 kişide HHV-6 etkeni (%6.45), 6 kişide HSV-1 etkeni (%19.36), HSV-2 etkenine rastlanılmamıştır, *L. monocytogenes* etkenine rastlanılmamıştır, 6 kişide *N. meningitidis* etkeni (%19.36), *S. agalactiae* etkenine rastlanılmamıştır, 3 kişide *S. pneumoniae* etkeni (%9.67) saptanmıştır. Üç kişide ko-infeksiyon (%9.67) tespit edilmiştir.

Sonuç: Menenjitin erken teşhis ve tedavisi, morbidite ve mortaliteyi azaltmada çok önemli bir etkidir. Menenjit şüphesi bulunan hastalarda Rt-PZR yöntemi gibi moleküler yöntemler kullanılarak menenjit etkenlerinin erken saptanması mümkün olabilir. Menenjit etkenlerinin erken teşhisi hastanın gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçmektedir.

Anahtar Kelimeler: bakteriyel menenjitler, menenjit, viral menenjit

ABSTRACT

Investigation of Meningitis Agents in CSF Samples by Meningitis Panel

Aim: Meningitis is one of the Central Nervous System (CNS) infections that occurs as a result of infection of the pia-arachnoid meninges by bacterial, viral and fungal agents. CNS infections cause high mortality and morbidity. For this reason, rapid diagnosis and treatment are of great importance. *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* type B are responsible for 80-85% of acute bacterial meningitis agents, and non-polio enterovirus is responsible for 80-95% of cases. In our country, it is mandatory to report these meningitis agents. In this study, it was aimed to determine the agents of meningitis by Real-Time polymerase chain reaction (PCR) method in cerebrospinal fluid samples (CSF) taken from patients who came to our hospital.

Material and method: Bos samples taken from 256 people who came to our hospital between 2018 and 2021 were retrospectively evaluated using real-time PCR. Cytomegalovirus (CMV), *Escherichia coli*, Epstein-Barr virus (EBV), *Haemophilus influenzae*, Human Herpes virus-6 (HHV-6), Herpes Simplex virus-1.2 (HSV), *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, Varicella-zoster virus were diagnosed.

Results. Of the 256 patients with suspected meningitis, 31 (12.1%) were positive and 225 (87.9%) were negative. Of the patients who were positive, CMV agent in 1 person (3.22%), VZV agent in 1 person (3.22%), *E. coli* agent in 5 people (16.15%), EBV agent in 2 people (6.45%), *H. influenzae* in 2 people (6.45%), HHV-6 agent in 2 people (6.45%), HSV-1 agent in 6 people (19.36%), HSV-2 agent was not found, *L. monocytogenes* agent was not found, *N. meningitidis* agent in 6 people (19.36%), *S. agalactiae* was not found, *S. pneumoniae* was found in 3 patients (9.67%). Co-infection was detected in three people (9.67%).

Conclusion: Early diagnosis and treatment of meningitis is a very important agents in reducing morbidity and mortality. In patients with suspected meningitis, it may be possible to detect meningitis factors early by using molecular methods such as RT-PCR method. Early diagnosis of meningitis agents prevents unnecessary antibiotic use of the patient.

Keywords: bacterial meningitidis, meningitis, viral meningitidis

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CMV	: Cytomegalovirus
CRP	: C-Reaktif Protein
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein-Barr Virus
GBS	: Grup B Streptokok
HHV-6	: Human Herpes Virus
HSV	: Herpes Simpleks Virus
LP	: Lomber Ponksiyon
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
VZV	: Varicella-Zoster Virus

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. BOS örneğinin iş akış şeması.....	17
Şekil 2.2. Meningeal yapı.....	20
Şekil 3.1. BOS örneğinin alınması	23
Şekil 3.2. Örneğin kartuşa yüklenmesi.....	23
Şekil 3.3. Kartuşun cihaza yüklenmesi.....	24
Şekil 3.4. Oluşan amplifikasyon eğrisi.....	24
Şekil 4.1. Menenjit şüpheli hastaların cinsiyet dağılımı.....	26
Şekil 4.2. Pozitif bulguların cinsiyete göre dağılımı.....	26
Şekil 4.3. Tespit edilen etkenlerin dağılımı.....	27
Şekil 4.4. Pozitif menenjit etkenlerinin dağılımı.....	28
Şekil 4.5. Menenjit pozitif hastaların CRP seviyesi.....	29

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Menenjitte BOS bulguları	18
Tablo 2.2. Normal BOS Bulguları	19
Tablo 4.1. Menenjit pozitif hastalarda BOS kültürü.	28
Tablo 4.2. BOS, CRP ve panel bulgularının bir arada değerlendirilmesi.	30
Tablo 4.3. Menenjit etkenlerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	32
Tablo 4.4. Pozitif örneklerin klinik dağılımı.....	32
Tablo 4.5. Aylara göre menenjitin dağılımı	33
Tablo 4.6. Mevsimlere göre menenjitin dağılımı.....	33
Tablo 5.1. Tanıda kullanılan bazı kitler	34

1. GİRİŞ

Merkezi Sinir Sistemi (MSS) enfeksiyonları ensefalit, ensefomyelit, beyin apsesi, menenjit gibi çeşitli klinik bulgularla kendini göstermektedir. MSS enfeksiyonları hızlı ilerleyen, hastada kalıcı hasara neden olup hatta sonu ölümle bitebilmektedir. Klinik durumun hızlı ilerlemesinden kaynaklı hızlı tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. Enfeksiyon etkeninin hızlı tanı ve uygun tedavinin başlatılmasıyla hastanın hayatta kalma olasılığı yükselir.¹⁻² MSS enfeksiyonlarının tanılanmasında Gram boyama ve aside dirençli boyama, hücre sayımı, bakteriyel kültür ve menenjit etkenine ait nükleik asitin saptanmasına yönelik PZR gibi moleküler yöntemler kullanılarak daha hızlı tanı koyulmaktadır.³ MSS enfeksiyonlarının başlıca kaynakları fungal, bakteriyel ve viral etkenlerdir. MSS' ni oluşturan yapılar beyin ve omurilikten meydana gelir. BOS ile meninksler omuriliği sarar ve korur. Beyin üç katmanlı zardan oluşur: dura, araknoid ve pia katmanlarından oluşmaktadır ve spinal kanalı saran meningeal zarların spinal kordun enflamasyonu menenjit olarak tanımlanır.⁴ Menenjit ilaç kaynaklı, viral, bakteriyel, fungal ya da onkolojik olabilmektedir. Menenjit ilk olarak 1805 yılında, Cenevre'deki bir epidemi sırasında rastlanmıştır. Coğrafi farklılıklar, yaş, mevsim, toplumun bazı etkenlere karşı aşılı olup olmaması, genetik altyapı ve sosyoekonomik şartlar gibi faktörlere bağlı olarak ülkemizde ve dünya da sık rastlanan etkenleri; *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* Tip b' dir. Akut aseptik menenjit etkenleri ise genellikle virüsler olarak bilinmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ölüm, sekel oranı ve görülme sıklığı daha yüksektir. Ülkemizde menenjit üzerine çalışma yapan Ceyhan ve ark.2008'de yapmış oldukları bir çalışmada ülkenin tamamında 759 akut bakteriyel menenjit olgusunun görüldüğünü saptamıştır.^{5,7}

Menenjitin neden olduğu hastalık yükünün azaltılması tüm dünyanın önemsediği bir konudur. Bakteriyel menenjit endişe verici bir haldedir, bu tür menenjite yakalanmış her 10 kişiden yaklaşık 1'i ölmekte ve 5 kişiden 1'inde ise ciddi komplikasyonlar gözlenmektedir. Bunun yanı sıra bakteriyel menenjit geçiren bireylerin en az üçte birinde bilişsel bozukluk, nöbetler, işitme kaybı gibi kalıcı hasarlara sahiptir. Böyle etkili bir enfeksiyon için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2020 yılında menenjit etkilerinin önüne geçmek için ciddi yol planı yapmıştır.⁸ Bu çalışmada hastanemize gelen menenjit şüpheli hastalardan alınan BOS örnekleri real-time PZR metodu kullanılarak menenjite neden olan viral ve bakteriyel etkenlerin saptanması sağlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Menenjit Tarihçesi

Hipokrat M.Ö. 460 yılında “Kulakta akut ağrı ve yüksek ateş ölüme sebep olur” sözlerini söyleyerek kulak enfeksiyonunun sonuçlarından bahsetmiştir.⁹ İbn-i Sina’da meningitis bulgularından söz etmiştir.¹⁰ 1768 yılında Edinburgh Üniversitesi’nden Profesör Robert Whytt yaptığı çalışmada tüberküloz menenjit için “beyinde su toplaması” olarak bahsetmiştir.¹¹ Menenjit etkeninin bakterilerin olduğunu tespit eden ise 1887 yılında *meningococcus* bakterisini tanımlayan Avusturyalı bilim insanı Anton Weichselbaum’dur.¹² 1895 yılında BOS’da menenjit tanımlanması ilk olarak Dr.Arthur H. Wentworth tarafından gerçekleştirilmiştir.¹³ 1900’lü yılların sonuna doğru *H.influenzae* tip-b (Hib) aşısı geliştirilerek bu etkenin neden olduğu menenjit vakaları önemli ölçüde azalmıştır.¹⁴ 1906 yılında Simon Flexner adlı bilim insanı atlarda antiserumu bularak meningokokkal kaynaklı ölümleri azaltmıştır.¹⁵

2.2. Menenjit Epidemiyolojisi

Cinsiyet, immün sistem, bazı kan hastalıkları, çevre sosyoekonomik durum, sağlık kuruluşuna ulaşılabilirlik, mevsim, iklim ve coğrafi özellikler gibi etmenler menenjit epidemiyolojisinde önemli rol oynamaktadır¹⁶ Menenjit ülkemizde bildirilmesi zorunlu hastalıklar listesinde bulunmaktadır¹⁷ 2019 yılı itibariyle tüm nedenlere bağlı menenjit vakalarının 2.51 milyon olduğu tahmin edilmekte ve dünya da insidansı 100 bin nüfus başına 32.4 yeni menenjit olgusu olarak düşünülmektedir¹⁸

2.3. Bakteriyel Etkenler

Menenjit etkeni olarak nitelendirilen bakteriyel ajanlar yaşa özgü farklılık göstermektedir. Neonatal dönemde en sık rastlanan bakteriyel menenjit etkeni gelişmiş ülkelerde B grubu streptokoklardır (*S. agalactiae*). İkinci olarak en sık görülen bakteriyel menenjit etkeni K1 antijeni taşıyan *Escherichia coli* türleridir. Gelişmekte

olan ülkelerin çoğunda ise *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. coli* ve *Salmonella* türleri gibi diğer gram-negatif enterik basiller neonatal menenjitin temel sebeplerindendir. Yenidoğana göre daha büyük veya çocuklarda bakteriyel menenjit etkenler *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, serotipleri, 5 yaşından daha küçük çocuklarda ise *H. influenzae*'dir.^{17,19}

Tüm çocukluk çağında en sık saptanan bakteriyel menenjit etkeni ise *N. meningitidis*'dir. Yetişkinlerde ve ergenlerde en sık görülen menenjit etkeni *S. pneumoniae* ve *N. meningitidis*'dir. 50 yaş ve üzeri bireylerde ve immünsüpresif bireylerde *L. monocytogenes* görülür.²⁰

2.3.1. *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae solunum yolu doğal florasında varlığını sürdüren ve çocukluk çağında menenjit etkeni olan, orta kulak iltihabı, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) ve pnömoni gibi bazı hastalıkların önemli faktörü olarak gösterilir. *H. Influenzae*'daki kapsül önemli bir virülans etkidir. Solunum yolunda bulunan epitel hücrelere kolonize olan *Haemophilus* bakterileri buradan kolayca dolaşıma katılma gibi bazı özellikleri bulunmaktadır.²¹ *Haemophilus* türleri Gram-negatif kokobasiller olup küçük ve hareketsizlerdir ayrıca polisakkarit kapsül bulundurur. *Haemophilus* türlerinin geliştirilmesinde, optimal gelişim için kan veya kan ürünleri ile zenginleştirilmiş kültür ortamına fakültatif anaerop olan bu mikroorganizmalar ayrıca %5-10 oranında CO₂ varlığına ihtiyaç duymaktadır. *H. influenzae*'nın üreyebilmesi için X faktörü (hematin) ve V faktöre (nikotinamid adenin dinükleotid) gereksinim duymaktadır. Yetiştirmek üzere kullanılan kanlı kültür ortamı yeteri kadar V faktörüne sahip değildir. *Staphylococcus aureus* başta olmak üzere bazı mikroorganizmalar bolca Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NAD) molekülü salgırlarlar. Bu yüzden yetiştirme sırasında *H.influenzae* türleri *S. aureus* kolonileri yanında üreyebilir ve bu olgu satelit fenomeni

olarak adlandırılır.²² Çikolata agar bakterilerin ilk izolasyonu sırasında kullanılabilen uygun bir ortamdır. Kapsül antijenlerine göre a, b, c, d, e, f olmak üzere altı serotipi vardır menenjit etkeni olan b (Hib) neden olmaktadır. Başlıca akut Hib enfeksiyonlarından olan menenjit vakaların %50'sini oluşturmaktadır. *Haemophilus influenzae*'nin sebep olduğu menenjit BOS'dan saptanabilmektedir. Akut pürülan menenjitde önemi büyük olan Hib taşıyıcılığı ilk 6 aya kadar olan çocuk grubunda seyrek, 3-5 aralığında bulunan çocuk grubunda ise %3-5 civarındadır. Erişkinlerde Hib menenjiti daha nadir görülmektedir. Geçirilmiş nöroşirürjik operasyon, kafa travması, paranazal sinüzit sonrası ortaya çıkabilmektedir. *Haemophilus* menenjiti diğer pürülan menenjitlerden ayırt edilememektedir doğru tedavi uygulanmasına rağmen ölüm oranı hala %2-5 arasındadır.^{23,24}

2.3.2. *Neisseria meningitidis*

Neisseria türleri hareketsiz, fimbriyaları bulunan Gram-negatif diplokoklardır. Spor oluşturma yetenekleri bulunmamaktadır. Oksidaz pozitif ve katalaz negatiftir. Kapsülü direkt görmek zor olsa da yeni izole edilen bakterilerin farklı bağışık serumlarla karıştırılmasıyla kapsülleri şişerek kapsülleri belirgin hale gelmektedir (kapsül şişme reaksiyonu). Meningokoklar ve gonokoklar büyümesi için aerobik bir ortam gerekmektedir optimal üreme sıcaklığı 37°C pH 7,3-7,6'dır. Polisakkarit kapsülleri antifagositik olduğundan, önemli bir virülans etkenidir. Üreyebilmeleri için kan ve kan elamanları, haben sıvısı gibi maddelerin eklenmesi gerekmektedir.²⁵ *Neisseria meningitidis* insanların nazofarinkslerinde kolonizle olmaktadır ve toplumun %10'una yakın bir kısmında gözlenmektedir. Meningokoklar polisakkarit kapsüllerine göre farklı serogruplara ayrılmaktadır. Bu şekilde A, B, C, D, H, I, K, L, W125, X, Y, Z, V ve 29E olmak üzere 14 farklı kapsül serogrup tanımlanmıştır. *N. meningitidis*'in dış membranında farklı protein yapısında antijenler bulunmaktadır.²⁶ Çocuk yaş grubunda

en sık rastlanan menenjit etkeni *Neisseria meningitidis*'dir. Meningokokun konağı sadece insandır. Normal florada zararsız halde bulunabilmesinin yanısıra akut hastalık da oluşturabilmektedir. Meningokoklar; öpme, damlacık, solunum yolları sekresyonu veya doğrudan temas ile bulaşabilmektedir. Menengikok enfeksiyonlarının çoğundan B grubu meningokoklar sorumludur. A grubu meningokoklar menenjit epidemilerinin en belirgin nedeni olarak görülmektedir. Meningokoklar kanlı agar, beyin-kalp infüzyon agar, çikolata agar, zenginleştirilmiş Müller Hinton agar, Thayer Martin besiyeri, 35-37°C'de ve %3-10 CO₂ bulunan ortamlarda üremektedirler. Glikozu ve maltozu fermente edebilen meningokoklar laktozu ve sukrozu fermente edememektedirler.^{27,28}

2.3.3. *Listeria monocytogenes*

L. monocytogenes Gram-pozitif, hücre içi, spor oluşturmeyen, fakültatif aneorobik çomaklardır.²⁹ Katalaz pozitif ve oksidaz negatiftir. 37°C' de hareketsizken oda sıcaklığında ise hareketli haldedir. Kanlı agarda zayıf bir beta hemoliz oluşturma yeteneğine sahiptir. +4°C üreyebilme özelliği ile diğer menenjit etkeni olan (*S. pneumoniae*)'dan ayırt edilmektedir. Koloni formu S tipindedir. Tek tek, uç uca, yan yana, kısa zincirler halinde görülen pleomorfik bir yapıdadır. *L. monocytogenes* doğada fazla oranda görülse de insanlara karşı hastalık oluşturma olasılığı yüksek değildir. BOS örneğinde kokoid formu yüzünden difteroid ile karıştırılabilmektedir. Bu sebepten "kontaminasyon" tanısı koyulabilmektedir. *Listeria monocytogenes*'in on üç serotipi tanımlanmıştır; ancak menenjit etkeninin %80'inden fazlasında 1b, 2b ve 4b serotipi etkindir.³⁰ *L. monocytogenes* enfeksiyonlarında 30 günden küçük bebekler, 60 yaş üstü yetişkinler, bağışıklığı baskılanmış hastalar ve alkol bağımlıları etkilenmektedir. Neonatal menenjitlerine, 50 yaş üstü pnömokok menenjitlerinden sonra en sık ikinci etken *L. monocytogenes*'dir.³¹

2.3.4. *Streptococcus pneumoniae*

Pnömonokoklar Gram-pozitif, kapsüllü ve hareketsizdir. Kısa zincirler ya da diplokok şeklinde organize olmuşlardır. Hastalık oluşturan formları ise daha uzun zincirli olup M tipi koloni oluşturmaktadırlar. Buyyonda damlacık formunda üremesi gözlenmektedir.³²

Antijenik özelliklerin farklılıklarına göre pnömokoklar kapsül polisakkaritlerine göre 92 farklı serotip tanımlanmıştır. *S. pneumoniae* kapsülü özgül serum kullanıldığı zaman şişmektedir (quellung reaksiyonu). Bu reaksiyon sayesinde ise tip saptaması yapılabilmektedir.³³ Kapsüller bakteriyi fagositoza karşı korumaktadır. Ayrıca virülans faktördür patojenitede önemli rol almaktadır. Pnömonokoklar fakültatif anaerob mikroorganizmalardır. *S. pneumoniae* menenjit; bakteriyel menenjitlerin %47'sini kapsamaktadır. Menenjit veya pnömoni etkeni pnömokok suşu, hastanın nazofarinksine daha önce kolonize olmuştur. Bu mikroorganizmanın endojen kaynaklı olduğunu göstermektedir. Pnömonokok menenjit BOS kültüründen izole edilebilmektedir. Organizma yaygın olarak bulunsa da kış aylarında hastalığa daha sık rastlanmaktadır.³⁴

2.3.5. *Streptococcus agalactiae*

S. agalactiae B grubu streptokoklardandır (GBS). Gram-pozitif, katalaz negatif mikroorganizmadır. Kültür preperatlarındaki görüntüsü uzun zincir halindedir. Bu yapısından dolayı *S. pyogenes*'den ayrımı zordur. Kolonileri daha büyük ve koloni etrafında beta hemoliz zonu bulunmaktadır. *S. agalactiae* suçları üç tip serolojik özelliğe göre tanımlanmaktadırlar: (1) gruba özgü B grubu polisakkarit antijen (Lancefield'in ramnoz, N-asetilglukozamin ve galaktozdan oluşan gruplama antijeni), (2) dokuz çeşit tipe özgü kapsül polisakkaridi (Ia, Ib ve II den VIII ve IX) ve (3) yüzey proteini tanılamada kullanılır. Serotip Ia, III ve V kolonizasyon ve hastalıklarda en sık rastlanan serotiplerdir.³⁵

Neonatal menenjitlerinin yaklaşık olarak yarısı B grubu streptokoklardır. Gebelerde asemptomatik vajinal kolonizasyon %15-35 ve bu yol ile yeni doğana geçiş olmaktadır. Yaşamın ilk 7 gününde erken başlangıçlı hastalığa (pnömoni ön planda), 7-90 gün arasında ise geç başlangıçlı hastalığa (menenjit ön planda) neden olmaktadır. Erişkinlerde GBS menenjiti klinik tablosu ve BOS bulguları diğer bakteriyel menenjit etkenlerinden ayırt edilememektedir.³⁶

Genellikle GBS menenjiti yetişkinlerde altta yatan hastalık ve çeşitli etmenlerden (diabetes mellitus, gebelik veya postpartum dönem, kardiyak hastalık, kolajen vasküler hastalıklar, malignensi, alkolizm, hepatik yetmezlik, nörojenik mesane, böbrek yetmezliği, dekübit ülseri ve kortikosteroid kullanımı) ortaya çıkmaktadır.³⁷

2.3.6. *Escherichia coli*

E. coli Enterobacteriaceae familyasına bağlı *Escherichia* cinsi içinde yer alan Gram-negatif basildir. Fakültatif anaerop mikroorganizmalardır. Bazı suşları hareketsizdir; ancak flagella yapıları bulunan suşlar hareket kabiliyetine sahiptirler. Spor oluşturma yetenekleri yoktur. *Escherichia* suşları adezinler ve eksotoksinler olmak üzere iki özel virülans faktöre sahiptirler. Üreme sıcaklığı geniş aralığa sahiptir.(15-45°C) Laktoz, indol, mannitol ve ornitin pozitifdir. *E. coli* bağırsak florasının kommensal bir elemanıdır. *E. coli* menenjitine; genellikle 1 aydan küçük çocuklarda rastlanmaktadır. Yaşlılarda, bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve alkol bağımlılığına sahip bireylerde daha sık rastlanmaktadır. Kafa travması sonrası rinore-otore görülen hastalarda meydana gelebilmektedir.³⁸

2.3.7. Diğer Bakteriyel Menenjit Etkenleri

S. aureus 'a bağlı gelişen menenjitlerin görülme sıklığı daha azdır. Gram- pozitif ve fakültatif organizmadır.³⁹ *S. aureus* genellikle iki yol ile patojenite göstermektedir; birincisi BOS şant cihazı yerleşimi ve bitişik enfeksiyon yayılması ile, ikincisi ise

hemotajen veya spontane gelişen menenjitir. Özellikle *S. aureus* MSS ile ilgili cerrahi operasyonlar sonrasında görülmektedir. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşları genellikle nozokomiyal enfeksiyonlardan ve beyin-cerrahi sonrası hastalardan izole edilirken metisiline duyarlı suşlar toplumdan kazanılmış enfeksiyonlarda daha sık rastlanılmaktadır. *S. aureus* menenjit olgularının %0.8-8.8'inden sorumlu tutulmaktadır.⁴⁰

Bacillus anthracis spor oluşturabilen Gram-pozitif bir mikroorganizmadır. Aerobik veya fakültatif anaerobik şartlarda gelişebilmektedir. Menenjit ise nadiren primer lezyonlardan lenfohematojen yayılımın bir sonucu olarak gelişmektedir. *B. anthracis* sporları insan vücuduna üç farklı yol ile girmektedir. Kutanöz formu, deriden veya derideki bir lezyon ile, bağırsak formu, enfekte olmuş bir hayvanın etinde bulunan *B. anthracis* sporlarının enfekte hayvanın bağırsak mukozasından ve akciğer formu inhalasyon yolu ile gelişmektedir.⁴¹

Pseudomonas aeruginosa Gram-negatif, spor formu oluşturma yeteneği bulunmayan aerobik bir mikroorganizmadır. *P. aeruginosa* menenjite ve beyin apsesine neden olması üç yolla meydana gelmektedir: 1. Kulak, mastoid veya paranasal sinüs gibi bir kaynaktan, 2. Kafa travması, invaziv tanısal girişimler, cerrahi müdahale ile subaraknoidal boşluğa veya beyine direkt inokülasyonu, 3. Üriner sistem, endokard, akciğer gibi uzak bir kaynaktan bakteriyemi sırasında meydana gelmektedir.⁴²

Staphylococcus epidermidis, koagülaz negatif, Gram-pozitif, fakültatif anaerob ve katalaz pozitif olan insan derisi normal flora üyesidir.⁴³ Normal şartlarda zararsız olan bu mikroorganizmalar protez ve tıbbi cihazlar yardımıyla vücuda girmeleri halinde virülansa sebep olabilen fırsatçı patojenlerdir.⁴⁴ *S. epidermidis* menenjiti sıklıkla beyin cerrahisi cihazları ile ilişkilidir. Enfeksiyon hastane kaynaklı olmasından dolayı metisiline karşı dirençlidir.⁴⁵

Enterokoklar; fakültatif, anaerobik ve Gram-pozitiftir.⁴⁶ Enterokoklar mikrobiyotanın %1'inden azını kapsamaktadır.⁴⁷ Menenjit enfeksiyonu nadir olarak görülmektedir. Enterokokal menenjitte genellikle *E. faecalis* ve *E. faecium* neden olmaktadır.⁴⁸

Neonatal dönem dışında enterokokal menenjit nadir olarak görülmektedir. Yetişkinlerde bildirilen menenjitlerin çoğu enterokokal endokarditi ya da üriner sistem enfeksiyonu bulunan, beyin cerrahisi operasyon geçmişi bulunan ve immün sistemi baskılanan hastalarda görülmektedir. Enterokokal menenjit tüm menenjit vakalarının %0.3-4'ünden sorumludur.⁴⁹

Anaerobik mikroorganizmaların neden olduğu menenjitte nadiren rastlanılmaktadır. Bu mikroorganizmalar vücut florasının önemli kısmını kapsamaktadır. Anaerobik menenjit genellikle enfekte olan bir bölgeden MSS'ne yayılan enfeksiyonun sonucunda meydana gelmektedir.⁵⁰ Anaerobik menenjitte; kronik otit, mastoid, sinüzit, beyin cerrahisi, kafa travması abdominal travma ya da cerrahi, gastrointestinal hastalıklar, baş ve boyun kanserleri, konjenital dural efektler yatkınlık sağlamaktadır.^{38,51}

Gram-negatif basiller neonatal dönemde menenjitte neden olmaktadır. Risk faktörü olmayan erişkinlerde ise nadiren menenjit etkeni olarak görülmektedir.⁶⁹ Nozokomiyal menenjitlerin %33 nedenidir.⁵²

Tüberküloz genelde karşımıza akciğer tüberkülozu formunda çıkmaktadır, fakat mortalite ve morbiditeye neden olan form tüberküloz menenjitidir.⁵³ Tüberküloz menenjitin en sık rastlanıldığı yaş aralığı çocuklarda 0-4, erişkinlerde ise 15-25 yaş aralığıdır. Tüberküloz menenjit özellikle beynin bazal kısmını tutmaya eğilimlidir.^{54,55}

2.4. Viral Etkenler

Virüslerin meninksleri enfekte etmesiyle meydana gelmektedir.⁵⁶ Genellikle küçük çocuklarda olmak üzere tüm yaş grubunda görülebilmektedir ve artan yaş ile görülme sıklığı düşmektedir. Viral menenjitin tüm yaş gruplarında en yaygın etkeni Enterovirüslerdir.(Coxsackie veya Echovirus grupları) Parekovirüsler de çocuklarda daha sık görülmektedir.⁵⁷ Aseptik menenjit olgularının %80-95'inde Enterovirüs saptanmaktadır. *Herpesviridae* virüsü ailesi içinde en sık rastlanan menenjit etkeni HSV'dir.⁵⁸

2.4.1. Herpesvirüs Ailesi Menenjitleri

Herpesvirüs ailesi; Herpes Simlex Virus (HSV) Tip 1 ve Tip 2, Cytomegalovirus (CMV), Varisella Zoster Virus (VZV), Epstein-Barr Virus (EBV), Human Herpes Virus (HHV)6-7 ve 8'den meydana gelmektedir. HSV aseptik menenjitin %0.5-3'ünü oluşturmaktadır. Herpes virüsler dört katmanlı bir yapıdan oluşmaktadır. Genomu lineer ve çift iplikli DNA yapısındadır ve zarflı virüslerdir.⁵⁹

2.4.2. Herpes Simpleks

HSV, Alphaherpesvirinae alt ailesinin bir üyesidir. Çift iplikli lineer DNA bulunduran bir virüstür. Herpes ensefaliti HSV-1'in etkeni olduğu ölümcül bir enfeksiyondur. Vücut sıvılarıyla ve doğrudan temas ile bulaşmaktadır. Beynin temporal bölgesini etkilemektedir.⁶⁰ HSV-2'nin bulaşması ise doğrudan temas yoluyla gerçekleşmektedir. HSV-1 ve HSV-2 viral menenjit etkenidir. HSV-1 daha çok sporadik ensefalit ile ilişkilirken HSV-2 menenjitte ilişkilendirilmektedir.⁶¹

2.4.3. Varisella zoster

Suçiçeği hastalığına neden olmaktadır Virüs genellikle orofarenkste ve damlacık yayılması şeklinde bulaşmaktadır. VZV suçiçeği sonrasında latent olarak kalmaktadır ve reaktivasyonu sonucunda ensefalit, Ramsay Hunt sendromu, menenjit, serebellit,

myelit gibi klinik tablolar ile kendini göstermektedir. Zona zoster enfeksiyonu ile gelişen aseptik menenjit klinik olarak klasik menenjit bulguları ile meydana gelmektedir.^{62,63}

2.4.4. Human Herpes Virüs-6

HHV-6, çift zincirli DNA virüsleri HHV-6A ve HHV-6B'nin ortak adıdır. HHV-6A hakkında çok az bilgi olsa da bağışıklığı baskılanmış konakta daha sık rastlanılmaktadır.⁶⁴

HHV-6B öncelikle bebekleri enfekte etmektedir. HHV-6'nın MSS üzerindeki etkileri hala araştırılmaktadır.⁶⁵

HHV-6'nın primer enfeksiyonu veya gizli enfeksiyonu reaktivasyon sonucu nadiren de olsa kötü prognoza sahip menenjit ya da meningoensefalite neden olabilmektedir. HHV- 6 kaynaklı enfeksiyonlar ve reaktivasyonları, virüsün her yerde bulunması sebebiyle çocukluk çağında bulunan kişilerde daha sık görülürken yetişkinlerde nadir olarak saptanmaktadır.⁶⁶

2.4.5. Cytomegalovirüs

Cytomegalovirüs (CMV) konjenital CMV hastalığını etkenidir. İmmün sistemi baskılanan hastalarda asemptomatikten organ disfonksiyonuna kadar farklı belirtilere sahiptir. İnsan CMV *Herpesviridae* veya HHV-5 yani insan herpes virüsü olarak bilinen viral ailedendir. CMV enfeksiyonları genelde tükürük bezleri ile ilişkilidir. Konjenital CMV enfeksiyonu morbidite ve hatta mortaliteye neden olabilmektedir. Enfeksiyon sonrası sitomegalovirüs sıklıkla latent fazda kalır ve herhangi bir zamanda reaktivasyon olabilmektedir. Prematüre bebeklerde daha sık CMV enfeksiyonuna rastlanılmaktadır.⁶⁷

2.4.6. Epstein-Barr Virus

Epstein-Barr virüsü (EBV) çift sarmallı DNA'ya sahip B-lenfositlerini enfekte eden Herpes Virüs ailesinin bir üyesidir. Genellikle virüs bulaşmış epitel hücrelerini barındıran tükürükten yayılmaktadır.^{68,69}

EBV menenjit EBV'nin reaktivasyonu sonucu ile birincil enfeksiyon sonrasında B hücrelerinde kalıcı EBV enfeksiyonunun kurulması ile gerçekleşebilmektedir. Dolaşımda EBV reaktivasyonu gerçekleşirse menenjitli hastalarda hasarlı olan BOS bariyeri virüsün MSS' ne girişine izin verebilmektedir.^{70,71}

2.5. Parazitler

Parazitlerin neden olduğu menenjitlerde BOS'ta eozinofil yoğunluğu görülmektedir. Menenjit ile ilişkili olabilecek en yaygın parazitler; *Gnathostoma spinigerum* ve *Schistosoma*'dır. Diğer etkenler ise *Strongyloides stercoralis*, *Trichinella spiralis*, *Toxocara canis*, *Taenia solium* ve *Fasciola* türleri menenjite neden olabilmektedir.⁷²

2.6. Aseptik Menenjit

Aseptik menenjit, negatif BOS bakteri kültürleri ile farklı etiyolojilere bağlı olarak meninks adı verilen beyin zarlarının iltihaplanmasını belirtmek için kullanılan bir terimdir. Aseptik menenjit etkeni genellikle virüslerdir. Vakaların yarısından fazlasını enterovirüsler oluştururken geri kalan vakaları ise HSV-2, Batı Nil virüsü ve VZV kapsamaktadır. Diğer aseptik menenjit ile ilişki olan virüsler arasında solunum yolu virüsleri (adenovirüs, influenza virüsü, rinovirüs) kabakulak virüsü, arbovirüs, Human Immunodeficiency Virus ve lenfositik koriomenenjit bulunmaktadır. Fungal, bakteriyel ve parazitik bulaşı etkenleri viral etkenlere göre daha azdır. Her yaş grubunda görülebilmektedir; ancak çocuklarda görülme sıklığı yetişkinlere göre daha fazladır.⁷²⁻

2.7. Noninfeksiyöz Menenjit

Bazı nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, antibiyotikler, MSS tutulumu olabilen hastalıklar, influenza ve poliovirüs aşıları sonrasında rastlanılabilir. Nadir görülse de migrenin de menenjit kliniğine yol açtığı bilinmektedir.^{16,17,76}

2.8. Beyin Omurilik Sıvısı

BOS, beynin ventriküllerinde, kafatasında ve omurganın subaraknoid boşluklarında bulunan bir plazma ultrafiltratıdır. İçeriğinde glikoz, aminoasit ve plazmada bulunan bazı küçük hücreler bulundurulur. Beynin beslenmesi, korunması ve atıkların uzaklaştırılması gibi önemli görevleri bulunmaktadır. Hücreler, glikoz, protein gibi büyük moleküllü maddelerin geçişine izin verilmezken iyonlar, vitaminler gibi küçük moleküller nispeten daha kolay BOS'a geçebilmektedir. BOS genellikle koroid pleksus tarafından salgılanmaktadır. Yetişkinlerde salgı miktarı günde 400-600 ml arasında değişmektedir. BOS üretimi ve emilimi bir denge halinde gerçekleşmektedir. Menenjit teşhisi LP yoluyla BOS'nın analizini içermektedir. BOS genelde düşük seviyede glikoz içermektedir ve kültür görüntüsü bulanıktır.⁷⁷

2.9. MSS Enfeksiyonlarında BOS İncelemesi

Menenjit şüpheli hastalar LP ve BOS analizi için temel endikasyonlardan biridir. Menenjit; hastane, toplum, bakteri, viral, mantar kaynaklı olabileceği gibi protozoa kaynaklı da olabilir. Aseptik menenjit BOS analizi gerektiren ve diğer menenjitlerden ayırt edilmesi gereken bir olgudur. MSS enfeksiyonlarında BOS'ta meydana gelen değişiklikler enfeksiyonun tipi ve mikroorganizmanın tespit edilmesi konusunda fikir vermektedir. Bu değişiklikler menenjit ve ensefalit tanısında büyük önem taşımaktadır. Subaraknoid kanama ya da potansiyel hemorajik enfeksiyon koşullarda, mikotik anevrizmalı bakteriyel endokarditte, metastatik tümörler veya BOS'a geçen MSS

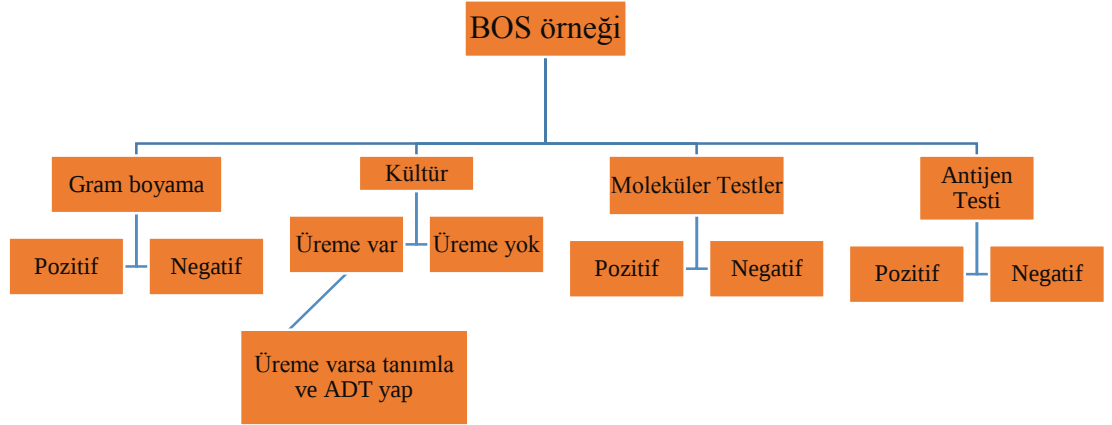
tümörleri, Guillian-Barre sendromu ve multiple skleroz tanısı esnasında BOS analizi gerekmektedir.^{26,78}

BOS'un makroskopik incelemesi yapılırken örneğin bulanıklığına, içeriğinde kan ya da pıhtının varlığına dikkat edilmelidir. TB menenjitli olgusunda örümcek ağı görünümüne rastlanırsa bu durum not edilmelidir. Hücre sayımı aşamasında ise hücre sayımı için kullanılan özel lamalar ya da hemogram cihazları yardımıyla sayım işlemi gerçekleştirilmektedir. Pıhtının olduğu örnekte sayım işlemi yapılması doğru değildir. Çok miktarda kan bulunan örneklerde ise dilüsyon işlemi uygulanarak sayım yapılabilmektedir. BOS örneğin miktarı <1mL ise santrifüj yapılmamalıdır. İki preperat hazırlanmalı, biri yedek olarak alınmalı ve kültüre ekimi yapılmalıdır. Örneğin miktarı >1mL ise örnek 1500g'de 5-10 dakika santrifüj edilip daha sonra boyama ve kültür işlemi yapılmalıdır. BOS mikobakteri tanısı için istenmişse örnek 3000g'de 15-20 dk santrifüj işlemine tabi tutulmalıdır. Süpernatant kısmı serolojik, biyokimyasal ve viral çalışmalarda kullanılabilir. Gram boyama işleminde; boyama işleminde kullanılmak üzere ve stok için olmak üzere iki adet örnek hazırlanmalıdır. Gram boyama özelliği, lökosit varlığı ve türü, mikroorganizma bulunması ve morfolojisi değerlendirilmelidir. Duyarlılık antimikrobiyal tedavide bulunulmuş hastalarda %40-60 antimikrobiyal tedavisi olmayan hastalarda ise %60-80 arasındadır. *C. neoformans* etkeninden şüpheleniliyorsa çini mürekkebi yöntemi kullanılarak, kapsüllü, yuvarlak ve tomurcuklanan maya mantarı varlığı araştırılmalıdır. Bu uygulamanın duyarlılığı %50'dir. Tüberküloz menenjitte şüpheleniliyorsa duyarlılığı düşük olmasına rağmen aside dirençli boyama ile etken saptanması yapılmalıdır. Negatif sonuçta ise yeni örneklerle işlem tekrar edilmelidir. BOS kültürü için işlem steril şartlarda gerçekleştirilmelidir. Çökeltiden inoküle edilecek besiyerine 2-3 damla steril öze ile inoküle edilmez. İnkübasyon işlemi sonrasında izolatların tanılanması

gerçekleştirilmeli ve antimikrobiyal duyarlılık testleri tamamlanmalıdır. Parazit kültürü BOS'ın 100g'de santrifüj edilmesinin ardından çökeltiden 2 damla öncesinde yüzeyine bakteri (*E. coli*, *Klebsiella spp.* ve ya *E. aerogenes*) ekimi yapılmış besiyerine damlatılarak inkübasyona bırakılır ve takip edilir. Birçok virüs için kültür işlemi tanılama açısından önemlidir; ancak uygulamanın zorluğundan tercih edilmez.

Bakteri menenjit olduğu düşünülen hastalara BOS'ta hızlı antijen tarama testlerinin rutin olarak yapılması önerilmez; ancak gram boyama ve kültür sonucu negatif olan hastalar, immün yetmezliği bulunan nötropenik hastalar ve BOS analiz öncesi antimikrobiyal tedavi uygulaması yapılmış hastalar için hızlı tanı testleri yardımcı olabilmektedir. Duyarlılığı tedavi almayan hastalarda serumda %100, BOS'ta ise %98'dir. Viral menenjit düşünülen hastalarda antikor tarama testleri özgül tanıyı destekler niteliktedir. Bakteri menenjit şüpheli hastaların BOS örneklerine PZR kullanımı önerilmektedir. Bunun yanında mikroskopisi ve kültür işlemleri MSS bakteri enfeksiyonlarının tanısında hala önemli bir yer tutmaktadır. Viral menenjitlerde ise PZR sık tercih edilen bir metottur. Tekli ya da multipleks PZR şeklinde uygulanabilmektedir. Multipleks PZR özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda ve örneğin miktarının az olması durumunda tercih edilebilmektedir.⁷⁹

QIAstat-Dx[®] ME paneli nükleik asit temeline dayanan *in vitro* tanı testidir. Kartuşta kurumuş halde bulunan maya olan *Schizosaccaromcyces pombe* sürecin kontrolünü sağlamaktadır.



Şekil 2.1. BOS örneğinin iş akış şeması.

2.10. Lomber Ponksiyon Tekniği

Bazı özel durumların dışında BOS lomber yol ile alınmaktadır. Lomber ponksiyon işleminin uygulanabilmesi için hasta oturur pozisyonda ya da lateral dekübitus pozisyonda ve dizler karına doğru getirilerek yatırılır. Küçük çocuklarda oturur şekilde, yetişkinler ve artmış kafa içi basınç artış sendromu şüphesi olan kişilerde lateral pozisyonda uygulanması tercih edilmektedir. Steril lomber ponksiyon iğnesi ile iki crista illiaca'yı birleştiren çizginin ortasında bulunan L₃-L₄ aralığından giriş yapılarak işlem uygulanmaktadır. Bu bölge steril bir örtü ile kapatılır ve steril solüsyonlarla cilt temizliği sağlanır. Ağrı oluşma ihtimali göz önüne alınarak ağrıyı azaltmak amaçlı lokal anestezi uygulanabilmektedir.⁸⁰

2.11. Menenjit Tanısı ve Laboratuvar Bulguları

Bakteriyel ve viral menenjit olgusunun klinik belirtileri birbirine benzerlik gösterdiğinden MSS enfeksiyonu tanısında temel standart metot hemokültür ya da BOS kültüründe etkenin üremesini sağlamaktır. Ayrıca tanının gerçekleşebilmesini sağlamak için BOS kültürü almak şarttır. Menenjitin erken tanısı ve tedavisi hastalığın seyri

açısından önem taşımaktadır. Hastada kafa içi basınç şüphesi bulunuyorsa intrakraniyal görüntüleme yapılmalıdır. Bu esnada klinik olarak bakteriyel menenjit olmadığı kesinleşmediğinden LP yapılana kadar ampirik antibiyoterapi uygulanmalıdır. Kan testleri tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri, biyokimya; C reaktif protein (CRP), akut faz reaktanları ve kan kültüründen oluşmalıdır. CRP karaciğer tarafından üretimi sağlanmaktadır ayrıca yüksek CRP değeri viral ve bakteriyel menenjit ayrımını yapmakta yararlı olabilmektedir.²⁶ Menenjit tanısının koyulabilmesi için klinik ile laboratuvar bulgularının birlikte tetkik edilmesi gerekmektedir. En önemlisi ise BOS incelemesidir. LP ile elde edilen BOS sitolojik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal olarak incelenmelidir. LP esnasında basınç ölçümü, BOS'nın rengi, mikroskopla direk bakı ile hücre sayımı biyokimyasal olarak glukoz, klor ve protein analizleri, mikrobiyolojik olarak ise lama yayılan örnekte mikroorganizma taraması yapılması, mevcut hücrelerin lenfosit- Perkütan Nefrolitotomi (PNL) ayrımı, viral incelemeler ve kültüre ekim işlemlerinin yapılması gerekmektedir.⁸¹ Menenjitlerde BOS bulguları Tablo 2.1de gösterilmiştir.⁸²

Tablo 2.1. Menenjitte BOS bulguları

	Basınç	Görünüm	Hücre	Protein	Şeker	Ek
Bakteriyel	Artar	Opelsan Pürülan	Yüz/Binlerce PML	Artar	Azalır	
Tüberküloz	Artar	Opelsan	250-500 Lenfosit	Artar	Azalır	Önce PML sonra Lenfosit artar
Mantar	Artar	Değişik sıcaklıkta berrak	10-500 lenfosit	Artar	Azalır	Önce PML sonra Lenfosit artar
Viral Aseptik	Normal veya az artar	Genellikle berrak	0-birkaç yüz çoğu lenfosit	Normal veya az artar	Normal	
Kabakulak Meningosefaliti			1000'e çıkabilir		Azalabilir	

BOS'nın normal görünümü berraktır. Mililitrede 200'den fazla lökosit, mililitrede 400'den fazla eritrosit ya da bakterinin varlığı BOS'nın bulanık bir hal almasına neden olmaktadır.⁸¹ Eritrosit sayısı 6000/mm³'den yüksek ise BOS kanlı, 400-6000/mm³ arasında ise görünümü bulanık ve ksantokromik veya pembemsi görünümündedir. Ksantokromi eritrositlerin parçalanmasının ardından oksihemoglobin ve methemoglobin ortaya çıkmasıdır.²⁶

Sağlıklı bireylerde bulunan BOS özellikleri Tablo 2.2 de gösterilmiştir.⁷⁸

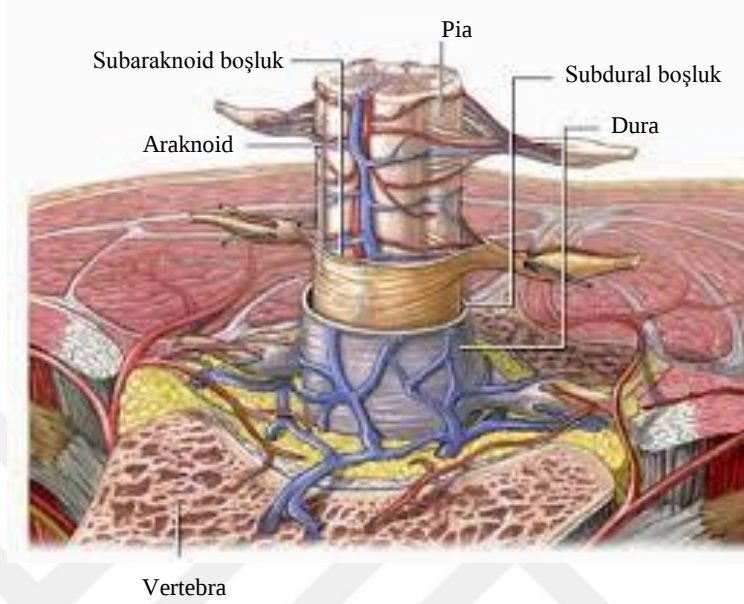
Tablo 2.2. Normal BOS Bulguları

Özgül ağırlık/Ph	1.006-1.007/7.4
Açılış basıncı	50-200 mm H ₂ O
Kırmızı kan hücreleri sayısı	Yok
Beyaz kan hücrelerinin sayısı	0-5 (yenidoğanlarda 30'a kadar)
Beyaz kan hücre tipi	Lenfosit
BOS proteinleri	15-40 mg/dl
BOS laktat	1-3 mmol/L
BOS glukoz	50-80 mg/dL (üçte ikisi kan şekeri)
Mikrobiyal muayene	Mikroorganizma yok

2.12. Patogenez

MSS inflamasyonu; viral, bakteriyel, fungal ve bazı kimyasal ajanlar gibi birçok farklı etkenler sonucu meydana gelmektedir. Bu etkenler biyokimyasal ve hücrel değişimler yol açarak nöral doku ve yapıları korumayı sağlayan membranların (dura, aracnoidea ve pia mater), damar yapıların ve BOS'da meydana gelen değişiklikleri kapsamaktadır. Menenjit etkeni mikroorganizmalar subaraknoid boşluğa hematojen yol ile geçmektedir. Yenidoğanlarda rastlanılan menenjitte sıklıkla bebeğin doğumu esnasında annenin genital ve barsak florasına teması sonucu mikroorganizmayı almaktadır. Ayrıca ameliyat ve LP sırasında doğrudan beyine komşu enfeksiyon merkezlerinden (orta kulak mastoid hücreleri, paranazal sinüsler) ya da travma sonucu ulaşabilmektedir. Etkenlerin çoğunda polisakkarit yapıda kapsül bulunmaktadır; kapsül mikroorganizmanın fagosit edilmesini engellemektedir. Bu şekilde damar içinde

mikroorganizmanın hayatta kalması söz konusudur. Fagositten kaçan mikroorganizmalar meninkse invaze olmaktadır.^{76,83} Meningeal yapı şekil 2.2. da gösterilmiştir.⁶



Şekil 2.2. Meningeal yapı

2.13. Tedavi

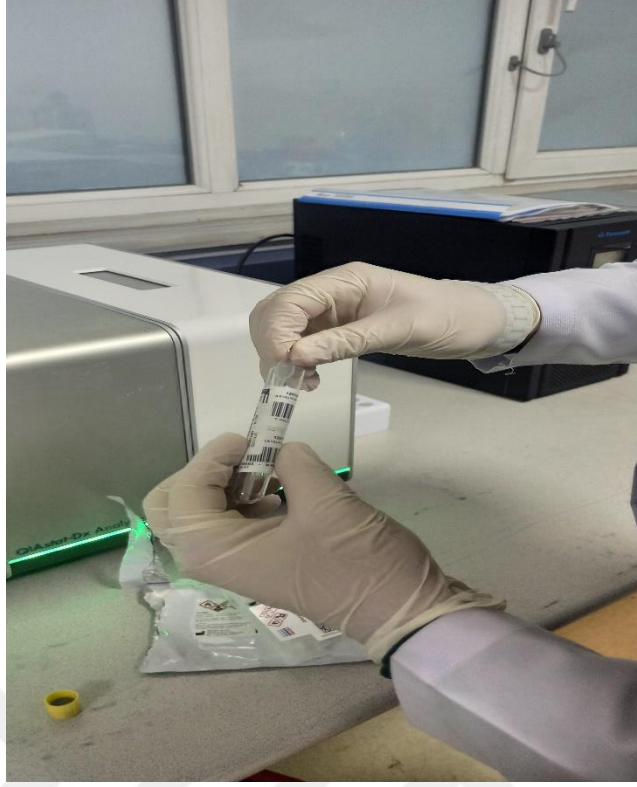
Bakteriyel menenjit hemen müdahale edilmesi gereken önemli bir hastalıktır ve menenjit etkeninin varlığından şüphelenilen hastalarda tedaviye hemen başlamak gerekmektedir. Antibiyotik tedavisine başlanması için serolojik ile mikrobiyolojik test sonuçları beklenilmeden uygulamaya geçilmeli ve uygulanacak antibiyotik dozu 30 dakika içerisinde hastaya verilmesi gerekmektedir. Bakteriyel menenjitten şüphelenilen hastalar için klinik alt gruplar mevcuttur. Alt gruplar için antimikrobiyal tedavi seçimi, hastanın yaşına, klinik ortamına ve antimikrobiyal duyarlılık kombinasyonlarına göre hastalık etkeni olan en sık rastlanılan bakterilere dayanmaktadır. Kültür ve antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarının ardından uygulanacak optimal tedavi değiştirilebilmektedir.^{84,85}

Menenjit tanısında altın standart BOS kültürüdür. LP den önce antibiyotik kullanılması kültür duyarlılığını etkilemektedir. Lateks aglütinasyon testi bakteriyel menenjit etkenlerinin 15 dakika gibi kısa bir zaman diliminde tespit etmede kullanılan bir yöntemdir. Çalışmadan önce antibiyotik kullanımı lateks aglütinasyon duyarlılığını etkilemekte ve kullanıma sınır getirmektedir. PCR tabanlı moleküler yöntemlerin kullanıldığı testler tedavi ve tanıdaki gecikmeyi önlemektedir. Antibiyotik kullanımında dahi BOS'ta var olan mikroorganizmaları saptamaktadır. Speed-Oligo Bakteriyel Menenjit Testi kiti yetişkinlerde menenjit etkeni olan üç bakteriyel ajanın (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae*) tespitinde kullanılmaktadır. Yöntem kültür metodu ile kıyaslandığında kültür yönteminden daha üstün olduğu görülmüştür.⁸⁶

3. MATERYAL VE METOT

LP yöntemi ile alınan BOS örneklerinin laboratuvara dikkatli bir şekilde ulaşımı sağlandı. 2018-2021 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi'ne menenjit şüphesiyle başvuran hastaların BOS örnekleri mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Örnekler santrifüj edilmeden işleme alındı. Örneklerin incelenmesi için QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis Panel kiti ve cihazı kullanıldı. Örnek cihaz tarafından homojenize edildi ve hücreler kartuş içerisinde bulunan liziz bölgesinde liziz edildi. Liziz yüksek hızda dönen rotor aracılığıyla cihaz tarafından gerçekleştirildi. Liziz edilen numuneden nükleik asitler kaotropik tuzlar ve alkol varlığında kartuşun saflaştırma bölgesinden silika membrana bağlanması ile saflaştırıldı. Saflaştırılan nükleik asitler kartuşta liyofilize halde bulunan PZR reaktifleri ile cihaz tarafından karıştırıldı. Örnek ve PZR reaktiflerinin karışımı teste özgü primer ve problemleri barındıran kartuşta PZR bölümlerine dağıtıldı. Cihaz gerçek zamanlı PZR gerçekleştirilmesi için uygun sıcaklık koşullarını oluşturdu ve amplifikasyon eğrilerini oluşturabilmek için cihaz eş zamanlı floresan ölçümü yaptı.

Bakteri, DNA virüslerinin ve fungal etkenlerin tanımlanmasında hedef DNA molekülü iken etken Human parechovirus ya da Enterovirüs ise hedef RNA molekülüdür. Raporlama kısmını cihaz otomatik olarak yapmaktadır. Saptanan etken cihazda pozitif ibaresi ve kırmızı renk ile gösterilmektedir. Etken saptanmamış ise negatif ibaresi bulunur ve yeşil renk ile belirtilmektedir. Test işlemi sırasında herhangi bir problem ile karşılaşılmaması ya da amplifiye olmaması durumunda başarısız olduğu görülebilmektedir.



Şekil 3.1. BOS örneğinin alınması



Şekil 3.2. Örneğin kartuşa yüklenmesi



Şekil 3.3. Kartuşun cihaza yüklenmesi.



Şekil 3.4. Oluşan amplifikasyon eğrisi.

3.1. BOS Kùltürü

Menenjit şùpheli hastaların BOS örneklere retrospektif olarak incelendiğinde; etken mikroorganizmanın saptanması için kùltür işlemleri yavaş bir teknik olmasına karşın menenjit tanısında yeri önemlidir. Gelen örnek 1 mL fazla ise kùltür ve gram boyama için 1500g de 5-10 dk santrifüjün ardından bakteri kùltürü için kanlı agar, çikolata agar (ortam %5-10 CO₂) Macconkey, Löwenstein- Jansen besiyerine ekimi gerçekleştirilir. Koyun kanlı agar ve çikolata agar da inkübasyon süresi 72 saat 35-37°C' de inkübe edilir. Etkenin mikobakteri olduğu düşünülüyorsa Sıvı besiyerine 26-30°C' 6 hafta inkübe edilir. Mantarın etken olduğu düşünülüyorsa Sabouraud- dekstrozu agar ya da Beyin-kalp infüzyon agar kullanılır ve 35-37°C' de 3-4 hafta inkübe edilir.

3.2. CRP Ölçümü

CRP ölçümü yapılan örnekler sarı kapaklı kan tüpünde gelmektedir. CRP seviyesi kanın serum kısmı kullanılarak, biyokimya laboratuvarında tam otomatik cihazlar tarafından ölçülmektedir. Referans değeri 0-5 mg/L olarak belirlendi.

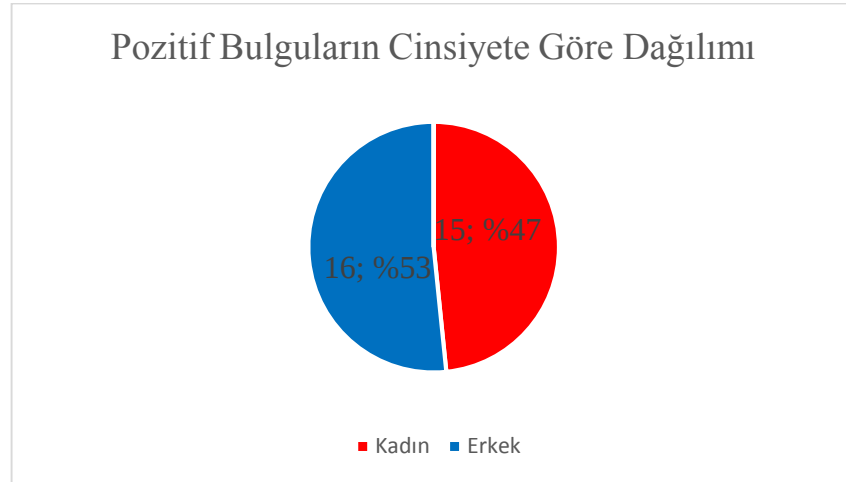
4. BULGULAR

Yapılan çalışmaya 2018-2021 yılları arasında laboratuvarımıza menenjit şüphesi ile gönderilen 256 hasta dahil edilmiştir. 256 hastanın 109 (%43)'ü kadın 147 (%57)'si erkek hasta olarak saptanmıştır dağılımı şekil 4.1'de gösterilmektedir. Hastaların yaş aralığı 0-89 olduğu görülmüştür. Hastaların cinsiyet dağılımı şekil 4.1'de gösterilmiştir.



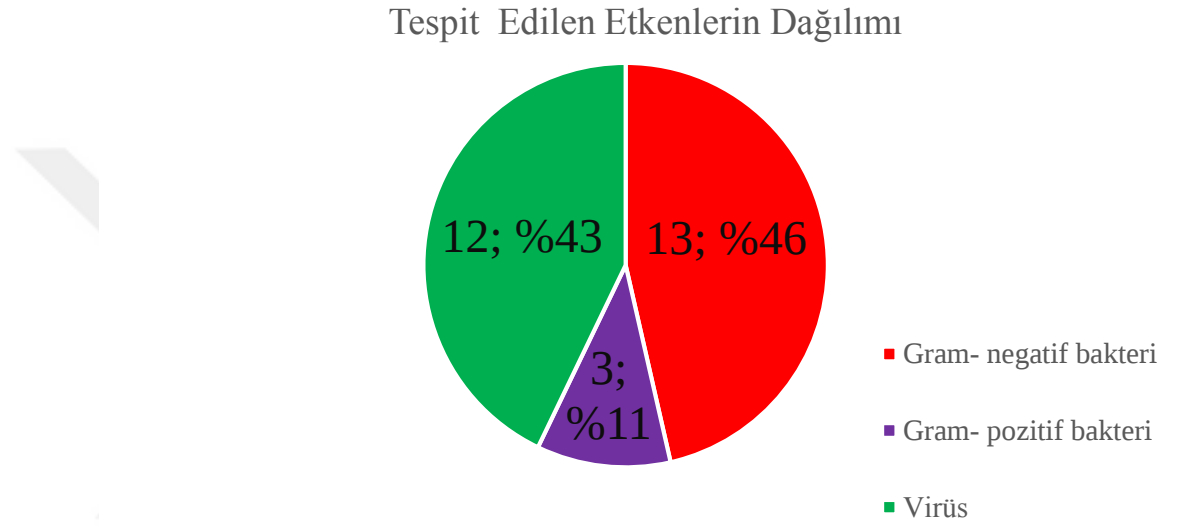
Şekil 4.1. Menenjit şüpheli hastaların cinsiyet dağılımı.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 31'inde (%12.1) menenjit etkenlerine rastlanırken 225 (%87.9) hastada ise menenjit etkeni saptanmamıştır. Pozitif olan bulgulardan 16'sı (%53) erkek bireylerden oluşurken 15'i (%47) kadın bireylerden oluşmaktadır cinsiyet dağılımı şekil 4.2'de gösterilmektedir.



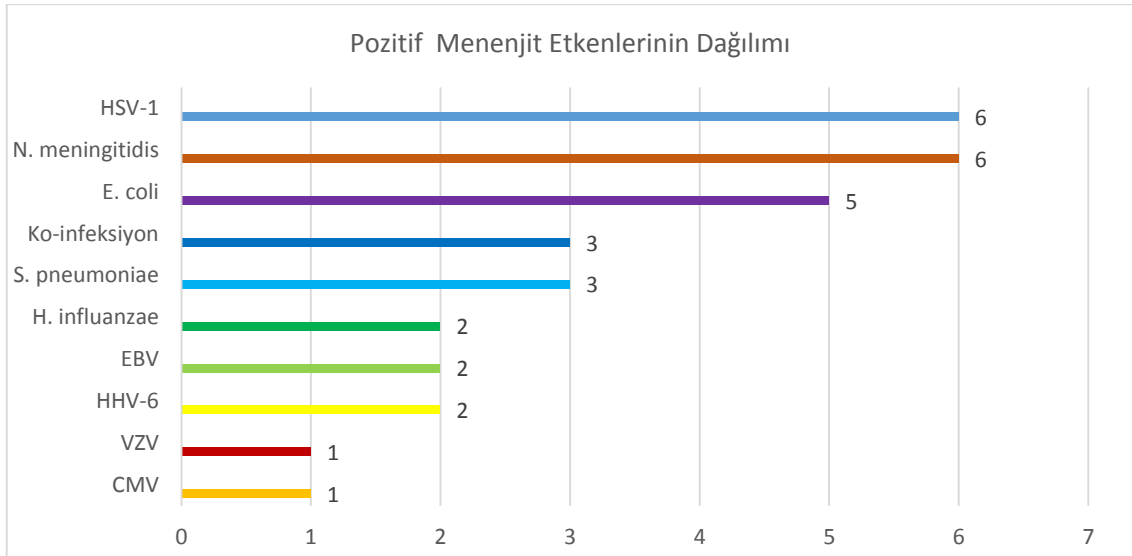
Şekil 4.2. Pozitif bulguların cinsiyete göre dağılımı.

İzolasyon dağılımına bakıldığında en sık izole edilen etken Gram-negatif mikroorganizmalar olurken ikinci sırada viral etkenler saptanmıştır. Gram-pozitif etkenlerin ise daha az tespit edildiği görülmüştür. 3 hastada ise ko-enfeksiyon görülmüştür (EBV+HSV-1, *S. pneumoniae*+VZV, *N. meningitidis*+HSV-1). Tespit edilen etkenlerin dağılımı şekil 4.3’de gösterilmektedir.



Şekil 4.3. Tespit edilen etkenlerin dağılımı.

Pozitif menenjit etkenlerinin dağılımı şu şekildedir: 1 kişide CMV (%3.22), 5 kişide *E. coli* (%16.15), 2 kişide EBV (%6.45), 2 kişide *H. influenzae* (%6.45), 2 kişide HHV-6 (%6.45) 6 kişide HSV-1 (%19.36), 6 kişide *N. meningitidis* (%19.36), 3 kişide ise *S. pneumoniae* (%9.67) etkenine, 1 kişide VZV etkenine (%3.22) rastlanılmamıştır. 31 hastanın içinde 3 kişide ko-infeksiyon (EBV+ HSV-1, *S. pneumoniae*+ VZV, *N. meningitidis*+ HSV-1) (%9.67) *L. monocytogenes*, *S. agalactiae* ve HSV-2 etkenleri tespit edilmemiştir. Pozitif menenjit etkenlerinin dağılımı şekil 4.4’de gösterilmektedir.

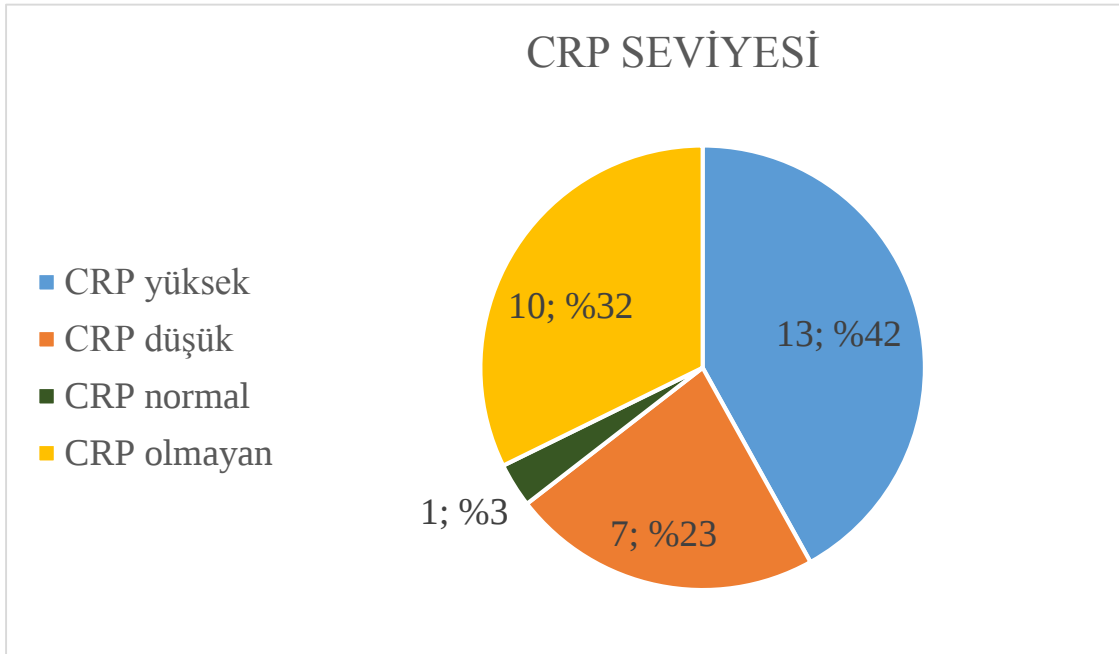


Şekil 4.4. Pozitif menenjit etkenlerinin dağılımı

Tablo 4.1. Menenjit pozitif hastalarda BOS kültürü.

BOS kültüründe Üreme var	BOS kültüründe Üreme Yok	Kontaminasyon ve Etkeni
Alfa hemolitik streptokok	7 kişi	3 kişi <i>Micrococcus</i> <i>Bacillus spp</i> <i>Rhizobium radiobacter</i>
Staf.coa.negatif (MRKNS) 3 kişi		
Gram- pozitif kok <i>S. aureus</i>		
<i>Acinetobacter baumannii</i>		
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>		
Staf. coa. Negatif (MSKNS)		

Çalışmamıza dahil edilen hastaların retrospektif kültür ve CRP sonuçlarına bakıldığında BOS kültüründe üreme saptanan hastaların çoğunda CRP seviyelerinin yüksek olduğu saptandı. BOS kültüründe üreme olmayan fakat CRP seviyeleri yüksek hastaların da olduğu gözlemlendi. Bunun yanında BOS kültürde üremenin olduğu ancak CRP seviyesinin düşük olduğu da gözlemlendi. CRP seviyesi 0-5 aralığının altında olan hastalar düşük üzerinde olan hastalar yüksek olarak kabul edildi. CRP ölçümleri şekil 4.5’de gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Menenjit pozitif hastaların CRP seviyesi.

BOS kültür, CRP ve panel sonucunun bir arada değerlendirildiği tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. BOS, CRP ve panel bulgularının bir arada değerlendirilmesi.

BOS kültür	CRP (mg/L)	Panel Sonucu
Üreme yok	3.23	<i>N. meningitidis</i>
Üreme yok	8.23	<i>E. coli</i>
Üreme yok	14.3	HSV-1
Üreme yok	19.8	HSV-1
Üreme yok	29.8	<i>E. coli</i>
Üreme yok	<3.23	HSV-1+ <i>N. meningitidis</i>
Üreme yok	<3.23	EBV+HSV-1
Alfa hemolitik Streptokok	207	EBV
Üreme yok	4.35	<i>N. meningitidis</i>
Üreme yok	168	<i>N. meningitidis</i>
Üreme yok	<3.23	HSV-1
Micrococcus (kontaminasyon)	4.14	CMV
MRKNS	CRP yok	<i>S. pneumoniae</i>
MSSA	330	<i>E. coli</i>
<i>S. haemolyticus</i> (MRKNS)	9.2	<i>E.coli</i>
<i>A. baumannii-A. calcoaceticus</i>	141	<i>E. coli</i>
Cilt kontaminasyonu	43.4	<i>H. influenzae</i>
Üreme yok	<3.11	<i>N. meningitidis</i>
Üreme yok	19.6	<i>N. meningitidis.</i>
MRKNS	<3.11	HSV-1
Üreme yok	45.6	<i>H. influenzae</i>
Üreme yok	CRP yok	<i>S. pneumoniae</i>
Üreme yok	CRP yok	HHV-6
Üreme yok	CRP yok	EBV
Üreme yok	CRP yok	HSV-1
Üreme yok	CRP yok	HSV-1
Kontaminasyon(<i>R. radiobacter</i>)	CRP yok	HSV-1
Üreme yok	CRP yok	<i>S. pneumoniae</i> +VZV
MSKNS	CRP yok	<i>S. pneumoniae</i>
Üreme yok	CRP yok	HHV-6
Üreme yok	36.6	<i>S. pneumoniae</i>

Menenjit etkenlerinin yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında şu sonuçlar elde edilmiştir: 5-18 yaş grubunda CMV etkeni 1 kişide görülmüş, diğer yaş gruplarında bu etkene rastlanılmamıştır. *E. coli* 5-18 yaş grubunda bulunan hastalardan 1 kişide gözlenirken; 18-25 yaş aralığında bulunan hastalarda 1, 25-45 yaş aralığında bulunan hastalarda ise 3 kişide saptanmıştır. *E. coli* 0-5, 45-65 ve >65 yaş aralığında bulunan hastalarda rastlanmamıştır.

EBV etkenine 18-25 yaş aralığında 1 kişi >65 yaş grubunda 1 kişide gözlemlenmiştir. *H. influenzae* 0-5 yaş grubunda 1, 25-45 yaş grubunda 1 kişi olmak üzere 2 kişide rastlanılmıştır. HHV-6 0-5 ile 25-45 yaş aralığında bulunan hastalardan 2 kişide etkene rastlanmıştır. HSV-1 etkenine 0-5 yaş aralığında bulunan hastalarda 1 kişide gözlenmiştir, 45-65 yaş aralığında bulunan hastalarda 3 kişide ve 65> yaş aralığında bulunan hastalarda da 2 kişide HSV-1 etkeni gözlenmiştir. *N. meningitidis* etkenine 0-5 yaş grubunda 3 kişide, 25-45 yaş grubunda bulunan hastalarda 2 kişide ve >65 yaş aralığında bulunan hastalarda 1 kişide bu etken saptanmıştır. *S. pneumoniae* etkenine 5-18 yaş grubunda bulunan hastalarda 1, 25-45 yaş aralığında bulunan hastalarda 1 kişide ve 45-65 yaş aralığında bulunan hastalarda ise 1 kişide rastlanmıştır. HSV-1 ile EBV etkeninin bir arada bulunduğu enfeksiyon 0-5 yaş grubunda bulunan bir hastada rastlanmıştır. *S.pneumoniae* ile VZV bir arada saptandığı enfeksiyon 5-18 yaş aralığında bulunan hastalardan bir kişide rastlanmıştır. >65 yaş aralığında bir hastada *N. meningitidis*+HSV-1 enfeksiyonu gözlenmiştir. Yaş dağılımı tablo 4.3 de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Menenjit etkenlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

ETKEN	YAŞ DAĞILIMI						TOPLAM
	0-5	5-18	18-25	25-45	45-65	>65	
HSV-1	1	-	-	-	3	2	6
N. meningitidis	3	-	-	2	-	1	6
E. coli	-	1	1	3	-	-	5
S. pneumoniae	-	1	-	1	1	-	3
EBV	-	-	-	1	-	1	2
H. influenzae	1	-	-	1	-	-	2
HHV-6	1	-	-	1	-	-	2
CMV	-	1	-	-	-	-	1
VZV	-	-	-	1	-	-	1
HSV-2	-	-	-	-	-	-	-
L. monocytogenes	-	-	-	-	-	-	-
S. agalactiae	-	-	-	-	-	-	-
Ko-infeksiyon	EBV+HSV1	S.pneumoniae +VZV	-	-	-	N.meningitidis+HSV1	3
Toplam							31

Menenjit etkenlerinin Laboratuvara gönderildiği kliniklerin dağılımı tablo 4.4te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Pozitif örneklerin klinik dağılımı.

ETKENLER	ÖRNEĞİN GELDİĞİ KLİNİK						
	Enfeksiyon Hastalıkları	Nöroloji	Anestezi ve Reanimasyon	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Dahiliye	Beyin Cerrahi	Toplam
N. meningitidis	2	1	-	2	-	1	6
HSV-1	3	2	-	1	-	-	6
E. coli	-	2	1	1	1	-	5
S. pneumoniae	2	-	-	1	-	-	3
Ko-infeksiyon	1	-	-	2	-	-	3
HHV-6	-	-	-	1	1	-	2
H. influenzae	1	-	-	1	-	-	2
EBV	-	1	1	-	-	-	2
VZV	-	-	-	-	1	-	1
CMV	-	-	-	-	-	1	1
S. agalactiae	-	-	-	-	-	-	-
L. monocytogenes	-	-	-	-	-	-	-
HSV-2	-	-	-	-	-	-	-
Toplam	9	6	2	9	3	2	31

Menenjit olgularının ay ve mevsimlere göre dağılımına bakıldığında her mevsimde görülebilme ihtimalinin olduğu tespit edilmiştir. Olgular en sık yaz mevsiminde saptanırken en az kış mevsiminde görülmüştür. Mevsim ve ayların dağılımı tablo 4.5 ve 4.6’te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Aylara göre menenjitin dağılımı

Aylar	Kişi Sayısı
Ocak	2
Şubat	1
Mart	1
Nisan	3
Mayıs	4
Haziran	5
Temmuz	2
Ağustos	4
Eylül	3
Ekim	2
Kasım	2
Aralık	2

Tablo 4.6. Mevsimlere göre menenjitin dağılımı

Mevsimler	%
İlkbahar	25.8
Yaz	35.49
Sonbahar	22.59
Kış	16.12

5. TARTIŞMA

MSS enfeksiyonu; ensefalit, nörit, subdural ampiyem ve menenjit gibi olgularla kendini göstermekte ve geniş bir klinik dağılım ile ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyona bakteri, protozoa, parazit ve virüs gibi etkenler neden olmaktadır.⁴ Etkenlerin tanınmasında birçok yöntem kullanılmış olup son yıllarda nükleik asit amplifikasyon testleri hızlı, yüksek özgüllük ve duyarlılık sebepleriyle daha sık tercih edilmektedir. Bu kitlerin büyük bir kısmı aşağıda tablo 5.1 de gösterilmiştir.

Tablo 5.1. Tanıda kullanılan bazı kitler

Marka	Tespit Ettiği Etken Sayısı	Özgüllük %	Duyarlılık %
Biofire® filmarray®	OE	99.8	94.2
FTD NEURO 9	OE, parvovirüs B19	100	93.8
QIAstat-Dx®	OE+ <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ,	99.93	95.24
Bio-Speedy®	OE +	98.24	100
Menenjit/Ensefalit RT-qPCR	İnsan Herpes virüsü 8		
MX-17			
Meningitis Bacterial ELITE	OE	100	100
MGB®			
FTD Viral meningitis	OE	98.9	93.1-99.9

Özgüllük duyarlılık oranlarında kitlerin kendi sayfaları referans tutulmuştur
OE= ortak etken (E. coli K1, H. influenzae, L. monocytogenes, N. meningitidis, S. agalactiae, S. pneumoniae, CMV, HHV-6, HPeV, VZV, EV, HSV-1, HSV-2, Cryptococcus neoformans/gatii.)

Bizim çalışmamızda ise kullanmış olduğumuz QIAstat-Dx® kiti kullanılmıştır. Kullanılan yöntem zor numunelerde bile saptama gücündeki yüksek oran sebebiyle tanılamada oldukça güvenilir bir araçtır. Yaklaşık 15 adet menenjit/ensefalit etkenini 70 dakika gibi kısa bir sürede analiz edip sonuçlarını anlaşılır bir şekilde göstermektedir. Bütün bu özelliklerin bulunması yöntemin güvenilirliğini arttırmaktadır. Bunun yanında geniş etken yelpazesi ile birçok etkenin saptanmasında önemli rol almaktadır. Menenjit son zamanlarda gelişen teknoloji ve tanıda kolaylıkların artmasına rağmen morbiditesi

ve mortalitesi yüksek olan enfeksiyon hastalıklarından bir tanesidir. Erken teşhis ve tedavi gerçekleştirilmesi ile mortalite ve morbidite oranlarında düşüşe neden olmaktadır.⁸⁷

Menenjit tanısı koyulan hastalara doğru ve etkin tedavi ve hastaneye yatış süresince takip edilmelidir. Amplifikasyon temeline dayanan PZR gerek viral gerek bakteriyel nükleik asidin BOS'da saptanması ile MSS enfeksiyonlarının tanılanmasında başarı oranı oldukça yüksektir.¹ Menenjit coğrafi bölgeye, mevsime, gelişmişlik seviyesine göre değişkenlik göstermektedir.⁸⁸ Hastaların cinsiyeti değişkenlik gösteren bir etkidir. Bu etken üzerine farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Altunal ve ark.⁸⁹ yaptığı bir çalışmada 98 hastanın olduğu bir grupta 61'erkek (%62) 37'si kadın (%38) kadın olarak bulunmuştur.

Yaryüzlü ve ark.⁹⁰ yaptığı bir çalışmada 137 menenjit şüpheli hastadan oluşan bir grupta 50'si kadın (%36.5) 87'si erkek (63.5) hastadan oluşmaktadır.

Hsieh ve ark.⁹¹. yaptığı bir çalışmada 621 hastanın 396'sı erkek (%63.76) 225'i kadın (36.24) olduğunu ve erkeklerde yaş ortalamasının 52 kadınlarda ise 56 olduğunu belirtmiştir.

Dias ve ark.⁹² yapmış olduğu bir çalışmada ise 1412 hastanın 707'si erkek 705'inin kadın olduğunu belirtmiştir.

Dias ve ark.⁹³ yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise menenjit şüpheli hastaların bulunduğu bir grupta hastaların 447'sinin erkek 481'inin kadın olduğunu belirtmiştir.

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise 31 menenjitli hastanın bulunduğu grupta 16'sı erkek (%53) 15'i (%47) kadın hastadan oluşmaktadır.

Menenjit olgusunda yaş önemli bir parametredir ve bütün yaş aralığında bulunan hastalarda çeşitli mikroorganizmalar tarafından görülebilmektedir. Işıkkay ve ark. yapmış olduğu çalışmada 20 menenjit olgusunun bulunduğu hasta topluluğunda 2ay-

2yaş arasında bulunan hastaların sayısı 7, 2-5 yaş arasında bulunan hastaların sayısı 8 ve >5 hastaların sayısını ise 5 olarak saptamıştır.⁹⁴

Magazzini ve ark. yaptığı bir çalışmada 202 hastadan oluşan toplulukta 30 yaşından küçük olan hasta sayısı 52, 30-36 yaş aralığında bulunan hasta sayısı 50, 37-56 yaş aralığında bulunan hasta sayısı 54 ve >56 yaş grubunda var olan hasta sayısını 46 olarak belirtmiştir.⁹⁵

Hara ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise 20 menenjit hastanın bulunduğu bir hasta grubunda 23-35 yaş aralığında bulunan menenjitli hastaların sayısı 6, 35-47 aralığında bulunan menenjitli hastaların sayısı 7, 47> menenjitli hastaların sayısını 7 olarak saptamıştır.⁹⁶

Lee ve ark. yaptığı çalışmada 22-77 yaş aralığında 13 bakteriyel menenjitli yetişkin hasta olduğunu belirtmiştir.⁹⁷

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise 31 hastanın olduğu grupta: 0-5 yaş aralığında bulunan hasta sayısı 7, 5-18 aralığında bulunan hasta sayısı 4, 18-25 yaş aralığında bulunan hasta sayısı 1, 25-45 yaş aralığında bulunan hasta sayısı 10, 45-65 yaş aralığında bulunan hasta sayısı 4 ve >65 hastaların sayısı ise 5 olduğu görülmüştür. Çalışmamızda menenjit olgusu daha çok 0-5 ve 25-45 yaş aralığında daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.

Menenjit her mevsimde görülebilen bir etkindir; fakat etkenlerin tanınması için ayırt edici bir parametre değildir. Oya ve ark. yaptığı bir çalışmada pozitifliğin en sık olduğu aylar haziran, temmuz, ağustos ve eylül aylarında olduğunu belirtmiştir.¹

Twabe ve ark.⁹⁸ yapmış olduğu bir çalışmada menenjit olgusunun yaz aylarında 54(%30.2), kış aylarında başvuran hastaların sayısı 49 (%29.4), 48 başvuru ilkbahar aylarında (%27.4) ve 28 başvuru sonbahar aylarında (%15.6) olduğunu tespit etmiştir.⁹⁸

Ai ve ark. yaptığı bir çalışmada menenjit olgusu ile en sık başvuru ilkbahar ve yaz aylarında olduğunu sonbahar ve kış aylarında daha seyrek olduğunu saptamıştır.⁹⁹

Çalışmamızda menenjit olgularının mevsimlere göre başvuru oranlarına bakıldığında yaz aylarında başvuruların sayısı 11 (%3.49), ilkbaharda başvuruda bulunan hastaların sayısı 8(%25.8) sonbaharda başvuruların sayısı 7 (%22.59) ve kışın hastaneye başvuran hastaların sayısı ise 5 (%16.12) olarak saptanmıştır.

Menenjit vakaları önceki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde her mevsimde görülebileceği literatüre bağlı olarak yaz aylarında daha yüksek oranda görülebileceği söylenebilir.

Menenjit çeşitli mikroorganizmaların meninksleri enfekte etmesiye meydana gelmektedir. Bakteriyel ajanlardan en sık izole edilen mikroorganizmalar neonatal dönemde B grubu streptokoklar, tüm çocukluk çağında *N. meningitidis* ve yetişkinlerde ise *S. pneumoniae*'dir ^{17,19} Viral menenjit etkeni olarak Enterovirüs tüm yaş gruplarında etkilidir.⁵⁷

Kahraman ve ark.¹⁰⁰ ülkemizde yapmış olduğu bir çalışmada ise izole ettiği mikroorganizmaları şöyle belirtmiştir; *S. pneumoniae* 14, *N. meningitidis* 2, *H. influenzae* 1, *L. monocytogenes* 1, *S. pneumoniae*+ *N. meningitidis* 1, *S. pneumoniae*+ enterovirüs 2, *S. pneumoniae* + EBV 2, *N. meningitidis* + enterovirüs 2, *S. pneumoniae* + HHV-6 1, Grup B streptokok (GBS) + enterovirüs olmak üzere 27 kişide bakteriyel menenjit etkenleri tespit edilirken 14 kişide ise viral menenjit etken tespit edilmiştir. Viral etkenlerde dağılım şöyledir; Enterovirüs 7, HSV-1 2, HSV-2 1, VZV 1, Enterovirüs +HSV-1 1, Enterovirüs + EBV 1, HSV-1 + EBV 1 kişide izole edildiği belirtilmiştir.

Sunwoo ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada 161 bakteriyel menenjit vakasından toplum kaynaklı menenjitte en sık izole edilen *K. pneumoniae* (%25.6) bunu *S. pneumoniae* (%18.6) ve *L. monocytogenes* (%11.6) takip etmiştir. *H. influenzae* enfeksiyonların %4.7'sini oluşturmaktadır. *N. meningitidis* etkenine rastlamadığını belirtmiştir.¹⁰¹

Tunus'ta gerçekleştirilen bir çalışmada 253 vaka menenjit şüpheli olarak kaydedildi. Bu vakalardan ise sadece 53 kişi pozitif sonuç verdiği tespit edilmiştir. Pnömonokok menenjiti (%69.84), meningokokal menenjit (%28.57) ve Hib etkenli menenjit (%1.59) olduğunu saptanmıştır.¹⁰²

Ungureanau ve ark.¹⁰³ yapmış olduğu bir çalışmada 258 hastanın olduğu vakada 85 menenjit vakası bulunduğu belirtilmiştir. Bu vakalardan 30 tanesinin viral kaynaklı olduğu belirtilmiştir. Viral menenjite neden olan etkenlerin; kene kaynaklı ensefalit virüsü (%20.7), Enterovirüs (% 60), VZV (%17.2) ve HSV-2 (%3.4) olduğunu saptamıştır. HSV-1 ve EBV etkenlerine rastlanılmamıştır. Bakteriyel etkenlerin neden olduğu 15 menenjit vakasında ise; *S. pneumoniae* (%46.7), *N. meningitidis* (% 6.7), *Streptokok spp.* (%13.3), *H. influenzae* (%6.7), *L. monocytogenes* (%6.7), *S. aureus* (%6.7), *Mycobacterium tuberculosis* (%6.7) ve *Borrelia burgdorferi* (%6.7) olarak belirtmiştir.

Bizim çalışmamızda ise 31 hasta pozitiflik göstermiştir (%12.1). Pozitif olan hastalardan 1 kişide CMV (%3.22), 5 kişide *E. coli* (%16.15), 2 kişide EBV (%6.45), 2 kişide *H. influenzae* (%6.45), 2 kişide HHV-6 (%6.45), 6 kişide HSV-1 (%19.36) 6 kişide *N. meningitidis* (%19.36), 3 kişide *S. pneumoniae* (%9.67), 1 kişide VZV (%3.22) ve 31 hasta içinde 3 kişide ko-enfeksiyon (%9.67) tespit edilmiştir. HSV-2, *L. monocytogens* ve *S. agalactiae* etkenlerine rastlanılmamıştır.

Menenjit olgusu farklı kliniklerde görülebilmektedir. Klinik dağılımı menenjit olgusunun etki alanını saptamak için önemli olacağı düşünülebilmektedir. Çaycı ve ark. yaptığı bir çalışmada; *S. pneumoniae* Dahiliye kliniğinde, Enfeksiyon hastalıkları kliniğinde, Nöroloji, Acil ve ilkyardım, Çocuk acil olmak üzere toplamda 5 farklı klinikte menenjit olgusunun etki alanını saptamıştır. *N. meningitidis* Enfeksiyon hastalıkları kliniğinde, Çocuk acil, Çocuk nöroloji olmak üzere 3 farklı klinikte saptanırken, *H. influenzae* sadece Nöroloji kliniğinde saptamıştır. HSV-1 Enfeksiyon hastalıkları, Çocuk acil, Çocuk Enfeksiyon olmak üzere 3 farklı klinikte saptamıştır. HSV-2 ve HHV-6 yalnızca Çocuk acil kliniğinde saptanmıştır. EBV sadece Dahiliye kliniğinde saptanırken VZV yalnızca Enfeksiyon hastalıkları kliniğinde saptamıştır.³

Bizim çalışmamızda ise etkenlerin kliniğe göre dağılımı şöyledir; CMV yalnızca Beyin cerrahi kliniğinde, EBV; Nöroloji ve Anestezi kliniğinde görülmüştür. *E. coli*, Nöroloji, Anestezi ve reanimasyon, Çocuk sağlığı ve Dahiliye kliniğinde görülmüştür. *H. influenzae* Enfeksiyon hastalıkları ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde görülürken. *N. meningitidis* Enfeksiyon hastalıkları, Nöroloji, Çocuk sağlığı, hastalıkları ve Beyin cerrahi kliniğinde görülmüştür. *S. pneumoniae* Enfeksiyon hastalıkları, çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğinde saptanmıştır.

HSV-1 Enfeksiyon hastalıkları, Nöroloji ve Çocuk sağlığı kliniğinde görülmüştür. HHV-6 Çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniği ve Dahiliye kliniğinde saptanmıştır. VZV yalnızca Dahiliye kliniğinde saptanırken Ko-infeksiyon ise Enfeksiyon hastalıkları kliniği ve Çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğinde saptanmıştır. Tabloya bakıldığında şu çıkarım yapılabilmektedir; *N. meningitidis*'in farklı kliniklerde görülme sıklığı fazla olduğu söylenebilmektedir.

Nergiz⁸³ yaptığı bir çalışmada BOS kültürü ile olguların %20.5'i gram- pozitif menenjit etkeninin olduğunu saptamıştır. *S. aureus*, *S. pneumoniae* ve *S. hominis* en sık saptanan etkendirler

Gültepe ve ark.⁸⁷ RT-PZR yöntemi ile yapmış oldukları bir çalışmada gram-pozitif etkenlerden *S. pneumonia* %10 gram negatif etkenlerden *N. meningitidis* %2 ve *H. influenzae* %1 olduğunu saptamıştır.

Kavuncuoğlu ve ark. yaptığı bir çalışmada olguların %51'inde gram-pozitif bakterilerin var olduğunu, %44'ünün gram-negatif bakteriler ve %5'inin fungal etken olduğunu saptamıştır¹⁰⁴

Peros ve ark.¹⁰⁵ yaptığı çalışmada MALDI-TOF MS yöntemi kullanılarak olguların %31'i gram-pozitif bakterilere, %69'u gram-negatif bakterilere ait olduğunu saptamıştır.

Zhao ve ark.¹⁰⁶ yaptığı bir çalışmada kan ve BOS kültürü ile olguların %61'inde gram-negatif bakteriler etkenken %31'inde ise gram- pozitif bakterilerin etken olduğunu tespit etmiştir.

Wong ve ark.¹⁰⁷ yaptığı çalışmada kültür, lateks aglütinasyon testi ve PZR kullanılarak olguların %66'sına gram-pozitif bakterilerin, %34'üne ise gram-negatif bakterilerin neden olduğunu saptamıştır.

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise olguların %48'i virüs etkenli olurken %12'si gram-pozitif bakteriler ve %40'ı ise gram-negatif bakterilere ait olduğunu tespit ettik.

CRP bakteriyel enfeksiyonlarda artışı hızlıdır. Yılmaz ve ark yaptığı bir çalışmada 61 hastanın olduğu bir grupta menenjitli hastaların CRP seviyeleri ölçülmüştür. Bu hastaların 20'si aseptik menenjit, 13'ü tüberküloz menenjit ve 28'i akut bakteriyel menenjit olgusudur. Tüberküloz menenjit ve akut bakteriyel menenjit olgularında CRP seviyelerini çok yüksek olarak bildirmiştir.¹⁰⁸

Bir diğerk çalışmada 49 menenjit tanısı almış hastanın olduğu bir grupta 39 hastada CRP seviyesi yüksek olarak bildirilmiştir.⁸³

Bizim alışmamızda ise 31 menenjit tanılı hasta arasında 13 hastanın CRP seviyesi yüksek, 7 hastanın CRP seviyesi düşük, 1 hastanın CRP seviyesi normal ve 10 hastanın ise CRP seviyelerinin ölçümünün yapılmadığını saptadık.

Ulusoy ve ark.¹⁰⁹ yaptığı çalışmada bakteriyel menenjit olgularında CRP değerinin yüksek olduğunu saptamışlardır.

Dubos ve ark.¹¹⁰ yaptığı çalışmada ise 198 vakanın olduğu bir toplulukta CRP değerindeki artışı bakteriyel menenjit olgusuyla ilişkili olduğunu saptamıştır.

Boskabadi ve ark.¹¹¹ yaptığı çalışmada menenjit pozitif olan yenidoğanlarda menenjit pozitif olmayan hastalara göre CRP değerlerinin iki kat daha fazla olduğunu belirtmiştir.

Javadinia ve ark.¹¹² yaptığı bir çalışmada CRP septik menejitte aseptik menenjite göre yüksek olduğunu belirtti.

Bizim alışmamızda CRP yüksek olan hastalarda genellikle bakteriyel menenjit etkeninin varlığı tespit edildi. Viral etkenlerde de CRP'nin yüksek olduğu olgularda bulunmaktaydı.

BOS kültürü menenjit tanısında büyük önem taşımaktadır. Abuhandan ve ark.¹¹³ yaptığı bir çalışmada BOS kültüründe gözlenen üremeler şu şekildedir; *S. pneumoniae* 6 kişide, *S. aureus* 4 kişide, *A. baumannii* 1 kişide, *N. meningitidis* 1 kişide ve 1 kişide *Pseudomonas spp.* bulunduğunu yaptığı çalışmayla belirtmiştir.

Santos ve ark.¹¹⁴ yaptığı bir çalışmada ise BOS kültüründe gözlenen üreme şu şekildedir; *S. pneumoniae* 35 kişide, *N. meningitidis* 38 kişide, *H. influenzae* 3 kişide ve 32 kişide diğer etkenlere bağlı BOS kültür üremesi olduğunu belirtmiştir.

Ceyhan ve ark.⁷ yaptığı çalışmada *N. meningitidis* 23 kişide, *S. pneumoniae* 12 kişide ve 6 kişide Hib etkeninin BOS'ta üremesini saptamıştır.

Uzun ve ark.¹¹⁵ yaptığı çalışmada BOS kültür üremesi şöyledir; *N. meningitidis* 5 kişide, *S. pneumoniae* 4 kişide, *S. agalactiae* 1 kişide, *Morexella catarrhalis* 1 kişide, *M. tuberculosis* 1 kişide, *L. monocytogenes* 1 kişide ve 2 kişide *S. epidermidis* üremesinin olduğunu belirtmiştir.

Öztürk ve ark.¹¹⁶ gerçekleştirdiği çalışmada *A. boumannii* 2 kişide, *C. albicans* 2 kişide, *E. cloacae* 2 kişide, *E. gallinarum* 2 kişide, *E. coli* 3 kişide, *K. pneumoniae* 4 kişide, *M. luteus* 1 kişide, *P. aereuginosa* 2 kişide, *S. aureus* 3 kişide, Koagülaz (-) Staphylacoccus 10 kişide ve 1 kişide ise *S. mitis* üremesi görülmüştür.

Bizim çalışmamızda ise BOS kültüründe üreyen mikroorganizmalar şöyledir; alfa hemolitik streptokok 1 kişi, Staf.coa.negatif (MRKNS) 3 kişi, *S. aureus* 1 kişi, *A. baumannii* ve *A. calcoaceticus* kompleksi 1 kişi, Staf.coa. negatif (MSKNS) ve 3 kişide kontaminasyon kaynaklı üreme gözlendi.

Menenjit etkenlerinin tanılanmasında birçok yol mevcuttur. Tercih edilmesi gereken yol hızlı tanı yeteneğine sahip olmalıdır. Klasik BOS kültür işlemi bu yol için oldukça yavaş ilerleyen bir işlemdir. Menenjit etkeninin üremesi gün alabilmekte, sonuçlarda değişkenlik görülebilmektedir.¹¹⁷

Sero-aglütinasyon testlerinin uygulanması basit olarak görülse de hastanın örnek vermesi öncesinde antimikrobiyal tedavi alması durumunda duyarlılıkta azalma görülebilmektedir. Çoklu-aglütinasyona bağlı çapraz reaktivite bazı ser-aglütinasyon testleri için sorunlu olabilmekte ve izolatın karakterizasyonu engelleyebilmektedir.¹¹⁸

Yanal akış testleri (LFT) sıvı bir örneğin kuru reaktiflerle aktive olmasına dayanan bir yöntemdir. Farklı LFT türleri bulunmaktadır. En önemli yararları hızlı ve tek kullanımlık bir yapıda olmalarıdır. Farklı LFT türleri arasında, antikorları tanıma bölgesi bulunan yanal akışlı immuno-testler bulunmaktadır. Bunun örneği BOS'tan meningokokal serogrupları saptayabilen MeningoSpeed tanı testidir. Sero-aglütinasyon ve LFA duyarlılıkları yüksek ve yöntemin kolaylığı orta gelirli ülkelerde daha kullanışlı bir hal almasına neden olmaktadır.^{119,120}

16s rRNA menenjit tanısında kullanılabilen bir yöntemdir. Uygulama süresi kısa olup kültüre göre daha hassastır. 16srRNA'nın hedeflenmesi kültürde üremesi güç olan mikroorganizmaların saptanmasının yanında kültüre alınamayan mikroorganizmaların saptanmasına olanak tanımaktadır. Maliyeti yüksek ve uzmanlık gerektiren bir uygulamadır. Bu metot üzerine daha fazla çalışma yapılması, yöntemin olumsuz ve olumlu yönlerini ortaya çıkaracaktır.¹²¹

Nükleik asit amplifikasyonuna dayanan yöntemler daha sık kullanılmaktadır. Kültür ile üretimi sınırlanan mikroorganizmaların tespitinin üstesinden gelerek büyük bir önem kazanmıştır. Mikroorganizmanın DNA/RNA'ları hedeflemektedir. Yöntem için kullanılan sarf malzemelerinin maliyeti yüksektir. Bu maliyeti azaltan eş zamanlı

PZR ve çoklu hedefin eş zamanlı tespiti içeren multipleks PZR kullanımı tercih edilmeye başlamıştır. Hassasiyetleri yüksek olan bu uygulamanın laboratuvar ve maliyet önemli sorunlarındanır.¹²²

Gerçek zamanlı PZR çalışma esnasında sonucun takip edilmesi sebebiyle yüksek duyarlılığı ve çözüm gücünün yüksek olması sebebiyle klasik PZR'a göre avantajlı olarak kabul edilmiştir.¹²³

DoKyung ve ark. döngü aracılı izotermal amplifikasyon tekniği kullanarak *N. meningitidis*' in tanımlanmasını sağlamıştır. Yöntem PZR metodu ile karşılaştırıldığında %100 klinik duyarlılığa %99.6 klinik özgüllüğe sahip olduğunu ve PZR tekniğine göre yöntemin daha hassas olduğunu belirtmiştir.¹²⁴

MALDI-TOF MS etken teşhisinde kullanılabilen bir yöntemdir uygulama saatler içinde gerçekleştirilebilir hızlı ve ucuz bir yöntem olup önemli laboratuvar alt yapısı gerektiren bir yöntemdir ve BOS için yaygın kullanımı yoktur.¹²⁵

Mikroarray yöntemi de menenjit etkeni saptamasında kullanılabilir. Hibridizasyon temeline dayalı bir yöntemdir. Günümüzde bu yöntemin sağlamış olduğu özgüllük, yüksek verim ve doğruluk oranının yüksek olması sebebiyle tıbbi alanda kullanımı da artış göstermektedir. Çoklu bakteriyel enfeksiyonu saptaması mikroarray yönteminin potansiyelini ortaya koymuştur. Türe özgü bakteri problemlerinin varlığı bakterilerin tanımlanmasında büyük avantaj olduğu düşünülmektedir.¹²⁶

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan retrospektif çalışma sonucunda şu sonuçlar elde edilmiştir.

- Menenjit tanısı alan hastalarda erkek cinsiyeti sayıca fazlaydı. Etkenlerin görülme sıklığı sırasıyla Gram-negatif, viral ve Gram-pozitif mikroorganizma olarak saptandı. Gram-negatif etkenlerde en sık rastlanılan etken *N. meningitidis* olurken Gram-pozitif etkenlerde ise *S. pneumoniae* olduğu görüldü. Viral etken olarak ise HSV-1 etkeni hakimdi.
- Üç hastada ko-enfeksiyona rastlanıldı. Bunlar sırasıyla; EBV+HSV-1, *S. pneumoniae*, VZV ve *N. meningitidis*+ HSV-1. Ko-infeksiyon genellikle bakteri ve virüsün enfekte olmasıyla görülmüştür. Gelen hastaların hiçbirinde *L. monocytogenes*, *S. agalactiae* ve HSV-2 etkenine rastlanılmadı.
- BOS kültürü çalışılan hastaların 7'sinde mikroorganizma saptandı. 3 kişide MRKNS, 1 kişide alfa hemolitik streptokok, 1 kişide *S. aureus*, 1 kişide *A. baumannii*, *A. calcoaceticus* ve 1 kişide MSKNS saptanmıştır.
- Olgularda etkenlere tüm yaş gruplarında rastlanırken 25-45 ile 0-5 yaş grubunda daha fazla rastlandı. 25-45 yaş aralığında en sık tespit edilen etken *E. coli* olurken 0-5 yaş aralığında ise *N. meningitidis* sayıca fazlaydı. Menenjite her mevsimde yakalanılma ihtimali bulunmaktadır; fakat, olgulara en sık yaz mevsiminde rastlanıldığı görülmüştür.
- Olgular enfeksiyon hastalıkları, nöroloji, anestezi ve reanimasyon, çocuk sağlığı ve hastalıkları, dahiliye ve beyin cerrahi servislerinden laboratuvara gönderildi. Sayıca en fazla BOS örneği gelen servis Çocuk

Sağlığı ve Hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları servislerinden gönderilmiştir.

- 21 hastanın CRP ölçümü yapılmıştır. Ölçüm yapılan hastalardan 13 kişi (%42) yüksek, 7 kişi (23) düşük ve 1 kişi (%3) CRP olmayan hasta sayısı ise 10 (%32) olarak saptandı. BOS kültüründe üreme saptanan hastaların çoğunda CRP seviyelerinin yüksek olduğu saptandı. CRP'si yüksek olup BOS kültüründe üreme olmayan hastalarda gözlenmiştir.
- CRP seviyesi bakteriyel menenjitin şiddeti hakkında bir fikir oluşturabileceğini düşünmekteyiz.
- Mevcut kitleri iyileştirme çalışması yapılarak kitlerin tanı yelpazesi artırılarak menenjite neden olan gerek bakteriyel gerek viral hatta diğer mikroorganizmaların saptanması hastalığın hızlı teşhisi için önemlidir. Günümüzde kullanılan kitlerde kit içeriğinde bulunan menenjit ajanlarının dışında etkenleri saptayamamaktadır. Bunun çözümü menenjit teşhisini hızlandırılmaktadır.
- Mevcut menenjit tanısında multipleks PZR tercih edilmektedir. Ancak mikroarray yönteminin potansiyeli yapılan çalışmalarda ortaya koyulmuştur. Yüksek verimlilik ve yüksek hassasiyet menenjit tanılanmasında mikroarrayin kullanılabileceğini göstermektedir.
- Yapılan çalışmalar LAMP tekniğinin de yüksek verimde ve özgüllükte olduğunu göstermiştir. Ekipman gereksinimlerinin fazla olamaması maliyet için uygun olduğu anlamına gelmektedir. BOS için ileri çalışmalara ihtiyaç duyan bu yöntem ilerleyen zamanlarda MSS enfeksiyonlarının tanısında önemli yer alabileceği düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Akkaya O, Güvenç HI, Yüksekaya Ş, Opuş A, Güzelant A, Kaya M, Kurtoğlu MG, Kaya N. Real-time pcr detection of the most common bacteria and viruses causing meningitis. *Clinical Laborotory*,2017,63:827-832.
2. Kaşifoğlu N, Aslan M, Durmaz G, Us T. Santral sinir sistemi enfeksiyonlarında, Herpes simplex virüs varlığının beyin omurilik sıvısı örneklerinde real time pcr yöntemiyle araştırılması. *Osmangazi Tıp Dergisi*,2017,39:62-67.
3. Çaycı YT, Daştan MSE, Vural DG, Bilgin K, Birinci A. Menenjit şüpheli hastaların beyin omurilik sıvısı örneklerinde menenjit paneli etkenlerinin araştırılması. *J Biotechnol & Strategic Health Res*,2021,5:98-104.
4. Giovane RA, Lavander PD. Central nerveous sytem infections. *Clinics in Office Prattice*,2018,45:505-518.
5. Duman Y, Yakupoğulları Y, Tekerekoğlu MS, Güçlüer N, Otlı B. Bir üniversite hastanesi laboratuvarında beyin omurilik sıvısında izole edilen mikroorganizmaların üç yıllık geriye dönük analizi. *Dicle Tıp Dergisi*,2012,39:70-74.
6. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit II: klinik bulgular ve tanı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*,2003,46:128-138.
7. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, Borrow R, Dikici B, Turgut M, Kurt N, Aydoğan A, Ecevit C, Anlar Y, Gulumser O, Tanir G, Salman N, Gurler N, Hatipoglu N, Hacimustafaoglu M, Celebi S, Coskun Y, Alhan E, Celik U, Camcioglu Y, Secmeer G, Gur D, Gray S. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerging infectious diseases*, 2008,14:1089-1096
8. Worl Healt Organization. Meningitis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningitis> 21 Şubat 2022

9. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? JAMA 1999; 282:175–181.
10. Walker AE. Infectious and inflammatory involvement of the CNS. In: Walker AE, Laws ER, Udvarhelyi GB eds. The Genesis of Neuroscience by A. Earl Walker. 1998;219–221.
11. Whytt R. Observations on the Dropsy in the Brain. Irish Journal of Medical Science. 2014;183:493–499.
12. Weichselbaum A. Ueber die Aetiologie der akuten Meningitis cerebrospinalis. Fortschritt der Medizin 1887;5:573–583.
13. T.E.C. Jr. Dr. Arthur Wentworth and the first lumbar puncture at the Boston Children's Hospital in 1895. C.Pediatrics 1978; 62,401.
14. Clements DA. Haemophilus Influenzae Type b. In: Gershan AA, Hotez PJ, Katz S, eds. Krugman Infection Diseases of Children, 11th ed. Philadelphia: Mosby Co, 2004;239-257.
15. Flexner S. The results of the serum treatment in thirteen hundred cases of epidemic meningitis. J Exp Med 1913;17:553–576.
16. Prober GG. Central nervous system infections. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson textbook of pediatrics, 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2007;2512-2524.
17. Saez-Llorens X, McCracken GH. Meningitis. In: Gershan AA, Hotez PJ, Katz S, eds. Krugman Infection Diseases of Children, 11th ed. Philadelphia: Mosby Co, 2004; 373-390.
18. Chen J, Jiao Z, Liang Z, Ma J, Xu M, Biswal S, Ramanathan M, Sun S, Zhang Z. Association between temperature variability and global meningitis incidence. *Enviroment International*,2022,171:1-8

19. Laving AM Musoke RN, Wasunna AO, Revathi G. Neonatal bacterial meningitidis at the newborn unit of Kenyatta National Hospital. East Afr Med J. 2003;80:456-462.
20. Microbiology of the Nervous System Richard T. Johnson. Chapter 96.
21. Cengiz AT. Haemofil Grubu Bakteriler. Ustaelebi Ő. (editr). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara, GneŐ Kitabevi,1999: 579-588.
22. Tülek N, FıŐkın NT. Akut Bakteriyel Menenjitler. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1390-1422.
23. zkuyumcu C, Us D, Sancak B, Alp A, Sarıbağ Z, akar A. Haemophilus. zkuyumcu C. (editör). Klinik Bakteriyoloji El Kitabı, Ankara, Gneğ Tıp Kitabevleri, 2009: 175-181.
24. Torun MM. Haemophilus Türleri. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 2243-2249.
25. Bilgehan H. Neisseria ve Moraxella. Klinik Mikrobiyoloji zel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. Fakülteler Kitabevi BarıŐ Yayınları, 2000: 317-346.
26. Sağlam M. Bakteriyel menenjit etkenlerinin araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi, 2011
27. William M, Janda ve Charlotte A, Gaydos. Neisseria. Murray PR, Barron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Bağustaoğlu A. (eviri Editörü). Klinik Mikrobiyoloji, Ankara, Atlas Kitapçılık, 2009: 601-620.

28. Parlak M. Akut Bakteriyel Menenjitler. Toplumda Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi No:61, 2008: 151-164
29. Rogalla D, Bomar PA. *Listeria Monocytogenes*. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534838/> 22 Mart 2022
30. Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM (eds). *Infections of the Central Nervous System*, Third ed, Lippincott-Williams and Wilkins, Philadelphia. 2004:347-422.
31. Sönmez E. *Listeria monocytogenes*. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (Editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2008:2095-2102.
32. Dion CF, Ashurst JV. *Streptococcus Pneumoniae*. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470537/> 22 Mart 2022
33. Beckler Edith, Macleod P. The neufeld method of pneumococcus type determination as carried out in a public health laboratory: a study of typings. *The Journal of Clinical Investigation*, 13, 1935:901-907
34. Mańdziuk J, Kuchar EP. Streptococcal Meningitis. [Updated 2022 May 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554448/> 22 Mart 2022

35. Hanna M, Noor A. Streptococcus Group B. [Updated 2022 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553143/> 24 Mart 2022
36. L XS, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. *Lancet*. 2003;361:2139–2148
37. Khan FY. *Streptococcus agalactiae* meningitis in adult patient: a case report and literature review. <https://www.hindawi.com/journals/cruid/2016/6183602/> 24 Mart 2022
38. Zunt JR. *Central nervous system infection during immunosuppression*. Neurol Clin 2002; 20 (1):1-22.
39. Taylor TA, Unakal CG. Staphylococcus Aureus. [Updated 2022 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441868/> 29 Mart 2022
40. Aktaş F, Altoparlak Ü, Çelebi S, Erol S. AKTAŞ F, ALTOPARLAK Ü, ÇELEBİ S, EROL S Akut bakteriyel menenjit ve santral sinir sistemi şant enfeksiyonlarında etkenler ve antibiyotik duyarlılıkları. Mikrobiyoloji Bülteni. 2005; 39(1): 9 - 16.
41. Gürcan Ş, Akata F, Kuloğlu F, Erdoğan S, Tuğrul M. Meningitis due to bacillus anthracis. *Yonsei Medical Journal*, 2005, 46:159-160
42. Wilson MG, Pandey S. Pseudomonas Aeruginosa. [Updated 2022 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557831/> 30 Mart 2022

43. Lee E, Anjum F. Staphylococcus Epidermidis. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563240/> 2 Nisan2022
44. Otto M. (2009). Staphylococcus epidermidis--the 'accidental' pathogen. *Nature reviews. Microbiology*, 7(8), 555–567. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2182> 2 Nisan 2022
45. Noguchi, T., Nagao, M., Yamamoto, M., Matsumura, Y., Kitano, T., Takaori-Kondo, A., & Ichiyama, S. (2018). Staphylococcus epidermidis meningitis in the absence of a neurosurgical device secondary to catheter-related bloodstream infection: a case report and review of the literature. *Journal of medical case reports*, 12(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1646-7> 2 Nisan 2022
46. Said MS, Tirthani E, Lesho E. Enterococcus Infections. [Updated 2022 May 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567759/> 2 Nisan 2022
47. Raza T, Ullah SR, Mehmood K, Andleeb S. Vancomycin resistant enterococci: a brief review, *J Pak Med*, 2018,68:768-772
48. Laria C, Stassi G, Costa GB, Leo RD, Toscano A, Cascio A. Enterococcal meningitidis caused by enterococcus casseliflavus. First case report. *BMC Infectious Diseases*,2005,5:
49. Yağmur G, Ömeroğlu E, Daş T, Iraz M, Çom U. Enterococcus faecalis'in neden olduğu fatal bakteriyel menenjitolgusu. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*,2015,17(1): 36-38

50. Heerema MS, Ein ME, Musher DM, Bradshaw MW, Williams TW. Anaerobic bacterial meningitis. *The American Journal Of Medicine*, 1979, 67(2):219-227
51. del-Estal PL, Montero PG, Fernandez MA, Gomez MLC, Pastor AC, Zuburi CG. Bacterial meningitis due to gram- negative bacilli in adults. *Revista de Neurologia*, 2010,50(8):458-462
52. Leblebicioğlu H. Bakteriyel menenjit etyopatogenezi. *Ankem Dergisi*,1994,8(3):285-289
53. Kaarabay O, Öğütlü A, Teker B. Tüberküloz menenjit. *Nobel Medicus*,2011,7(2):5-8
54. Cagatay AA, Ozsut H, Gulec L, et al. Tuberculous meningitis in adults— experience from Turkey. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 469-473.
55. Kösehasanoğulları G, Yüce A, İdman F. Tüberküloz menenjit tanılı iki olgu. *Türk Nöroloji Dergisi*, 2012,18:26-29
56. Cantu RM, M Das J. Viral Meningitis. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545217/> 11 Nisan 2022
57. Mijovic H, Sadarangani M. To p or not to lp? Identifyin the etiology of pediatric meningitis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2019,38(6):39-42
58. Çiçek C, Pullukçu H, Kalfaoğlu H, Kahraman H, Saz EU. Akut menenjit kliniği ile başvuran hastaların bos örneklerinde viral etkenlerin tanısı. *Flora*,2015,20(4):174-181
59. Corey L, Spear PG. Infections with herpes simplex viruses (2). *The New Emglad Journal Of Medicine*,1986,314(12):749-757

60. Hayderi LE, Rübber A, Nikkels AF. The apha-herpesviridae in dermatology: herpes simplex virus type I and II. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*,2017,68(1):1-5
61. Fatahzadeh M, Schwartz. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis and management. *Journal Of The American Academy Of Dermatology*,2007,57(5):737-766
62. Cesur S, Ersoy F, Sarı M, Hatipoğlu ÇA, Kılış EK, Kınıklı S. Bir olgu nedeniyle varicella zoster ensefaliti ve tüberküloz menenjit birlikteliği. *Journal of Medicine and Palliative Care*,2021,2(4):149-152
63. Mogensen TH, Larsen CS. Aseptic meningitis caused by reactivation of varicella zoster virus in two immunocompetent patients. *Scan J Infect Dis*,2006,38:815-818
64. King O, Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/> 21 Nisan 2022
65. Ansari A, Li S, Abzug MJ, Weinberg A. Human Herpes viruses 6 and 7 and central nervous system infection in children. *Emerging Infectious Diseases*,2004,10;1-5
66. Maniam GB, Wilkerson H, Milton JS. Human herpes virus 6 meningitis in an adult. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*,2020,33;246-247
67. Gupta M, Shorman M. Cytomegalovirus. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459185/> 23 Nisan 2022
68. Odumade OA, Hogguist KA, H. H. Jr. Progress and problems in understanding and managing primary epstein barr virus infections. *Clinical Microbiology Reviews*,2011,24;193-209

69. Dunmire SK, Verghese PS, Jr HHB. Primary epstein barr virus infection. *Journal of Clinical Virology*,2018,102:84-92
70. Zhang, N, Zuo, Y, Jiang, L, Peng, Y, Huang, X, & Zuo, L. Epstein -barr virus and neurological diseases. *Frontiers in Molecular Biosciences*,2022,8
71. Kelly, M. J., Benjamin, L. A., Cartwright, K., Ajdukiewicz, K. M., Cohen, D. B., Menyere, M., Galbraith, S., Guiver, M., Neuhaus, F., Solomon, T., Lalloo, D. G., & Heyderman, R. S. (2012). Epstein-barr virus coinfection in cerebrospinal fluid is associated with increased mortality in Malawian adults with bacterial meningitis. *The Journal of infectious diseases*, 205(1), 106–110. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir707> 26 Nisan 2022
72. Graeff-Teixeira C, da Silva AC, Yoshimura K. "Update on eosinophilic meningoencephalitis and its clinical relevance", *Clinical Microbiology Reviews*, 2009, 22: 322–348.
73. Kumar R. Aseptic meningitis: diagnosis and management. *Indian Journals of Pediatrics*,2005,72:57-63
74. Jarrin I, Sellier P, Lopes A, Morgand M, Makovec T, Delcey V, et al. Etiologies and management of Aseptic meningitis in patients admitted to an internal medicine department. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan;95(2):e2372. 9 Mayıs 2022
75. Han SY, Choi HY, Kim JM, Park KR, Youn YC, Shin HW. Etiology of aseptic meningitis and clinical characteristics in immune-competent adults. *Journal of Medical Virology*,2016,88:175-179
76. Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*, 1993,6:118–136.

77. Sakka L, Coll C, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*.2011,128:309-316
78. Hrishi AP, Sethuraman M. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis and interpretation in neurocritical care for acute neurological conditions. *Indian J Crit Care Med*,2019,23:115-119
79. Steril vücut sıvıları örneklerinin laboratuvar incelemesi rehberi çalışma grubu. *Klimud*.
80. Tülek N, Tanyel E. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarına Genel Bakış. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1375-1390.
81. Hacımustafaoğlu M. Bakteriyel menenjitlerde tanı ve tanıda sorunlar. *Ankem Dergi*,2008,22:166-170
82. Kanra G. Bakteriyel Menenjitler. Kanra G, Akalın HE (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları Akut Bakteriyel İnfeksiyonlara Yaklaşım*, Ankara, Güneş Kitabevi Yayınları, 1993: 44-65.
83. Nergiz A. 2010-2018 Yılları Arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına Başvurmuş Menenjitli Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi,Diyarbakır:Dicle Üniversitesi, 2018
84. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar. Sempozyum Dizisi No:61,2008:151-164

85. Brouwer MC, Tunkel AR, Van de beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical Microbiology Reviews*,2010,23;467-492
86. Başpınar EÖ, Dayan S, Bekçibaşı M, Tekin R, Ayaz C, Deveci Ö, Haşoğlu S. Comparison of culture and pcr methods in the diagnosis of bacterial meningitis. *Braz J Microbiol*,2017,48:232-236.
87. Gültepe B, Bayram Y, Güdücüoğlu H, Çıkman A, Berktaş M. Bir üniversite hastanesinde bakteriyel ve viral menenjit etkenlerinin farklı pcr yöntemleri ile karşılaştırılması. *Abant Medical Journal*,2015,4:125-129
88. Pires FR, Franco ACBF, Gilio AE, TrosterAJ. Comparison of enterovirus detection in cerebrospinal fluid with bacterial meningitis score in children. *Einstein*,2017,15:167-172
89. Altunal LN, Öztürk S, Aydın M, Özel AS, Kadanalı A. Santral sinir sistemi enfeksiyonu tanılı 98 olgunun klinik özellikleri. *Ankem Derg*,2021,35:77-84.
90. Yaryüzlü M, Aslan G, Ülger M, Ülger ST, Emekdaş G, Kuyucu N, Kaya A. Yenidoğan dışı menenjit şüpheli hastalarda bakteriyel menenjit etkenlerinin klasik ve moleküler yöntemlerle araştırılması, *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg*,2017,47:205-212
91. Hsieh DY, Lai YR, Lien CY, Chang WN, Huang CC, Cheng BC, Kung CT, Lu CH. Sex-based differences in bacterial meningitis in adults: epidemiology, clinical features, and therapeutic outcomes. *Journal of Infection Public Health*,2021,14:1218-1225
92. Dias SP, Brouwer MC, Bijlsma MW, Ende A, Beek D. Sex based differences in adults with community acquired bacterial meningitis: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infections*,2017,23:121e9-121e15

93. Dias SP, Brouwer MC, Bijlsma MW, van der Ende A, van de Beek D. Sex-based differences in pneumococcal serotype distribution in adults with pneumococcal meningitis. *The Journal of Infection*,2016,73:616-619
94. Işııkay S, Yılmaz K. Çocukluk yaş grubunda akut bakteriyel menenjit: 20 olgunun değerlendirilmesi. *Gaziantep Tıp Dergisi*,2013,19:93-98
95. Mahazzini S, Nazerian P, Vanni S, Paladini B, Pepe G, Casanova B, Crugnola C, Grifoni S. Clinical Picture of meningitis in the adult patient and its relationship with age. *Intern Emerg. Med*, 2012,7:359-364.
96. Hara M, Ishihara M, Nakajima H. Use of filmarray[®] meningitis/encephalitis panel to detect pathogenic microorganism in cerebrospinal fluid specimens: a single-center retrospective study. *The Journal of International Medical Research*,50,2022:1-8.
97. Lee JJ, Lien CY, Chien CC, Huang CR, Tsai NW, Chang CC, Lu CH, ChangWN. Anaerobic bacterial meningitis in adults. *Journal of Clinical Neuroscience: Official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*,2018,50:45-50.
98. Tewabe T, Fenta A, Tegen A, Mezgebu M, Fentie T, Zeleke T. *Ethiop J Healty Sci*,2018,28:563-570.
99. Ai J, Xie Z, Liu G, et al. Etiology and prognosis of acute viral encephalitis and meningitis in Chinese children: a multicentre prospective study. *BMC InfectDis*. 2017;17(1):494.
100. Kahraman H, Tünger A, Şenol Ş, Gazi H, Avcı M, Örmən B, Türker N, Atalay S, Köse Ş, Ulusoy S, Taşbakan MI, Sipahi OR, Yamazhan T, Gülay Z, Çavuş AS, Pullukçu H. Toplum kökenli santral sinir sistemi enfeksiyonlarında bakteriyel ve viral etiyolojinin moleküler yöntemler ile değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni*,2017,51:277-285

101. Sunwoo JS, Shin HR, Lee HS, Moon J, Lee ST, Jung KH, Park, Jung KY, Kim M, Lee SK, Chu K. A hospital -based study on etiology and prognosis of bacterial meningitis in adults. *Scientific Reports*,2021,11:1-7
102. Boubaker SH, Lakhal M, Fathallah C, Mhimdi S, Aida Bouafsoun, Kechrid A, Smoui H. Epidemiological study of bacterial meningitis in Tunisian children beyond neonatal age, using molecular methods:2014-2017. *African Health Scienses*,2020,20:1124-1132
103. Ungureanu A, Meer JVD, Bicvic A, Abduehl L, Chiffi G, Jaques L, Riniker FS, Leib SL, Bassetti CLA, Dietmann A. Meningitis, meningoencephalitis and encephalitis in bern; an observational study of 258 patients. *BMC Neurology*,2021,21:1-11
104. Kavuncuoğlu S, Gürsoy S, Türel Ö, Aldemir EY, Hoşaf E. Neonatal bacterial meningitis in turkey: epidemiology risk factors and prognosis. *J Infect Dev Ctries*,2013,7:73-81
105. Peros T, Schuppen JV, Bohte A, Hoidamont C, Aronica E, Haan TD. Neonatal bacterial meningitis versus ventriculitis: a chort- based overview of clinical characteristic, microbiology and imaging. *Eur J Pediatr*,2020,179:1969-1977
106. Zhao Z, Yu JL, Zhang HB, Li JH, Li Zk. Five-year multicenter study of clinical test of neonatal prulent meningitis. *Multicenter Study*,2018,57:389-397
107. Wong CH, Duque JR, Wong JSC, Chan KMC et all. Epidemiology and trends of infective meningitis in neonates and infantsless than 3 mounths old in Hong Kong. *Int j Infect Dis*,2021,111:288-294.urban area: etiologic study and prognostic factors. *Infection*,2007,35:406-413

108. Yılmaz A. Menenjitlerin Tanı ve İzleminde Serum C-Reaktif Proteinin Rolü ve Prognoza Etkili Faktörler. Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Konya:Selçuk Üniversitesi,2000.
109. Ulusay E, Özçelik AM, Öztürk A, Çitlenbik H, Yılmaz D, Duman M, Bakteriye menenjitin erken tanısında klinik ve laboratuvarın yeri. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med*,2020,7:117-121.
110. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, et all. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*,2008,162:1157-1163.
111. Boskabadi H, Heidari E, Zakerihamidi M. Etiology, clinical findings and laboratory parameters in neonates with acute bacterial meningitis. *Iran J Microbiol*,2020,12:89-97.
112. Javadinia S, Tabasi M, Naghdalipour M, Afeti N, Asgarian R, Khezerloo JK, Tabatabaei A. C-reactive protein of cerebrospinal fluid, as a sensitive approach for diagnosis of neonatal meningitis. *Afr Health Sci*,2019,19:2372-2377.
113. Abuhandan M, Çalık M, Oymak Y, Almaz V, Kaya C, Eren E, İşcan A. Çocuklarda menenjit: 92 olgunun değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*,2013,40:15-20
114. Santos L:C, Simoes J, Severo M, Vazquez J, Lecour H. Bacterial meningitis in an urban area: etiologic study and prognostic factors. *Infection*,2007,35:406-413
115. Uzun AK, Yöney A, Kunak B, Yüksek SK, Tezer H. Ülkemizde çocuklarda iki farklı zaman diliminde izlenen akut bakteriyel menenjitlerin değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*,2017,2018:193-199
116. Öztürk Ü, Asena M, Öztürk PA. Bos kültür antibiyogram sonuçları ve olası enfeksiyon nedenleri. *AU Sağlık Bil Derg*,2019,5:1688-1695

117. Diallo K, Fetei VF, Ibe L, Antonio M, Caugant DA, Plessis MD, Deghmane A, Feavers LM, Fernandez K, Fox M, Rodrigues CMC, Ronveaux O, Taha MK, Wang X, Brueggemann AB, Maiden MCJ, Harrison OB. Molecular diagnostic assay for the detection of common bacterial meningitis pathogens: a narrative review. *EBioMedicine*,2021,65.
118. Rishishwar L, Katz LS, Sharma NV, Rowe L, Frace M, Thomas JD, Harcourt BH, Mayer LW, Jordan IK. Genomic basic of a polyagglutinating isolate of *neisseria meningitidis*. *J Bacteriol*,2012,194:5649-5656.
119. Haddar CH, Terrade A, Verhoeven P, Lafourcade BMN, Dosso M, Sidikou F, Mahamane AE, Lombart JP, Razki A, Hong E, Agnemelel A, Begaud E, Germani Y, Pozetto B, Taha MK. Validation of a new rapid detection test for detection of *neisseria meningitidis* A/C/W/X/Y antigens cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol*,2020,58:e01699-19.
120. Trumple GAP, Korf J, Amerongen AV. Lateral flow (immuno) assay: its strengths weaknesses, opportunities and threats. A literature survey. *Anal Bioanal Chem*,2009,393:569-582.
121. Ramakrishna JM, Libertin CR, Yang JN, Diaz MA, Nengue AL, Patel R. 16s rRNA gene pcr/ sequencing of cerebrospinal fluid in the diagnosis of post operative meningitidis. *Acces Microbiol*,2020,2:acmi000100.
122. Wang X, Theodore MC, Mair R, Lopez MT, Plessis Md, Wolter N, Baughman AL, Hatcher C, Vuong J, Lott L, Gotteberg Av, Sacchi C, McDonald JM, Messinger NE, Mayer LW. *J Clin Microbiol*,2012,50:702-708
123. Wagner K, Springer B, Pires VP, Keller PM. Pathogen identification by multiplex real-time pcr assay in patients with meningitidis and culture- negative cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol*,2018,56: e01492-17.

124. Lee D, Kim EJ, Kilgore PE, Kim YA, Takahashi H, Ohnishi M, Anh DD, Dong BQ, Kim JS, Tomono H, Miyamoto S, Notomi T, Kim DW, Seki M. Clinical evaluation of a loop-mediated isothermal amplification (lamp) assay for rapid detection of *n. meningitidis* in cerebro spinal fluid. *PLoS One*,2015,10: e0122922.
125. Poplin V, Boulware DR, Bahr NC. Methods for rapid diagnosis of meningitis etiology in adults. *Biomark Med*,2020,14:459-479
126. Hou Y, Zhang X, Hou X, Wu R, Wang Y, He X, Wang L, Wang Z. Rapid pathogen identification using a novel microarray-based assay with purulent meningitis in cerebrospinal fluid. *Sci Rep*,2018,8:15965

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Doğum tarihi: Doğum Yeri: Medeni Hali: Uyruğu: Adres: Tel: Faks: E-mail:
Eğitim
Lise: Lisans: Yüksek lisans: Doktora:
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce: Almanca: - Rusça: -
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
İlgi Alanları ve Hobiler
Arkeoloji, Futbol, Yüzme, Kamp kurma

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Halil İbrahim UYGUNER
Öğrencinin Numarası	
Ana Bilim Dalı	Tıbbi Mikrobiyoloji
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	% 3	% 15
II. Genel Bilgiler	% 10	% 35
III. Materyal ve Metod	% 0	% 35
IV. Bulgular	% 10	% 15
V. Tartışma	% 4	% 20

***Not:** Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.*

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Halil İbrahim UYGUNER	Prof. Dr. Hakan USLU

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof. Dr. Hakan USLU
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Bos Örneklerinde Menenjit Etkenlerinin Menenjit Paneli ile Araştırılması
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 3 Karar No: 33	Tarih:31.03.2022
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin Kendisi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	