



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KLİNİĞİMİZDE 2000-2019 YILLARI ARASINDA
MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONU TANISIYLA
TAKİP EDİLEN OLGULARIN İRDELENMESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
UZMANLIK TEZİ

Dr. FARRUKH SADIROV

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. BİLGÜL METE

İSTANBUL – 2020

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

KLİNİĞİMİZDE 2000-2019 YILLARI ARASINDA
MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONU TANISIYLA
TAKİP EDİLEN OLGULARIN İRDELENMESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
UZMANLIK TEZİ

Dr. FARRUKH SADIROV

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. BİLGÜL METE

İSTANBUL – 2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimiz süresince her konuda bilgi ve tecrübesinden yararlandığımız, Anabilim Dalı başkanımız, değerli hocam Prof. Dr. Ömer Fehmi Tabak'a,

Eğitimimiz süresince ilgi ve alakasıyla bizleri yalnız bırakmayan, tezimde ve diğer akademik çalışmalarımnda her türlü desteğini hep yanımda hissettiğim saygıdeğer hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Bilgöl Mete'ye

Uzmanlık eğitimi boyunca bizlere büyük katkı sağlayan, çok değerli hocalarım Prof. Dr. Neşe Saltoğlu, Prof. Dr. Recep Öztürk, Prof. Dr. Reşat Özaras, Doç. Dr. İlker İnanç Balkan, Doç. Dr. Mücahit Yemişen ve Uzm. Dr. Rıtvan Karaali'ye,

Klinik bilgi ve tecrübesini paylaşıırken zevkle dinlediğimiz değerli hocam Prof. Dr. Gökhan Aygün'e,

Laboratuvar çalışmaları süresince tecrübesinden faydalandığım ve çalışma azmi ile bizlere örnek olan Dr. Ph.D Hatice Yaşar Arsu, Dr. Ph.D Mert Ahmet Kuskucu ve tüm laboratuvar çalışma arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Dr. Serkan Sürme, Dr. Hazal Erdem, Dr. Bilge Çağlar, Dr. Ahmet Furkan Kurt, Dr. Ayşe Nur Aktaş, Dr. Gözde Çekiç'e ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışma ortamını büyük bir aileye dönüştüren başhemşirelerimiz Nihal Küçükboyacı, Beyhan Budak ve tüm hemşire, sekreter, personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan ve desteklerini hiç esirgemeyen anneme, babama ve eşime,

En içten duygularıyla sonsuz teşekkür ederim.

Farrukh Sadırov
İstanbul-2020

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ	i
ŞEKİL DİZİNİ	ii
TABLO DİZİNİ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Merkezi Sinir Sistemi Anatomisi	3
2.2. Beyin Omurilik Sıvısı Fizyolojisi	4
2.3. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonlarının Patogenezi	7
2.3.1. Bakteriyel Menenjit	7
2.3.2. Viral Menenjit	12
2.3.3. Ensefalit	13
2.3.4. Beyin Apsesi	13
2.4. Etiyoloji	13
2.5. Klinik Özellikler	15
2.5.1. Akut Menenjit	15
2.5.1.1. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	15
2.5.1.2. <i>Neisseria meningitidis</i>	16
2.5.1.3. <i>Haemophilus influenzae</i>	16
2.5.1.4. <i>Listeria monocytogenes</i>	17
2.5.1.5. <i>Streptococcus agalactiae</i>	17
2.5.1.6. Stafilokoklar	18
2.5.1.7. Aerop Gram Negatif Basiller	18
2.5.1.8. Aseptik Menenjit	18

2.5.1.9. Enterovirüsler	18
2.5.2. Kronik Menejit	19
2.5.2.1. Merkezi Sinir Sistemi Tüberkülozu	19
2.5.2.2. <i>Cryptococcus neoformans</i>	20
2.5.2.3. Nörosifiliz	20
2.5.2.4. Nörobruselloz	20
2.5.3. Ensefalit	21
2.5.3.1. Herpes Simpleks Virüs	21
2.5.3.2 <i>Toxoplasma gondii</i>	21
2.5.3.3. Batı Nil Virüsü	21
2.5.4. İntrakraniyal Apse	22
2.5.5. Şant Enfeksiyonu	22
2.6. Tanı	23
2.6.1. Laboratuvar Yöntemler	23
2.6.2. Görüntüleme Yöntemleri	26
2.7. Tedavi	26
3.HASTALAR VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışmanın Gerekçesi ve Amacı	28
3.2. Hasta Seçimi	28
3.3. Tanı ve Materyal	28
3.4. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	58
7. KAYNAKLAR	60

KISALTMALAR DİZİNİ

MSS	:Merkezi sinir sistemi
AIDS	:Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu (Acquired Immuno Deficiency Syndrome)
SAA	:Subaraknoid aralık
BOS	:Beyin omurilik sıvısı
KBB	:Kan-beyin bariyeri
ABM	:Akut bakteriyel menenjit
PMNL	:Polimorfonükleer lökosit
HSV	:Herpes simpleks virüs
TLR3	:Toll-like reseptör 3
Hib	: <i>Haemophilus influenzae</i> serotip b
GBS	:Grup B streptokoklar
HIV	:İnsan immün yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
VZV	:Varisella zoster virüs
TB	:Tüberküloz
BNV	:Batı Nil virüsü
LP	:Lomber ponksiyon
LDH	:Laktat dehidrogenaz
CFU	:Colony forming unit
EZN	:Ehrlich Ziehl Neelsen
ARB	:Aside dirençli basil
VDRL	:Venereal Disease Research Laboratory
NAT	:Nükleik asit testi
PZR	:Polimeraz zincir reaksiyonu
TBM	:Tüberküloz menenjit
CD4+ T	:Yardımcı T hücreleri (Cluster of Differentiation 4+ T)
MRG	:Manyetik rezonans görüntüleme
BT	:Bilgisayarlı tomografi
CRP	:C-reaktif protein
ESH	:Eritrosit sedimantasyon hızı
GKS	:Glasgow Koma Skalası
VM	:Viral menenjit
VP	:Ventrikulo-peritoneal
EVD	:Eksternal ventriküler drenaj
KST	:Kraniyal sinir tutulumu

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Merkezi sinir sisteminin majör anatomik yapıları	4
Şekil 2. Beyin omurilik sıvısı üretimi ve geri emilimi	6
Şekil 3. Bakteriyel menenjit patogenezinde basamaklar.	8
Şekil 4. MSS enfeksiyonlarının dağılımı.....	33
Şekil 5. 10 yıllık dilimlere göre hasta gruplarının dağılımı.....	35



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Bakteriyel menenjit patogenezinde rol alan faktörler	10
Tablo 2. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu etiolojisinde yer alan olası etken mikroorganizmaların dağılımı	14
Tablo 3. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu etiolojisinde yer alan olası etken mikroorganizmaların yaş grubuna göre dağılımı	14
Tablo 4. Etiyolojiye göre BOS bulguları.....	24
Tablo 5. MSS enfeksiyonlarında tedavi yaklaşımları	27
Tablo 6. Menenjit grubunda yer alan hastaların alt tanı gruplarına göre dağılımı.....	34
Tablo 7. Ensefalit ve diğer grubunda yer alan hastaların alt tanı gruplarına göre dağılımı.	34
Tablo 8. On yıllık dilimlere göre alt tanılarının dağılımı.	36
Tablo 9. Semptom sürelerinin tanı gruplarına göre dağılımı.....	37
Tablo 10. Menenjit tanılı hastalarda semptom sürelerinin dağılımı.....	37
Tablo 11. Risk faktörlerinin dağılımı	38
Tablo 12. Tanı gruplarına göre risk faktörlerinin dağılımı.....	39
Tablo 13. Tanı gruplarına göre başvuru semptomlarının dağılımı	40
Tablo 14. Akut bakteriyel, tüberküloz ve viral menenjit hastalarında başvuru semptomlarının dağılımı	40
Tablo 15. Tanı gruplarına göre hastaların fizik muayene bulgularının dağılımı.	42
Tablo 16. Tanı gruplarına göre ve akut bakteriyel, tüberküloz, viral menenjit alt gruplarında laboratuvar bulguları.	43
Tablo 17. Tanı gruplarına göre BOS hücre tipi dağılımı ve ortalama BOS bulguları. ...	44
Tablo 18. Menenjit alt tanı gruplarında BOS hücre tipi dağılımı ve ortalama BOS bulguları	45
Tablo 19. Tanı gruplarına göre MRG bulgularının dağılımı	46
Tablo 20. Etkenlerin dağılımı.	47
Tablo 21. Etkenlerin tanılara göre dağılımı	48
Tablo 22. İzole edilen etkenlerin on yıllık dilimlere göre dağılımı.	49
Tablo 23. Hastalarda görülen sekeller ve sayıları	50
Tablo 24. Kaybedilen hastaların tanı ve risk faktörlerinin dağılımı	50

ÖZET

Amaçlar: Bu çalışmada, kliniğimizde son 20 yılda merkezi sinir sistemi enfeksiyonu (MSS) tanısıyla takip edilen olguların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerini belirlemek ve güncel verilerle karşılaştırmak amaçlandı.

Hastalar ve yöntem: Retrospektif yürütülen çalışmada 2000 - 2019 tarihleri arasında MSS enfeksiyonu tanısıyla yatarak izlenen, 16 yaş ve üzeri 150 olgu çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $42,8 \pm 17,4$ yıl, %53,3'ü erkek idi. Olguların %76,7'si menenjit, %18'i ensefalit ve %5,3'ü diğer grupta yer alıyordu. En sık görülen tanılar akut bakteriyel, tüberküloz, aseptik menenjit ve toksoplazma ensefaliti idi. Hastaların %61,3'ü akut semptomlarla başvururken, tüberküloz menenjit hastalarının %25'inde akut semptomlar gözlemlendi. En sık risk faktörü immüsupresyon (%15,3) idi. Tüm olgularda ateş %88, baş ağrısı %80,7 ve ense sertliği %66,7 oranında saptanırken bu bulgular menenjit grubunda daha yüksek oranda görüldü. Klasik triad görülme oranı akut bakteriyel menenjitte %44,2 iken bu grubun %93'ünde ateş ve ense sertliği birlikteliği mevcuttu. Menenjit grubunda klasik triad bulguları 60 yaş ve üzeri hastalarda anlamlı oranda daha yüksekti. Hastaların %48,8'inde manyetik rezonans görüntüleme patolojik bulgu saptanırken diffüz bulgular tüberküloz menenjitinde anlamlı oranda yüksekti. Hastaların %38,7'sinde mikrobiyolojik olarak etken tanımlandı. *M.tuberculosis* ve *S.pneumoniae* en sık etkenlerdi. İkinci dekada tanı koyma oranı artarken herpes ensefaliti oranı %5,3'ten %13,3'e yükseldi. Hastaların %12'sinde sekel gelişirken, %4,7'si kaybedildi, kaybedilen hastaların %85,7'sinde immüsupresyon mevcuttu.

Sonuç: MSS enfeksiyonları arasında akut bakteriyel menenjitler ilk sırada yer alırken, bu grubun %90'ından fazlasında ateş ve ense sertliği birlikteliği gözlemlendi. Klasik triad 60 yaş ve üzeri menenjit grubunda daha yüksek oranda görüldü. Kaybedilen hastaların büyük bir bölümünde immüsupresyon mevcuttu.

Anahtar sözcükler: Menenjit, ensefalit, klasik triad.

ABSTRACT

Aim: This study was conducted to determine the epidemiological, clinical and laboratory characteristics of patients with central nervous system (CNS) infection in our clinic in the last 20 years and compare them with current data

Patients and methods: In this retrospective study, 150 cases aged 16 years and over who were hospitalized with the diagnosis of CNS infection between 2000 and 2019 were included in the study.

Results: The mean age of the patients was 42.8 ± 17.4 years and 53.3% were male. Of all cases, 76.7% were meningitis, 18% were encephalitis and 5.3% were in the other group. The most common diagnoses were acute bacterial, tuberculosis, aseptic meningitis and toxoplasmic encephalitis. While 61.3% of the patients presented with acute symptoms, acute symptoms were observed in 25% of patients with tuberculous meningitis. The most common risk factor was immunosuppression (15.3%). Fever was detected in 88%, headache in 80.7% and neck stiffness in 66.7% of all cases. These findings were higher in meningitis group. While classic triad was seen in 44.2% of acute bacterial meningitis cases, 93% of this group had both fever and neck stiffness. In the meningitis group, classical triad findings were significantly higher in patients 60 years and older. Magnetic resonance imaging showed pathological findings in 48.8% of the patients, while diffuse findings were significantly higher in tuberculous meningitis. Microbiological agents were identified in 38.7% of the patients. *M.tuberculosis* and *S.pneumoniae* were the most common agents. The diagnosis rate increased in the second decade, while the rate of herpes encephalitis increased from 5.3% to 13.3%. Sequelae developed in 12% of the patients, 4.7% died of whom 85.7% had immunosuppression.

Conclusion: Acute bacterial meningitis was the most common CNS infection. Fever and neck stiffness together were observed in more than 90% of this group. The classical triad was more common in the meningitis group aged 60 years and older. Immunosuppression was present in the majority of patients died.

Keywords: Meningitis, encephalitis, classic triad.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları, bakteriler, virüsler ve mantarlar gibi çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu, hızlı ilerleyen ve yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyonlardır. MSS enfeksiyonları, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olup erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir (1). Enfektif ajanın virülansına ve enfeksiyonun lokalizasyonuna bağlı olarak akut, subakut ve kronik seyirli olabilir. MSS enfeksiyonları akut veya kronik menenjit, ensefalit ve ensefalomiyelitten beyin apsesi, epidural apse, subdural ampiyem, nörit ve süpüratif intrakraniyal flebitlere kadar çok geniş klinik formlarda karşımıza çıkabilmektedir (2). MSS enfeksiyonu olan olguların çoğu klinikte, ateş, baş ağrısı, bilinç değişikliği veya fokal nörolojik defisitlerle karşımıza çıkar. Erken tanı ve uygun tedavi ile hastalığın ölümcül seyri ve sekel gelişimi engellenebilir. Bu nedenle MSS enfeksiyonu olan hastaya yaklaşım oldukça önem taşımaktadır.

MSS enfeksiyonlarının önemli bir kısmını menenjitler oluşturur. Menenjit; etiyolojisinde çeşitli mikroorganizmaların rol aldığı, meninkslerin akut, subakut veya kronik seyirli inflamatuvar hastalığıdır. Bakteriyel menenjitlerin insidansı tüm dünyada ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. İngiltere ve Batı Avrupa'da insidansı yılda 100.000 kişi başına 1-2 olgu iken Afrika'da bazı bölgelerde yılda 100.000 kişi başına 1000 olguya ulaşabilmektedir (3-5).

Menenjit/meningoensefalitlerin etiyolojik dağılımı; yaş, coğrafi farklılıklar, mevsim, popülasyonun belirli etkenlere karşı duyarlılığı, genetik yapı, sosyoekonomik koşullar ve lokal endemik faktörlere bağlı olarak değişiklikler gösterebilir (2). Tıptaki gelişmelere rağmen akut pürülan menenjitler günümüzde hala ciddi mortalite ve morbiditeye neden olmaya devam etmektedir. Son yıllarda aşılama ile birlikte çocuklarda bakteriyel menenjit görülme sıklığı azalmıştır, ancak yetişkinlerde %30'a varan ölüm oranlarıyla hala önemini devam ettirmektedir (6). Akut menenjitlerin etiyolojisinde en sık bakteriler ve virüsler yer almaktadır (7). Türkiye'de toplum kökenli akut bakteriyel menenjitlerin sık görülen etkenleri; *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* ve grup B streptokoklardır (8).

Ensefalit, virüs, bakteri, mantar ve parazitler dahil olmak üzere çok çeşitli mikroorganizmaların neden olabileceği beyin parankiminin inflamasyonu ile seyreden

ciddi bir nörolojik sendromdur. Ensefalitin viral nedenleri arasında herpes virüsler, arbovirüsler, kuduz ve enterovirüsler yer almaktadır (9).

Herpes ensefaliti, dünyada sporadik ensefalitlerin en sık nedeni ve mortalitesi en yüksek olanıdır. Tedavi edilmediği takdirde %70 oranında mortal seyretmektedir (10). Çocuklar ve gençler, olguların yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır (11).

Beyin apsesi, subdural ampiyem ve intrakraniyal epidural apse, merkezi sinir sisteminin en sık karşılaşılan fokal süpüratif enfeksiyonlarından (12). Beyin apselerine bakteri, mikobakteri, mantar veya parazitler (helmin, protozoa) neden olabilir. Görüntüleme yöntemlerinde, laboratuvar tetkiklerinde gelişmelere, cerrahi girişimler ve antimikrobiyal tedaviye rağmen, beyin apseleri yüksek mortalite oranları ile zorlu bir klinik problem olmaya devam etmektedir (13). Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık beyin apsesi insidansı yaklaşık 2500 olgu olarak gösterilmiş ve bu rakamın AIDS (Acquired Immuno Deficiency Syndrome) ve organ nakli prevalansı ile beraber artması beklenmektedir (14).

MSS enfeksiyonunun bulgu ve semptomları immünesupressif konakta normal konağa göre farklılık gösterebilir; semptom ve bulgular subakut ve silik başlangıçlı olabilir, fırsatçı mikroorganizmalar etiyojide yer alabilir, birden fazla patojenle enfeksiyon görülebilir (15).

Bu çalışmada, kliniğimizde MSS enfeksiyonu tanısıyla 2000-2019 yılları arasında takip edilen tüm olgularda epidemiyolojik verileri, etiyojik faktörleri, enfeksiyon risk faktörleri, fizik muayene bulguları, uygulanan tanı yöntemleri ve tedavi yanıtını değerlendirmek, morbidite ve mortalite oranlarını belirlemek, son 20 yıl içerisindeki epidemiyolojideki değişimleri değerlendirmek, güncel literatürler eşliğinde ülkemizdeki ve dünyadaki verilerle karşılaştırarak irdelemek amaçlanmıştır.

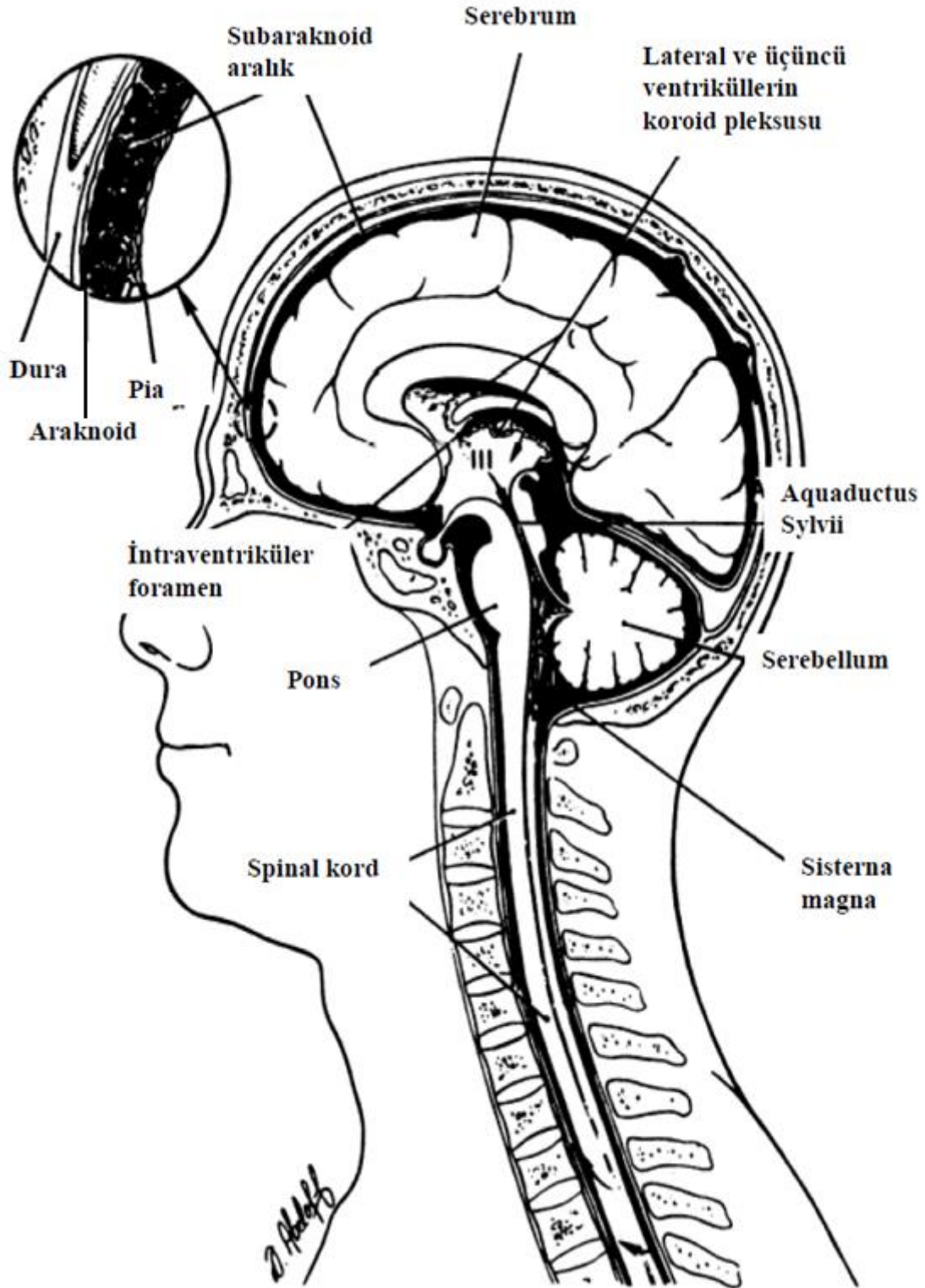
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Merkezi Sinir Sistemi Anatomisi

MSS anatomik (kafatası, vertebral kanal, leptomeninksler) ve fizyolojik olarak (kan-beyin bariyeri ve kan-beyin omurilik sıvısı bariyeri) korunaklı bir yapıdır. Kan-beyin bariyeri, beyin dokusu ile sistemik kan dolaşımı arasında sıvı ve molekül geçişini düzenlemektedir ve böylece dolaşımdaki mikroorganizmaların ve toksinlerin MSS'ye geçişini önleyerek beyin dokusunu korumaktadır (2,16,17). MSS, beyin ve medulla spinalisten oluşur ve onu çevreleyen üç zar (*meninks*) mevcuttur. Bu zarlar dıştan içe doğru giderek incelik ve sırasıyla dura mater, araknoid ve pia mater adlarını alır. Bu üç katmandan pia mater ile araknoid arasında, içinde beyin-omurilik sıvısının dolaştığı boşluğa subaraknoid aralık (SAA) adı verilir (Şekil 1). Dura mater en dış katmandır, sıkı, elastik olmayan, yoğun bağ dokusundan oluşur; kafatası ve omurgalara yapışmıştır, diğer bir adı da pakimeninkstir. Araknoid, ortada bulunur, sıkı kolajenöz ve elastik bağ dokusundan oluşur; dura matere yapışmıştır ve örümcek ağı benzeri trabeküla yapısıyla üçüncü katman olan pia matere bağlanır. Pia mater ise en içte bulunur, gevşek kolajenöz ve elastik bağ dokusundan oluşur. Pia mater MSS ile direkt teması olan meningeal katmandır. Beyin ve omuriliği sarar ve dördüncü ventrikül ile ilişki halindedir. Pia mater ve araknoid birlikte leptomeninks olarak adlandırılırlar. Subaraknoid boşluk aynı zamanda 'beyin omurilik sıvısı' (BOS) nın bulunduğu boşluktur (18-21).

Enfeksiyon, araknoid ve dura mater veya dura mater ve kemik doku arasında gelişebilir. Subdural enfeksiyonlar hızlı yayılarak subdural empiyem oluşturma eğilimindedirler. Epidural enfeksiyonlar daha çok ince epidural apseler şeklinde görülürler. Bu parameningeal enfeksiyonlar daha çok MSS'de (beyin ve spinal kord) zedelenmeler, mikroorganizmaların doğrudan girişi ve nöroşirürjik girişimler sonucu oluşmaktadır (21).

Menenjit subaraknoid boşlukta oluşan bir enfeksiyondur. Bu aralıkta oluşan enfeksiyon leptomeninksin beyin ve beyin sapını saran bütün yüzeyine yayılabilir ve Luschka-Magendie deliklerinden geçerek ventrikülit oluşturabilir (21).



Şekil 1. Merkezi sinir sisteminin majör anatomik yapıları (18).

Koyu renkli alanlar içinde beyin omurilik sıvısı bulunan subaraknoid boşluğu göstermektedir.

2.2. Beyin Omurilik Sıvısı Fizyolojisi

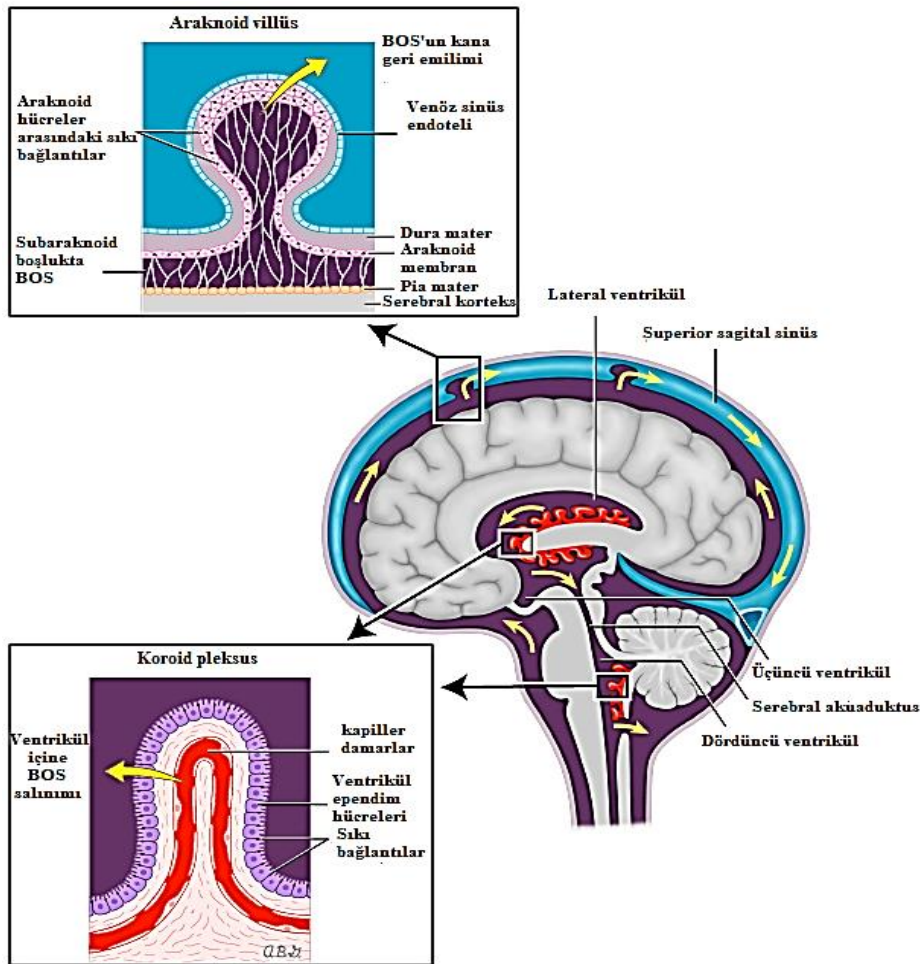
Beyin ve beyin sapının kapiller damarları vücudun diğer bölgelerindeki kapiller damarlardan farklıdır. Beyin kapiller damarlarının endoteli ve koroid pleksusun

epitelyum hücreleri birbirleri ile sıkıca birleşerek bir bariyer oluşturmuşlardır. Bu yapı, kan-beyin bariyeri (KBB) olarak adlandırılır. KBB; seçici geçirgen bir yapıdır ve geçirgenliği molekül büyüklüğü ile ters, yağda çözünürlük ile doğru orantılıdır. KBB, suda çözülen maddelerin kandan MSS'ye geçişini sınırlayan ve serebral parankim ve ayrıca koroid pleksus epitelyal hücreleri arasında penetrasyonu kısıtlayan serebral kapiller endotelyal hücreler arasında bulunan birleşme yerleridir. Bir dizi özelleşmiş aracı transport sistemleri diğer moleküller arasından glikoz ve belirli amino asitlerin geçişine izin verirler. KBB ayrıca MSS'yi potasyum, kalsiyum, magnezyum, hidrojen gibi iyonların ve glisin, norepinefrin, asetilkolin gibi uyarıcı maddelerin zararlı etkilerinden korumaktadır. KBB'nin immünoglobulinlere, komplemanlara ve antibiyotiklere karşı seçici geçirgenliği önemlidir. Kan-beyin bariyeri dışında kan-BOS bariyeri de bulunmaktadır. Her iki bariyerin görevi MSS'yi sistemik immün yanıtlardan soyutlamak, beyin interstisyel sıvısının ve BOS'un bileşimini dengelemektir. KBB ve kan-BOS bariyerleri tam olarak eşdeğer değildir (22-24).

BOS, MSS'yi kaplayan, renksiz, kokusuz ve berrak bir sıvıdır. Glikoz, elektrolit, aminoasit, plazmada bulunan küçük bazı molekülleri ve az sayıda lenfositik karakterde hücre içerir. Genellikle ventriküllerin içindeki koroid pleksuslarda üretilmekle birlikte ventrikül yüzeyini döşeyen ependim hücrelerinde, beyin parankiminde ve spinal sinir kılıflarında da BOS üretimi olmaktadır (2,25,26).

BOS'un özgül ağırlığı 37°C'de 1,006 olup pH'ı 7,32'dir. Günde erişkinde yaklaşık 500 ml (20 ml/saat) BOS üretilmektedir. Normal yetişkinde tüm sinir sistemi içindeki BOS hacmi yaklaşık 125-150 ml olup büyük kısmı beyinde, 25-35 ml kadarı ise omurilikte bulunur. BOS oluşumu ve geri emilimi dinamik bir denge halindedir; tamamen değişimi üç-dört saatte tamamlanır. BOS bir yastık görevi görerek, MSS'yi darbelere karşı korur, besin temin eder ve atıkları kana göndererek uzaklaştırır. BOS, üretildiği ventriküler sistemden beyin sapını çevreleyen sisternlere doğru hareket eder; buralardan da subaraknoid boşluklara geçer. Geri emilimi ise araknoid granülasyonlar yolu ile venöz sisteme olur (Şekil 2). BOS basıncı, oturur pozisyonda lomber bölgede 150-200 mm H₂O kadardır. Serebral kan akımında artma, venöz sinüslerdeki basınçta artma veya arteriyel basınçta otonöregülasyonu bozacak derecede artma olursa BOS basıncı yükselir (26).

Yağda çözünen moleküller veya ilaçlar, koroid pleksusun vasküler endotel ve epitelden interstisyel sıvı ve BOS'a kolayca yayılır. Buna karşılık, iyonik yüklü moleküller genellikle BOS'a giriş için aktif taşıma gerektirir. İyi tanımlanmış olan bu taşıma sistemlerine ek olarak, günümüzde MSS'ye ve BOS'a geçişte rol oynayan diğer yollar da tanımlanmıştır. Bu mekanizmalar çözünebilir moleküllerin MSS parankimi ile perivasküler yol arasında beyinden BOS'a ve aynı zamanda BOS'tan sistemik kan dolaşımına klirensine destek olur. Dural sinüslerle ilişkili ekstra-aksiyal meningeal lenfatik damarlar BOS'taki çözünebilir moleküllerin sistemik dolaşıma geçişini kolaylaştırır. Dura ile ilişkili lenfatik damarların bulunması, meningeal lenfatiklerin yokluğu hakkındaki uzun süredir inanılanların aksinedir. Bununla birlikte, bu lenfatik yolların, interstisyel sıvı ve BOS'ta bulunan çözünen moleküllerin klirensindeki rolü henüz açıklığa kavuşmamıştır (27,28).



Şekil 2. Beyin omurilik sıvısı üretimi ve geri Emilimi (29).

2.3. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonlarının Patogenezi

2.3.1. Bakteriyel Menenjit

Patojenlerin virülans faktörleri, konak savunma mekanizmalarını aştığı zaman bakteriyel menenjit gelişir (6,30). Beyin omurilik sıvısına geçişi iyi olan etkili antibiyotik tedavilerine rağmen bakteriyel menenjitler hala dünya çapında önemli morbitide ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Bakteriyel menenjitlerin patogenezi ve patofizyolojisinin temelinde patojenlerin virülans faktörleri ile konak immün yanıtı arasında karmaşık bir etkileşim yer alırken hasarın önemli bir kısmında inflamatuvar yanıtın bir parçası olan sitokinlerin rolü olduğu düşünülmektedir (16,31-33).

Bakterilerin veya diğer mikroorganizmaların kan-beyin bariyerini geçiş ve BOS'a giriş mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış, birkaç teori ileri sürülmüştür;

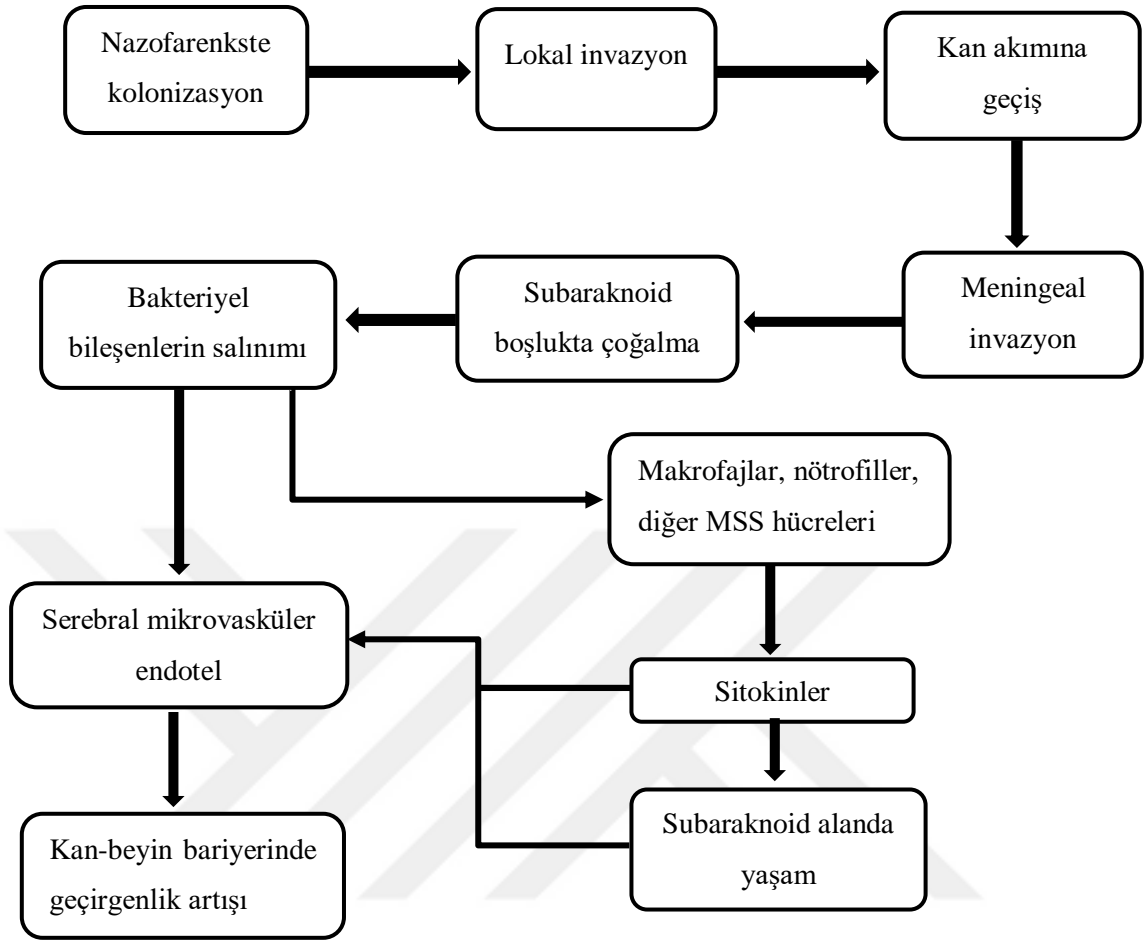
- Kandaki mikroorganizmalar endotel hücrelerindeki spesifik bakteriyel yüzey bileşenlerine tutunarak KBB'yi geçebilirler. Örneğin; yüzey bileşenlerinden kapsüler polisakkaritler akut bakteriyel menenjit (ABM) nedeni olan *E.coli* ve *Neisseria meningitidis* gibi kapsüllü bakterilerin çoğunda bulunur. Gram negatif basillerde bulunan pililer, beyin ve BOS'a geçişi kolaylaştırabilir (34,35).

- Mikroorganizmalar, monosit gibi kan dolaşımındaki hücrelerin içinde yer alarak KBB'yi teorik olarak geçebilirler. Bu durum "Truva atı mekanizması" olarak tanımlanmıştır (32,34-36). Bakteriyel menenjitlerde patogenezi sorumlu basamaklar 5 alt başlıkta incelenebilir:

- 1) Nazofarenkste kolonizasyon ve invazyon
- 2) Kan dolaşımında bakterinin canlılığını koruması
- 3) Meningeal invazyon
- 4) Subaraknoid alanda yaşam
- 5) İnflamatuvar sitokinler

1) Nazofarenkste kolonizasyon ve invazyon

Akut bakteriyel menenjit patogenezi nazofarenkste kolonizasyon ilk aşamayı oluşturur (Şekil 3). Konağın lokal savunma mekanizmaları ile birlikte sigara, sosyoekonomik koşullar, kalabalık ortamlarda yaşam, genetik farklılıklar ve antibiyotik kullanımı gibi çeşitli faktörler nazofarenkstekteki dengeyi etkilemektedir.



Şekil 3. Bakteriyel menenjit patogenezinde basamaklar (37).

MSS: Merkezi sinir sistemi

Meningeal patojenler yüzey proteinleri ile konak hücrelerine tutunur. *S.pneumoniae*'nin 500'den fazla yüzey proteinine sahip olduğu bilinmektedir (7,38). Menenjit etkenlerinin çoğu mukozal kolonizasyonu fimbriya ve pili gibi yapılarıyla sağlamaktadır. Bakterilerde tekli ya da çoklu bulunan pililer epitelyum hücresi yüzey reseptörlerine bağlanmaktadır. Kolonizasyondan sonra etkenin invazyonu, epitel hücresi içinden ya da hücreler arasından gerçekleşmektedir. Gram-negatif bakterilerin invazyonunda çoğunlukla pililerin üzerinde bulunan adezinler görev almaktadır. Diğer taraftan menenjit etkenleri için kapsül varlığı, kolonizasyon ve sistemik invazyon açısından çok önemli bir virülans faktörüdür (39,40). Anti-kapsüler polisakkarit antikorların, meningeal patojenlerin nazofarengeal kolonizasyonunu azalttığını gösteren deneysel çalışmalar mevcuttur. Ayrıca menenjite yol açan bakteriler IgA proteaz salgılayarak bakterinin kolonizasyonuna katkıda bulunur. Konak mukozal bağışıklığında önemli rol oynayan sekretuar immünoglobulin A (sIgA)'nın bakteriler tarafından

parçalanması durumunda kolonizasyon gerçekleşir. IgA1 proteaz, mukozal antikorları inhibe ederek mikroorganizmaların konak epitel hücrelerine bağlanmasında rol oynamaktadır (31,32).

N.meningitidis (meningokok) enfeksiyonlarında kolonizasyonun ilk basamağı bakterinin tip IV pilileri ile nazofarenks epiteline adezyonudur. Menenjit hastalarının BOS örneklerinden ve taşıyıcıların nazofarenkslerinden izole edilen meningokokların %80'ninin bu pililere sahip olduğu gösterilmiştir. *N.meningitidis*'in tutunma ve kolonizasyonundan sonra bakteriler invazyon aşamasında hücre içinden geçerek solunum yolu epitelini invaze ederler (39,40).

S.pneumoniae da olduğu gibi *H.influenzae* ile gelişen enfeksiyonlar da kapsül varlığının, patojenitede önemli rol oynadığı gösterilmiştir (41). *H.influenzae* üst solunum yolu epiteline fimbriyaları ile tutunarak, mukozayı epitel hücrelerinin arasındaki sıkı bağlantı (tight junction) noktalarında hasar oluşturarak geçmektedir. Pnömonokoklar epitel hücre yüzeyindeki karbonhidratlara bağlanmakta ve nazofarenks kolonizasyonunda fosforilkolin önemli rol oynamaktadır. Kolin bağlayan protein yokluğunda kolonizasyon gerçekleşmemektedir. Nazofarenks kolonizasyonunda görev alan diğer pnömokokal proteinler nöraminidaz NanA ve IgA1 proteazdır. Nöraminidaz, mukus tabakasının viskozitesini azaltarak ya da epitel hücresi yüzeyinde pnömokokların bağlanacağı yüzey reseptörlerinin açığa çıkmasını uyararak etki göstermektedir (33). *S.pneumoniae*, *H.influenzae* ve *N.meningitidis* IgA1 proteaz üreterek mukozaya tutunmalarını kolaylaştırmaktadır (31,32).

2) Kan dolaşımında bakterinin canlılığını koruması

Yeterli konsantrasyona ulaşan bakteriler, yüzeylerindeki spesifik adezinler ile epitelyumu intrasellüler veya parasellüler olarak invaze ederek kan dolaşımına geçer (42). Bakterilerin invazyon ve kan dolaşımına girdikten sonra canlılığını sürdürebilmek için çeşitli konak savunma sistemleri ile baş etmesi gerekmektedir (Tablo 1). Kan dolaşımında bakterinin yaşamını sürdürebilmesi, başta alternatif yol olmak üzere kompleman sisteminden kaçış ile mümkün olabilir. Bakterinin kapsüllü olması bu aşamada rol alan en önemli virülans faktörüdür. Sıklıkla karşılaşılan menenjit etkenleri olan *S.pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae* ve *Escherichia coli* kapsüllü bakterilerdir. Polisakkarit kapsül fagositoz ve kompleman sistemini inhibe eder. Bu durum bakterinin kan dolaşımında canlılığını sürdürmesine yardımcı olmaktadır.

N.meningitidis enfeksiyonlarında kapsüller sialik asit, kompleman sisteminden faktör B'nin C3b'ye bağlanmasını ve ardından alternatif yolun aktivasyonunu önleyerek etkili olmaktadır. *S.pneumoniae* ile gelişen enfeksiyonlarda ise kapsüller yüzeyde C3b faktör B'ye zayıf olarak bağlanmaktadır (33). Sonuç olarak kan dolaşımına geçen ve canlılığını sürdürebilen bakteriler KBB'den geçip BOS'a ulaşırlar. Kan dolaşımında komplemanın alternatif yoldan aktivasyonu engellenirken MSS'de kompleman sisteminin klasik yoldan aktivasyonunun pnömokokal menenjitte doku hasarından sorumlu olabileceği deneysel çalışmalarla da desteklenmiştir. Yapılan çalışmalarda, komplemanın klasik yolunun erken dönemde inhibisyonu ile klinik belirtilerin gerilediği, bakteriyel klirensin arttığı, meningeal inflamasyonun daha az olduğu ve beyinde proinflamatuvar sitokin seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (17,31,43,44).

Tablo 1. Bakteriyel menenjit patogenezinde rol alan faktörler (7).

Patogenetik basamaklar	Bakteriyel faktörler	Konak faktörleri
Mukozal kolonizasyon	Fimbrialar Polisakkarit kapsül İgA proteaz Bakteriosinler	Mukozal epitelyum Sekretuar IgA Siliyer aktivite Antikapsüler antikorlar Pilin fosfotransferaz
İntravasküler yaşam	Polisakkarit kapsül	Kompleman aktivasyonu Mikroorganizmaya özgü antikorlar TLR-9 nükleotid polimorfizmi Migrasyon inhibe edici faktör nükleotid polimorfizmi
Meningeal invazyon	Fimbrialar <i>ibe 10</i> OmpA Platelet aktive edici faktör reseptörü Pnömokokal protein A Lipoteikoik asit Listeriyolizin O	Kan – beyin bariyeri Sitotoksik nekrozis faktör-1 Sisteinil lökotrienler Biyopterin Sitozolik fosfolipaz A ₂ α β_2 -adrenoreseptör
Subaraknoid boşlukta yaşam	Polisakkarit kapsül	Zayıf opsonik aktivite

Kan dolaşımına mikroorganizmanın girmesi ile inflamatuvar yanıt, kompleman sistemi ve fibrinolitik sistem aktive olur. Konağa ait genetik özellikler, konağın enfeksiyona duyarlılığını ve konak savunma yanıtını etkilemektedir. Yapılan

çalışmalarda, pnömokokal ve meningokokal menenjitlerde konağın genetik özellikleri ile kompleman sistemi ilişkili artmış duyarlılık arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (45).

3) Meningeal invazyon

Patojen bakteriler KBB'yi hücre içinden (transsellüler), hücreler arasından (parasellüler) ve enfekte makrofajların içinde (Truva atı) geçerek aşabilirler. Yapılan çalışmalarda bakterilerin MSS'ye geçişinde yüksek bakteriyemi seviyesinin ve sürekliliğinin önemli olduğu gösterilmiştir (16,17). Bakterilerin BOS'a girişinin hangi bölgeden olduğu net değildir. BOS'a geçişte farklı yollardan birinin veya birkaçının birlikte kullanımının olduğu belirtilmektedir. *E.coli*, *S.agalactiae*, *S.pneumoniae* ve *N.meningitidis* hücre içinden geçerek MSS'ye ulaşırlar (33). *Borrellia* spp. ve *Treponema pallidum* ise endotel hücreleri arasından geçerek MSS'ye ulaşmaktadır. Geçiş sırasında hücreler arası bağlantı noktalarında hasar olabildiği gibi hasar olmadan da geçiş olduğu belirtilmektedir. *Mycobacterium tuberculosis* ve *Listeria monocytogenes* cinsi bakteriler ise MSS'ye geçişte "Truva atı" yöntemini kullanmaktadır. *M. tuberculosis* makrofajların fagozomları içerisinde canlılığını koruyarak MSS'ye geçmektedir. *L.monocytogenes* benzer şekilde fagozomal vakuollerin içinde canlılığını, fosfolipaz C ve listeriyolizin O üreterek korumaktadır ve konak sitozolün içinde çoğalmaktadır (16,17).

4) Subaraknoid alanda yaşam

Normal beyin omurilik sıvısında, konak bağışıklık sisteminin en önemli elemanları olan kompleman bileşenleri, polimorfonükleer lökositler (PMNL), ve immünoglobulinler bulunmamaktadır. BOS'a geçtikten sonra patojen bakteriler SAA'daki yetersiz olan konak savunması nedeniyle hızla çoğalır. SAA'da BOS'ta çoğalan bakteri ya da bakteriyel içeriğe karşı inflamasyon gelişmektedir. Ayrıca opsonizasyon ve bakterisidal aktivite yokluğu nedeniyle konak savunması yetersiz kalmaktadır. Bakterilere karşı etkili bir fagositoz gerçekleşmemektedir. Sonuç olarak SAA'ya ulaşan bakteriler buradaki konak savunma mekanizmalarındaki eksiklik nedeniyle fagosite edilememekte ve canlılığını sürdürerek çoğalmaktadır. Etkili antibakteriyel tedavinin başlanmaması durumunda hızla çoğalan bakteriler konağın ölümüne yol açabilmektedir. SAA'da çoğalan bakterilere ait lipo-oligosakkarit, peptidoglikan ve dış membran gibi bir takım hücre duvarı elemanlarının konağın inflamatuvar yanıtını indüklediği gösterilmiştir (33).

5) İnflamatuvar sitokinler

Yapılan çalışmalarda meningeal patojenlerin başlattığı BOS inflamasyonu ve kan beyin bariyeri hasarının gelişiminde çok sayıda sitokinlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlar; interlökinler (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-16), prostaglandinler (PGE2, prostasiklin), tümör nekrozis faktör- α , interferon- γ , büyüme ilişkili gen ürünü- α , platelet aktive edici faktör (PAF), makrofaj inflamatuvar proteinleri 1 ve 2, lökosit integrinleri (CD18), transforme edici büyüme faktör beta 1 (TGF- β 1), lökosit selektinleri, endotelial lökosit adezyon molekülü 1, intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), toll-like reseptörler (TLR-2, TLR-4), kompleman bileşenleri (C5a, C5b-9), P maddesi, reaktif nitrojen araçları ve matris metalloproteinazları gibi sitokinlerdir (33).

BOS'ta bakteri yoğunluğunun fazlalığı ve bakterisidal antibiyotiklerle tetiklenmiş bakteriyel yıkım ürünlerinin fazla olması durumu inflamatuvar sitokinlerin düzeyinde de artışa neden olabilmektedir. Artmış sitokin seviyesi nörolojik sekel gelişimi ve klinik tablonun kötüleşmesi ile ilişkilendirilmektedir. İnflamasyona sekonder olarak kan - beyin bariyeri endotelinde hasar, vazojenik beyin ödemi gelişir. Kafa içi basınç artışı ve beyinde iskemi, hücrel hasara neden olmaktadır.

Özet olarak;

1. Subaraknoid alanda bakteri ve bakteriyel içeriklerin bulunması konak inflamatuvar yanıtı başlatır
2. İnflamatuvar yanıtı bağı olarak BOS'a lökosit invazyonu, KBB'de geçirgenlik artışı, metabolik bozukluklar ve nöronlarda hasar meydana gelir
3. BOS dolaşımının bozulması, nöronal hasar, metabolik bozukluk ve KBB'nin geçirgenliğinin artması ile beyin ödemi gelişir. Gelişen fizyopatolojik olayların klinik sonucu olarak koma, nöbetler, işitme kaybı ve bilişsel defisitler gibi nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (33).

2.3.2. Viral Menenjit

MSS'yi etkileyen çoğu viral patojen başlangıçta solunum ve gastrointestinal sistemin mukozal yüzeylerini enfekte eder, ardından bölgesel lenf düğümlerine yerleşerek replike olurlar. Yenidoğan herpes simpleks virüsü (HSV) enfeksiyonu dışında virüslerin çoğu diğer organlarda, özellikle karaciğer ve dalakta viral replikasyonu takiben ikinci bir viremi sırasında MSS'ye ulaşır. Viral patojenlerin sistemik dolaşımdan MSS'ye

taşınmasında rol alan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, virüsün transendotelyal geçişinin koroid pleksus, meninks veya beyin damarlarında aşağıdaki mekanizmalardan biri veya daha fazlası ile gerçekleştiği bilinmektedir (46);

- Göç eden lökositler içinde endotelden geçiş
- Pinositoz veya koloidal taşıma
- Hasarlı endotelyumdan geçiş
- Endotel hücrelerinin doğrudan enfeksiyonu

2.3.3. Ensefalit

Viral ensefalitler, patojenlerin beyin parankimini doğrudan invazyonu ile gelişebilmektedir. Ensefalitlerde parankim invazyonu; viral menenjitin yayılımı, viremiye sekonder veya periferik sinirlerden retrograd yayılım gibi mekanizmalarla (HSV, kuduz) gerçekleşmektedir (47,48). Doğal bağışıklık sistemi bileşeni olan toll-like reseptör 3 (TLR3), MSS'yi HSV-1 enfeksiyonundan korumada önemli bir rol oynar. Otozomal resesif ve otozomal dominant TLR3 eksikliği olan hastalarda HSV-1 ensefalitine yatkınlık bulunmuştur (49).

2.3.4. Beyin Apsesi

Beyin apseleri, travma veya cerrahi girişimlerin ya da çeşitli enfeksiyonların komplikasyonu (otitis media, sinüzit, mastoidit, dış enfeksiyonları) olarak gelişebilir (50). Mikroorganizmaların beyine geçişi olguların yaklaşık yarısında komşuluk yoluyla, üçte birinde hematogen yayılımla ve geri kalanında bilinmeyen mekanizmalarla gerçekleşmektedir (51).

2.4. Etiyoloji

Çok sayıda bakteri, virüs, mantar ve parazit MSS enfeksiyonuna yol açabilir. Etkenlerin dağılımı yaş, immün sistem gibi konağa ait faktörlere bağlı olabileceği gibi, ülkeden ülkeye coğrafik ve epidemiyolojik farklılıklar da gösterebilir. MSS enfeksiyonuna yol açan olası etken mikroorganizmaların dağılımı Tablo 2 ve 3'te özetlenmiştir.

Tablo 2. MSS enfeksiyonu etiolojisinde yer alan olası etken mikroorganizmaların dağılımı (52).

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

HIV: Human immunodeficiency virus

Tablo 3. MSS enfeksiyonu etiolojisinde yer alan olası etken mikroorganizmaların yaş grubuna göre dağılımı (52).

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

2.5. Klinik Özellikler

Akut MSS enfeksiyonları enfeksiyon hastalıkları acilleri içerisinde yer alır. Çok geniş bir klinik yelpazesi olan MSS enfeksiyonlarında klinik bulgular, anatomik tutulumu, patojene ve konak yanıtına bağlı olarak farklılık gösterir. Ateş, bilinç değişikliği ve baş ağrısı en önemli klinik bulgulardır. Klinik seyir değişkendir; kendini sınırlayabildiği gibi, hızla ilerleyip mental ve motor gerilik, işitme kaybı, görme kaybı gibi nörolojik sekellere ve ölüme yol açabilir. Etkenin virülansına ve enfeksiyonun lokalizasyonuna bağlı olarak akut, subakut veya kronik olarak sınıflandırılabilir. MSS enfeksiyonlarının önemli bir kısmını menenjit, ensefalit ve beyin apseleri oluşturur (53).

2.5.1. Akut Menenjit

Menenjit, BOS'ta artmış lökosit sayısı ile birlikte, beyin dokusu ve spinal kordu çevreleyen leptomeninkslerin inflamatuvar bir hastalığıdır. Akut menenjit, meningeal semptomların birkaç saat ile birkaç gün içerisinde orta çıkması ile tanımlanan klinik sendromdur. Akut menenjit sendromuna bakteriler, virüsler ve parazitler yol açabilir (7).

Bakteriyel menenjit, subaraknoid aralık ve ventrikülleri saran pia ve araknoid zar ile yine bu anatomik bölgelerde bulunan BOS'un bakteriyel enfeksiyonunu ifade eder. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria meningitidis*, sıklıkla görülen bakteriyel menenjit etkenleridir. Diğer etkenler arasında *L.monocytogenes*, *S.aureus*, *S.epidermidis*, B grubu streptokoklar, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *E.coli* ve diğer bakteriler yer almaktadır (54).

Yaş, aşılama durumu, immünsupresyon, splenektomi, kafa travması, MSS girişimleri, şant varlığı, altta yatan risk faktörleri arasında yer alır (54-61).

ABM'de klinik belirti ve bulgular hastalığın süresine, konağın immün yanıtının derecesine ve yaşına göre farklılık gösterir. Ateş, bilinç değişikliği, bulantı-kusma, baş ağrısı ve meningeal irritasyon bulguları en sık saptanan semptomlar arasında yer alır (62). Ateş, ense sertliği ve bilinç değişikliği klasik menenjit triadını oluşturur (54,63,64).

2.5.1.1. *Streptococcus pneumoniae*

Pnömonokoklar, gram pozitif, alfa hemolitik, katalaz negatif, optokin ve safra tuzlarına duyarlı diplokoklar olup 90 serotipi mevcuttur. Bu serotiplerden 1, 3, 6, 7, 14 ve 23 suşları daha virülan olup menenjit gibi hayatı tehdit eden hastalıklara yol açarlar. Erişkinlerde ABM'lerin en sık etkenidir. Hidrosefali, işitme kaybı gibi sekellere ve ölüme

neden olabilir. Mortalite oranı yaklaşık %25 civarındadır. Pnömonokoksik menenjit, sinüzit, mastoidit, orta kulak iltihabı gibi MSS'ye yakın enfeksiyonlardan komşuluk yoluyla gelişebilir. Özellikle rinoreye sekonder ya da kafa tabanı kırığı olan hastalarda gelişen menenjitlerin büyük bir kısmı pnömokoklara bağlıdır. Splenektomi, aspleni, multipl miyelom, hipogamaglobulinemi, malnutrisyon, alkolizm, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, Diabetes Mellitus, maligniteler, bazı hematolojik hastalıklar (orak hücreli anemi ve hemoglobinopatiler) pnömokok menenjiti için kolaylaştırıcı risk faktörlerdir. Tekrarlayan pnömokoksik menenjit vakalarında BOS kaçağına neden olabilen anatomik bozukluklar ve primer immün yetmezlikler araştırılmalıdır (7,65).

2.5.1.2. *Neisseria meningitidis*

Meningokoklar katalaz ve oksidaz pozitif gram negatif diplokoklardır. Nazofarenkste kolonize olabilir ve asemptomatik taşıyıcılığa yol açarlar. Bu taşıyıcılık bakteriyemi ve menenjit gelişiminde önemli rol oynar. Klasik triad oranı yaklaşık %30 civarında olup pnömokokal menenjite kıyasla daha düşük orandadır. Mortalite oranı yaklaşık %7 civarındadır (63,64).

Kapsül polisakkaritlerine göre 13 serogruba ayrılır; A, B, C, D, X, Y, Z, 29E ve W135 patojenik olan suşlardır. A ve C serotipleri daha çok epidemik menenjitlerde etken olarak karşımıza çıkar. Sahra Altı Afrika'da serogrup W-135 endemik görülür, epidemilere yol açabilir. Meningokoklara bağlı bakteriyel menenjitlerden tüm yaş gruplarında en sık (%59) sorumlu olan serotiptir. Kompleman eksiklikleri, geçirilmiş viral enfeksiyon, kronik hastalıklar, steroid kullanımı ve sigara meningokok enfeksiyonu için risk faktörleridir (66). Geç kompleman bileşenlerinde (C5-9) yetersizlik olanların yaklaşık %39'unda ve properdin yetersizliği olanların %6'sında meningokokal menenjit gelişmektedir (65).

2.5.1.3. *Haemophilus influenzae*

H.influenzae, oksidaz pozitif, fakültatif anaerobik, hareketsiz, küçük, pleomorfik gram negatif kokobasildir. *H. influenzae* serotip b (Hib) en virülan türdür. Hib aşısının uygulanması sonrası 5 yaş altı çocuklarda menenjit etkenleri arasında sıklığı azalmıştır.

H.influenzae damlacık yoluyla veya solunum salgılarıyla doğrudan temas yoluyla insandan insana bulaşır. İnsanlar *H.influenzae* için bilinen tek rezervuardır. Nazofarenks, uzun süreli kolonizasyonun en sık görülen bölgesidir. İnkübasyon süresi genellikle 3-10

gündür. Ateş ve bilinç değişikliği en sık görülen klinik belirtilerdir. Menenjit olgularında mortalite yaklaşık %5 oranındadır (67,68).

İnvazif Hib enfeksiyonu için risk faktörleri; 5 yaş altındaki çocuklarda Hib aşısı yapılmaması, fonksiyonel veya anatomik aspleni, kompleman eksikliği, immüoglobulin eksikliği ve hümmoral immünitadaki diğer eksiklikler, hematopoetik hücre nakli ve maligniteye yönelik kemoterapi veya radyasyon tedavisidir (69,70).

2.5.1.4. *Listeria monocytogenes*

Doğada yaygın olarak bulunan küçük gram pozitif basillerdir. Sağlıklı yetişkinlerin %5'inde bağırsaktan izole edilir. Kontamine gıdaların (süt, peynir vb.) tüketilmesi ile bulaş görülür. *Listeria monocytogenes*, yenidoğanlarda, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, yaşlı yetişkinlerde, hamile kadınlarda ve bazen daha öncesinde sağlıklı bireylerde önemli bir bakteriyel patojendir (71). Menenjit olgularının %80'inden fazlasında serotip 1a, 1b ve 4b etkindir (68). *Listeria meningoensefalitinin* klinik prezantasyonu ateşli ve hafif bir hastalıktan ruhsal durum değişikliklerine, koma ile fulminan seyirli hastalık tablosuna kadar değişim gösteren bir spektruma sahiptir. Sağlıklı erişkinlerde de menenjit gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (72,73). Mortalite oranı yaklaşık %15-20 aralığındadır (68).

2.5.1.5. *Streptococcus agalactiae*

Streptococcus agalactiae [grup B streptokoklar (GBS)], normal florada bulunan gram pozitif bir koktur. Sıklıkla genital ve gastrointestinal sistemde kolonize olur (74). Gebelerde %15-35 oranında vajinal veya rektal GBS taşıyıcılığına yol açarken gebelerde ve yenidoğanlarda enfeksiyon etkenidir. Enfeksiyon insidansı, 20'li yaşların ve 60'lı yaşların ortalarında yüksek oranda olup iki modlu bir dağılıma sahiptir. Bu olguların büyük bir kısmında bakteriyel menenjit görülmektedir. Yetişkin yaş grubundaki olguların yaklaşık %60'ında en az bir risk faktörü bulunmaktadır (75). Diabetes Mellitus ve obezite, invaziv GBS enfeksiyonu olan hastalarda en sık alta yatan ko-morbidite olarak gösterilmiştir (76).

İnvazif GBS enfeksiyonlarının yaklaşık yüzde 4'ü MSS tutulumuna yol açarken GBS enfeksiyonları tüm menenjit vakalarının yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır (77,78). MSS enfeksiyonunda mortalite oranı yaklaşık %27 olarak belirtilmiştir (75).

2.5.1.6. Stafilokoklar

Stafilokoklar deri florasının normal üyesidirler. *S.aureus* dünya genelinde %0,3-8,8 oranında bakteriyel menenjit etkenidir (79-81). Sıklıkla intrakraniyal girişim ya da kafa travması sonrasında gelişen menenjitlere yol açar. *S.aureus* menenjiti için diğer risk faktörleri; Diabetes Mellitus, alkolizm, kronik böbrek hastalığı, travma, maligniteler ve damar içi ilaç kullanımımıdır. Şant enfeksiyonlarının *S.epidermidis*'ten sonra ikinci en sık nedenidir. Bağışıklık sistemi normal olan olgularda lokal bir enfeksiyon odağı, (endokardit, pnömoni, parameningeal enfeksiyon, psoas veya paraspinal enfeksiyon) intrakraniyal girişim ya da konjenital dermal sinüs gibi patolojiler olmaksızın stafilokokal menenjit gelişmesi beklenmez. Toplum kökenli menenjitleri çok ciddi klinik seyir ve %36'ya varan mortalite ile seyredebilir (82).

2.5.1.7. Aerop Gram Negatif Basiller

ABM etiolojisinde *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia marcescens*, *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram negatif etkenler son yıllarda artan oranlarda görülmektedir. Yenidoğanlarda *E.coli* sık bir menenjit etkenidir. Yenidoğan dönemi dışında erişkinlerde intrakraniyal girişimler, ileri yaş, immüsupresyon gibi durumlar risk faktörleri arasında yer alır (7).

2.5.1.8. Aseptik Menenjit

Aseptik menenjit, enfeksiyöz veya non enfeksiyöz nedenlere bağlı menenjit kliniğine BOS'ta lenfositik pleositozun eşlik etmesine rağmen rutin kültür ve gram boyamada etiolojinin gösterilemediği klinik bir sendromdur. Etiyolojiler arasında virüsler, mikobakteriler, spiroketler, parameningeal enfeksiyonlar, ilaçlar ve maligniteler yer almaktadır (83). Aseptik menenjit, klinik olarak bakteriyel menenjitin bulgularına benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte, bakteriyel menenjitin aksine aseptik menenjitin özel tedavisi olmadan kendi kendini sınırlayan bir seyri vardır. Enterovirüsler, herpes simpleks virüsü (HSV), insan immün yetmezlik virüsü (HIV), varisella zoster virüsü (VZV), kabakulak, lenfositik koriomenenjit virüsü (LKM) dahil birçok virüs aseptik menenjit oluşturur (84). En sık rastlanan etkenler enterovirüslerdir (85).

2.5.1.9. Enterovirüsler

Viral menenjitlerin etiolojisinde ilk sırada yer alan enterovirüsler yaz ve sonbahar aylarında daha sık görülür. *Coxsackievirus*, *echovirus*, diğer *poliovirus* olmayan

enterovirüsler en sık karşılaşılan etkenler arasındadır (84). Enteroviral menenjitin belirti ve bulguları silik olabilir. Semptomların başlangıcı karakteristik olarak anidir ve tipik olarak baş ağrısı, ateş, bulantı veya kusma, halsizlik, fotofobi ve meningismus içerir. Döküntü, ishal ve üst solunum yolu semptomlarının eşlik etmesi ayırıcı tanıda yol gösterici olabilir (7).

2.5.2. Kronik Menenjit

Klinik belirtiler ile BOS inflamasyonu bulgularının en az 4 hafta devam etmesi kronik menenjit olarak tanımlanır. Klinik belirtiler genellikle siliktir ve baş ağrısı, bulantı, kusma, kraniyal nöropatileri, yüksek kafa içi basınç semptomlarını veya fokal nörolojik defisitleri içerir. Kronik menenjitin en yaygın etiyolojileri arasında tüberküloz (TB), mantar enfeksiyonları, sifiliz ve maligniteler yer almaktadır (86,87).

2.5.2.1. Merkezi Sinir Sistemi Tüberkülozu

MSS tüberkülozu beyin, spinal kord veya meninkslerde TB odaklarının gelişimi ile başlamaktadır. Sıklıkla TB menenjit olarak görülmekte nadiren de ensefalit, intrakraniyal tüberküloz veya beyin apsesi gelişebilmektedir (88). Dünya genelinde TB olgularının %1 kadarı, tüm akciğer dışı vakaların ise %5'i MSS tutulumu göstermekte, çocuklarda ve HIV enfeksiyonu olanlarda daha fazla görülmektedir (89).

Erişkinlerde TB menenjit sıklıkla subakut/kronik ateşli hastalık şeklinde seyreder. Klinik olarak, ateş, baş ağrısı, ense sertliği, fokal nörolojik bulgular, davranış değişiklikleri ve bilinç bulanıklığı gibi klasik menenjit semptomları görülür. TB menenjit olgularında klinik bulgular 3 evrede değerlendirilmektedir. Evre 1'de hastanın bilinci açıktır ve fokal nörolojik tutulum yoktur. Evre 2'de bilinç açık ancak konfüzyon, kraniyal sinir tutulumu gibi fokal nörolojik bulgular vardır. Evre 3'te ise uykuya meyil ya da koma mevcut olup, çok sayıda kraniyal sinir tutulumu ile hemiparezi veya paralizisi olabilir(89,90). Olguların %20-30 kadarında en sık 6. sinir tutulumu olmak üzere kraniyal sinir tutulumu görülür (91). TB menenjitli hastaların yaklaşık üçte birinde miliyer TB mevcuttur, bu durumda dikkatli fundoskopik muayenede sıklıkla koroid tüberküller görülür. Koroid tüberküller, optik diskin yakınında değişen boyutta birden fazla net tanımlanamayan, kabarık sarı-beyaz granülomlardır (92,93). Menenjit hastasında mevcutsa koroid tüberkülozları, etiyolojik tanıda değerli bir ipucudur.

2.5.2.2. *Cryptococcus neoformans*

Tüm dünyada yaygın görülen kapsüllü bir mayadır. En önemli giriş yolu solunum sistemidir. Hematojen olarak yayılır ve özellikle hücresel bağışıklık yetmezlikleri olan hastalarda MSS'ye lokalize olma eğilimindedir (94). Steroid kullanımı ve HIV enfeksiyonu risk oluşturur. Antiretroviral tedavi gören HIV ile enfekte hastalarda sıklığı azalmakla birlikte ileri evre hastalarda görülmektedir (95). Semptomlar tipik olarak, genellikle bir ila iki haftalık bir süre içerisinde başlar. En sık görülen üç semptom ateş, halsizlik ve baş ağrısıdır. Ense sertliği, fotofobi ve kusma hastaların yaklaşık üçte birinde görülür. BOS'ta beyaz küre sayısı 20-500/mm³ aralığında olup mononükleer lökositler baskındır, protein ve glikoz düzeyleri genellikle normale yakın sınırlarda ya da hafif düzeyde anormallik gösterir (53,94).

2.5.2.3. Nörosifiliz

Treponema pallidum, sifilizin etkenidir. Sifiliz tüm organ ve sistemleri tutabilen farklı klinik tablolarla karşımıza çıkan bir hastalıktır. Enfeksiyonun MSS'ye geçişi tüm evrelerde görülebilir. Sifilitik menenjit, baş ağrısı, halsizlik ve yaygın döküntü ile sekonder sifilizde karşımıza çıkabilir. Geç dönemde ise beyin ve omurilik tutulumu ön plandadır (96).

Meningeal sifiliz ilk enfeksiyondan 2 ay ile 2 yıl kadar sonra gelişebilir. Tüm hastalarda BOS'ta anormal değerler saptanır, kraniyal sinir tutulumları sık görülür (97). Çoğunlukla kendi kendini sınırlayan bir klinik tablo görülmekle birlikte tedavi edilmezse ciddi seyir görülebilir (98).

2.5.2.4. Nörobruselloz

Bruselloz, brusella cinsi (*B.melitensis*, *B.abortus*, *B.suis*, *B.canis*) bakterilerin neden olduğu sistemik zoonotik bir hastalıktır. Akut bruselloz, yüksek ateş, hepatosplenomegali, gece terlemesi ve eklem ağrısı gibi bulgularla seyredir. Bunun yansıra çok çeşitli hastalıkları taklit edebilen atipik semptom ve bulgularla da karşımıza çıkabilir (99,100).

MSS tutulumu nadirdir, bruselloz olgularının %2-7'sinde görülür. Akut ya da kronik menenjit, ensefalit, miyelit, radikülit, kraniyal ya da periferik sinir nöriti şeklinde klinik tablolar görülebilir (101). Klinik ve BOS bulguları nonspesifiktir. Endemik olan bölgelerde ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir.

2.5.3. Ensefalit

Ensefalit, nörolojik fonksiyon bozuklukluğu ile seyreden beyin parankiminin inflamasyonudur. Sıklıkla 1 yaş altı ve altmış beş yaş üstü kişilerde görülmektedir. Ensefalit olgularının %60'ına kadarında etiyoloji tanımlanamamaktadır. En sık nedenler arasında virüsler, bakteriler, parazitler ve otoimmün inflamasyon yer almaktadır (102).

2.5.3.1. Herpes Simpleks Virüs

HSV, yetişkinlerde viral menenjitin nedeni olarak giderek daha fazla karşımıza çıkmaktadır. Neredeyse sadece HSV-1'e bağlı olan HSV ensefalitinin aksine, viral menenjit (VM), erişkinlerde genellikle HSV-2'den kaynaklanır (84). HSV ensefaliti, nadir görülmesine rağmen, tedavisiz olgularda mortalite oranları %70'e ulaşmaktadır ve sadece küçük bir kısmında beyin fonksiyonları normale döner (103).

Klinik tablo sıklıkla ateş, baş ağrısı, nöbetler, fokal nörolojik bulgular ve bilinç değişikliği ile başlar (104). Fokal nörolojik bulgular genellikle akut (<7 gün) başlar ve kişilik/bilinç değişikliği, kraniyal sinir defisitleri, hemiparezi, disfaji, afazi, ataksi veya fokal nöbetleri içerir (105). Hastaların % 90'ından fazlasında yukarıdaki semptomlardan biri ve ateş görülmektedir. Diğer nörolojik semptomlar arasında idrar ve dışkı inkontinansı, aseptik menenjit, lokalize dermatomal döküntüler ve Guillain-Barré sendromu yer almaktadır (106). Kliniği ilerleyen hastalarda, anlama bozukluğu, parafazik spontan konuşma, hafıza bozukluğu ve duygu-durum bozukluğu görülebilir (107).

2.5.3.2 *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii zorunlu hücre içi bir parazittir. Özellikle hücresel bağışıklığı baskılanmış AIDS'li, organ nakli yapılmış, hematolojik malignitesi olan hastalarda fırsatçı enfeksiyon olarak görülmektedir. *T.gondii*, uygun profilaksi almayan HIV ile enfekte kişilerde fokal beyin lezyonlarının en sık nedenidir (108). CD4+ lenfosit sayısı <100/mm³ olan ve toksoplazma seropozitif olan hastaların yaklaşık %30'unda toksoplazma reaktivasyonu görülebilir. Toksoplazma ensefalitinin en sık fokal nörolojik bulguları hemiparezi ve konuşma bozukluklarıdır (109).

2.5.3.3. Batı Nil Virüsü

Batı Nil virüsü (BNV) sivrisinek (çoğunlukla *Culex* cinsi) aracılığıyla bulaşan bir insan patojeni olup *Flaviviridae* ailesinden *Flavivirus* cinsine aittir. BNV virüsü, tek zincirli bir RNA virüsüdür ve doğal konakları olan vahşi kuşlardan sivrisinekler yoluyla bulaşmaktadır (110). Göçmen kuşlar BNV'nin coğrafik olarak yayılmasında rol

oyunmaktadır. Enzootik bulaşta, BNV birincil olarak sivrisinekler ve kuşlar arasında sirküle olmaktadır. BNV ile enfekte bir sivrisinek tarafından ısırılan insanlar, atlar ve diğer hayvanlar kör konaktır. İnsanlarda, 2-14 gün süren bir kuluçka dönemini klinik belirtiler izlemektedir. Hastalığın %80'i asemptomatik ya da grip benzeri hastalık şeklinde ortaya çıkmaktadır (111). Enfekte bireylerin %20'sinde ateşli hastalık olarak bilinen "Batı Nil Ateşi" görülürken, %1'den az sayıda bireyde nöroinvaziv tablo şeklinde ortaya çıkmaktadır. Nöroinvaziv olguların %55-60'ında ensefalit gelişirken ensefalit olgularının %20'sinin ölüm ile seyrettiği tahmin edilmektedir (112). BNV enfeksiyonlarının semptomları baş ağrısı, ani ateş, sırt ağrısı, miyalji, halsizlik ve döküntü şeklinde görülmektedir. Daha şiddetli olgularda ise baş ağrısı ile birlikte görülen yüksek ateş, vücut kaslarında zayıflık, boyunu dik tutamama, konfüzyon, koma, kas titremeleri, konvülsiyonlar ve paralizi şeklindedir. BNV benzeri klinik semptomlar gösteren, ensefalit, aseptik menenjit ve ateşli hastalık etkeni birçok patojen bulunmaktadır (113).

2.5.4. İntrakraniyal Apse

Beyin apseleri, travma veya cerrahi girişimlerin ya da çeşitli enfeksiyonların, komplikasyonu olarak ortaya çıkabilmektedir. Beyin parankiminin içinde fokal kolleksiyon ve süpüratif inflamasyon alanları mevcuttur (50). Çeşitli mikroorganizmalar; bakteriler, mantarlar, mikobakteriler, ve parazitler beyin apselerine neden olabilir (114). Çoğu hastada HIV, immünsupressif tedavi öyküsü, beyni çevreleyen doğal bariyerlerin bozulması (cerrahi girişim, travma, mastoidit, sinüzit veya dış enfeksiyonu) veya sistemik enfeksiyonlar (endokardit, bakteriyemi) gibi kolaylaştırıcı faktörlerin sonucunda ortaya çıkmaktadır. Beyin apsesi olan hastalarda fokal nörolojik semptom ve bulgular görülebilmese rağmen çoğu hastada baş ağrısı, ateş, letarji gibi nonspesifik semptomlar da görülebilir. Beyin apsесinin başarılı tedavisi için genelde cerrahi uygulama ve antibiyotik tedavisi gerekmektedir (50).

2.5.5. Şant Enfeksiyonu

Şant enfeksiyonları genellikle şantın deri florası ile kolonize olması sonucunda gelişmektedir. Bu durum genellikle cerrahi sırasında veya postoperatif dönemde yara yerinden ya da çevre deri dokudan kontaminasyon sonucu gelişir. Bu tür enfeksiyonlar şant yerleştirilmesinden sonraki ilk haftalarda gelişir ve en sık etken stafilokoklardır. Olguların yarısında en sık etken olarak koagulaz negatif stafilokoklar (KNS), üçte birinde

S.aureus görülmektedir. *Cutibacterium acnes*, *Corynebacterium jeikeium* gibi bakteriler de etken olabilir (115,116).

2.6. Tanı

2.6.1. Laboratuvar Yöntemler

MSS enfeksiyonu düşünülen hastalarda lomber ponksiyon (LP) yapılması ve BOS incelenmesi, gerekli olgularda görüntüleme yöntemleri oldukça önemlidir. Menenjit düşünülen olguya kontrendikasyon yoksa LP yapılmalıdır. Beyin ödemi ve beyin apsesi gibi kitlesel lezyonlara bağlı kafa içi basınç artmışsa herniasyon riski olduğundan bu olgularda LP öncesi görüntüleme yöntemlerine başvurmak gereklidir (117).

LP mutlak kontrendikasyonları; LP yapılacak bölgede deri enfeksiyonu ve supratentorial ve infratentorial bölümler arasında basınç farklılığının bulunması, beyin görüntülenmesinde; orta hat şifti, suprakiazmatik ve baziller sisternaların kaybolması, posterior fossada kitle, serebellumun üstünde yer alan sisterna süperior serebellarisin kaybolması, mezensefalonun arkasında bulunan sisterna kuadrigeminalisin kaybolması olarak sıralanabilir (118).

LP rölatif kontrendikasyonları ise kafa içi basınç artışı, koagülapati (INR > 1,5), trombositopeni (<50000/mm³) ve beyin apsesi varlığıdır (118).

LP yapılırken hastaya uygun pozisyon vermek yeterli miktarda BOS almak için oldukça önemlidir. Hastaya uygun pozisyon verildikten sonra spinal iğne (genellikle 20 gauge veya daha ince) ile üçüncü ve dördüncü vertebranın arasından subaraknoid boşluğa girilir. Alınan BOS'tan biyokimyasal, mikrobiyolojik ve sitolojik incelemeler yapılır. Normal BOS bulguları aşağıdaki gibi özetlenebilir (29,53);

Renk: berrak, renksiz

Basınç: yatar pozisyonda 60-100 mmH₂O, otururken 180-200 mmH₂O

Lökosit: 0-5/mm³ (çocuk ve erişkin), 30/mm³ (yenidoğan; tamamı lenfosit)

Eritrosit: görülmez.

BOS proteini: 20-45mg/dl

BOS glikozu: 40-80 mg/dl, eş zamanlı kan şekerinin 1/2-2/3'ü

BOS klorürü: 120-130 mEq

BOS LDH (laktat dehidrogenaz): serum LDH'sının %10'u

Laktat düzeyi: <35 mg/dl

Etiyolojiye göre BOS bulguları tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Etiyolojiye göre BOS bulguları (29,52,53).

	Normal	Bakteriyel	Viral	Fungal	Malignite
Açılış basıncı mmH₂O	<170	>300	<300	300	200
Lökosit (mm³)	<5 mononükleer	>1000	<1000	<500	>500
PMNL (%)	Yok	>80	1-50	1-50	1-50
Glikoz (mg/dl)	>40	<40	>40	<40	<40
Protein (mg/dl)	<50	>200	<200	>200	>200
Gram boyama	-	+	-	-	-
Sitoloji	-	-	-	+	+

PMNL: Polimorfonükleer lökosit

BOS normalde berrak ve renksizdir. BOS'ta milimetre küpte 200'den fazla lökosit, 400'den fazla eritrosit veya 10⁵ CFU (coloni forming unit) /ml'den fazla bakteri varlığı BOS'un bulanık görünmesine yol açar. Travmatik LP'de kanamaya bağlı olarak BOS'ta protein artar. Her 1000 eritrosit/mm³ BOS proteininde 1 mg artışa neden olur (53,117).

Bakteriyel menenjit düşünülen olgularda gram boyama ve aerop kültür yapılır. Gram boyama ucuz, hızlı ve özgüllüğü yüksek bir incelemedir. Kültür sonucundan önce etkeni göstermeye ve doğru antibiyotik seçimine katkı sağlar. BOS bulanık ise doğrudan preparat (en az 2), berrak ise, santrifüjle hazırlanan preparatlar incelenir. Gram boyama duyarlılığı bakteriyel menenjitlerde %50-90 arasında değişmekle birlikte özgüllüğü %100'e yakındır (64). Gram boyamada bakteri görülme olasılığı BOS'ta bakteri yoğunluğu ile ilişkili olup, bakteri sayısı 10⁵ CFU/ml üzerinde olan olguların çoğunda bakteri görülürken, sayının 10³ CFU/ml altında olması durumunda ancak %25'inde pozitiflik saptanmaktadır (119). ABM'lerde, BOS aerop kültüründe etken üretilebilme olasılığı ise yaklaşık %70 olarak bildirilmektedir (52,64). Antibiyotik kullanımı ve immüsupresyon varlığı kültürde etkenin görülme olasılığını azaltır (119).

MSS tüberkülozu tanısında en yaygın ve önemli yöntem beyin omurilik sıvısının yayma ve kültür işlemleridir. Ehrlich Ziehl Neelsen (EZN) boyama yöntemi ile aside

dirençli basil (ARB) aranır. TB menenjit olgularının 1/3'ünde basil gösterilebilir. Etkenin kültürde üretilmesi tanının yanı sıra ilaç duyarlılık testlerine de olanak sağlayacağından ayrı bir önem taşır (88).

Cryptococcus neoformans menenjitinde çini mürekkebi boyası ile lam-lamel arası x400 büyütmede kapsüllü maya hücreleri görülebilir (94). BOS'ta kriptokok antijen testinin duyarlılığı oldukça yüksek olup tanıda önemli bir yere sahiptir (120).

Uygun hastalarda etkene yönelik serolojik tetkikler istenmelidir. VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), Brucella tüp aglütinasyon testi, Toksoplazma IgM, G, HSV IgM, G, gibi serolojik testler ön tanımlar doğrultusunda istenilebilir (53).

BOS'ta antijen testleri; bakteriyel menenjit olgularında BOS'ta hızlı antijen tarama testlerinin rutin olarak yapılması önerilmez. Ancak immün yetmezliği olan nötropenik hastalar, BOS analizi öncesi antibiyotik tedavisi alanlar ile gram boyama ve kültür sonucu negatif olan hastalarda yararlı olabilir. Kriptokok antijen testi, şüpheli kriptokok menenjit olgularında ve immün sistemi baskılanmış menenjitli hastalarda yapılmalıdır. Testin duyarlılığı tedavi almamış hastalarda serumda %100, BOS'ta %98 civarındadır (52).

Nükleik asit testi (NAT) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) tanıda yeri olan moleküler testlerdir. Konvansiyonel PZR yöntemi 16SrRNA'yı hedefleyen geniş spektrumlu bir yöntemdir; duyarlılık %64, özgüllük %98'dir. Gerçek zamanlı PZR daha duyarlı bir yöntem olup, duyarlılık %86, özgüllük %98'dir. Kültürde üretilmesi zor olan mikroorganizmaların tanısında kullanılan yöntemlerdir (52,121).

Viral ensefalitlerde PZR en sık tercih edilen tanı yöntemidir. Herpes simpleks virüs 1 ve 2, enterovirüs, varicella zoster virüs, Epstein-Barr virüs ve sitomegalovirus tanısında konvansiyonel PZR tekli ya da multipleks PZR yöntemi uygulanabilir (52).

Tüberküloz menenjit (TBM) tanısında da, boyama ve kültür yöntemlerine ek olarak PZR yöntemi de tercih edilebilir (88). TBM tanısında nükleik asit amplifikasyon yöntemlerinin özgüllüğü %98, duyarlılığı %56 olarak gösterilmiştir (122).

Serebral toksoplazmozun kesin tanısı; uygun klinik bulgular, görüntüleme yöntemleri ile tek veya çok sayıda kitle lezyonu ve beyin biyopsisi ile alınan klinik örnekte mikroorganizmanın saptanması ile konur. BOS'ta *T.gondii* PZR (duyarlılık %96-100, özgüllük %50) tanıda yol göstericidir (123). Morbidite ve mortalite kaygıları nedeniyle beyin biyopsisinden kaçınıldığından genellikle kesin tanı yerine tanıda tercih olası tanı yönündedir. CD4+ T hücre sayısı <100/mm³'ün olan ve primer toksoplazmoz

profilaksisi almayan HIV ile enfekte bireylerde uygun klinik bulgular varlığında, *T.gondii* IgG (+) ise, kraniyal görüntülemelerde tipik bulgular (çoklu çepersel kontrast tutan lezyonlar) varlığında olası toksoplazma ensefaliti tanısı oranı %90'dır (124-126).

2.6.2. Görüntüleme Yöntemleri

Radyolojik görüntüleme yöntemleri, MSS enfeksiyonu şüphesi olan olgularda ek klinik değerlendirme için sıklıkla uygulanır. Bilgisayarlı tomografi (BT) kemik bütünlüğü, demineralizasyon ve eroziv değişiklikleri değerlendirmede daha üstün ve birçok kurumda mevcut bir yöntemken manyetik rezonans görüntüleme (MRG) serebral parankim, spinal kord ve iliğinin değerlendirilmesinde henüz BT'nin saptama eşiğine ulaşmamış olan erken değişikliklerde önemli ölçüde daha fazla duyarlılığa sahiptir. Bu nedenlerden dolayı MRG MSS'nin bakteriyel, viral, fungal ve paraziter enfeksiyonlarını tanımlamada. BT'ye göre daha duyarlıdır (127). Radyolojik görüntüleme yöntemleri, beyin apsesi ve ensefalitlerde, BOS kaçağı, kafa içi basınç artışı varlığında, klinik ve BOS bulgularının sebat etmesi gibi durumlarda, ateş ve bilinç bulanıklığı olan immünsupressif hastalarda, MSS enfeksiyonunu taklit eden hastalıkların ayırıcı tanısında tercih edilmelidir (53,128).

2.7. Tedavi

Antibiyotiklerin MSS'ye penetrasyonunu etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bunlardan en önemlisi sinir sistemindeki kapillerlerde sıkı bağlantıların varlığıdır. Bu sıkı bağlantılar nedeniyle MSS'ye belli büyüklükteki moleküller geçememektedirler. Bu durum vankomisin gibi büyük moleküllerin BOS'a geçişini güçleştirmektedir (129). Bir antibiyotiğin BOS'a geçişi ve etkinliğini etkileyen faktörler arasında KBB geçirgenliğinin derecesi, antibiyotiğin proteinlere bağlanma afinitesi, yağda çözünürlük derecesi ve antibiyotiğin asit ortamda etkili olabilmesi sayılabilir. Yağda çözünürlük açısından kinolonlar, rifamisinler ve metronidazol geçişi iyi olan antibiyotiklerdir. İyonize antibiyotikler iyonize olmayanlara göre dezavantajlıdır (130). Proteine bağlanma oranı yüksek olan antibiyotiklerin BOS'a geçişi kötüdür. Tüm bu özellikler göz önüne alındığında menenjit tedavisinde BOS'a geçiş açısından; seftriakson (%8-16), seftazidim (%14-45), sefepim (%11,8), meropenem (%10,7), metronidazol (%42-90), rifampin (%4-21), moksifloksasin (enfeksiyon durumunda %50) ve linezolid (%60-70) avantajlı olan antibiyotiklerdir (129,131-133).

TB menenjit tedavisinde standart rejim kullanılır. Antibiyotik tedavisi başlangıçta 2 ay dörtlü tedavi (izoniazid, rifampin, pirazinamid ve etambutol) ardından ikili olarak izoniazid ve rifampin tedavisi ile devam edilmesi şeklinde önerilmektedir. Ülkemizde önerilen tedavi süresi 12 aydır (134). Sistemik kortikosteroid önerilir. TBC menenjitli olan tüm hastalar hastalığın evresi dikkate alınmaksızın kortikosteroid tedavisi almalıdır. Erişkinlerde deksametazon dozu günde 0,4 mg/kg, çocuklarda prednizolon dozu günde 4 mg/kg, deksametazon dozu günde 0,6 mg/kg olarak 4-6 hafta, sonrasındaki 4 haftada ise azaltılarak verilmesi ve kesilmesi önerilmektedir (135). MSS enfeksiyonlarında genel tedavi yaklaşımları Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. MSS enfeksiyonlarında tedavi yaklaşımları (50,123,133,136).

Hasta Grubu	Standart tedavi penisilin duyarlılığında azalma <i>S. pneumoniae</i>	Standart tedavi penisiline duyarlı <i>S. pneumoniae</i> <i>N.meningitidis</i> <i>H.influenzae</i> tip b	İntravenöz doz
>18 ve <50 yaş	Sefotaksim veya seftriakson + vankomisin veya rifampisin	Sefotaksim veya seftriakson	Seftriakson 2x2g veya 1x4g Sefotaksim 2 g (4-6 saatte bir) Vankomisin 10-20 mg/kg (8-12 saatte bir) Rifampisin 2x300 mg
>50 yaş veya >18 ve <50 yaş + <i>L. monocytogenes</i> için risk faktörü varlığı: Diabetes Mellitus, malignite immünsupressif ilaç kullanımı ve diğer immünsupresyon durumları	Sefotaksim veya seftriakson + vankomisin veya rifampisin + amoksisillin/ampisillin/penisillin G	Sefotaksim veya seftriakson + amoksisillin/ampisillin/penisillin G	Seftriakson 2x2g veya 1x4g Sefotaksim 2 g (4-6 saatte bir) Vankomisin 10-20 mg/kg (8-12 saatte bir) Rifampisin 2x300mg Amoksisillin veya Ampisillin 2 g (4 saatte bir)
HSV ensefaliti			Asiklovir 30 mg/kg/gün IV, 14-21 gün
Toksoplazma ensefaliti			Primetamin 200 mg başlangıç dozu, sonrasında ≤ 60 kg primetamin 50 mg/gün + sulfadiazin 1000 mg 4x1 + lökoverin 10-25 mg/gün
Beyin apseleri			Seftriakson 2x2g veya 1x4g veya sefotaksim 2 g (4-6 saatte bir) + metronidazol 4x500 mg

3.HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Gerekçesi ve Amacı

Bu çalışmada, kliniğimizde MSS enfeksiyonu tanısıyla 2000-2019 yılları arasında takip edilen tüm olgularda epidemiyolojik verileri, etiyolojik faktörleri, enfeksiyon risk faktörleri, fizik muayene bulguları, uygulanan tanı yöntemleri ve tedavi yanıtını değerlendirmek, morbidite ve mortalite oranlarını belirlemek, son 20 yıl içerisindeki epidemiyolojideki değişimleri değerlendirmek, güncel literatürler eşliğinde ülkemizdeki ve dünyadaki verilerle karşılaştırarak irdelenmek amaçlanmıştır.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03/09/2019 tarihinde ve 83045809-604.01.02 – 133121 sayılı karar ile uygun bulunmuştur.

3.2. Hasta Seçimi

Retrospektif ve tek merkezli olarak kurgulanan çalışmaya Ocak 2000 - Ağustos 2019 tarihleri arasındaki 20 yıllık süreçte İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Kliniği tarafından öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları, BOS incelemesi ve radyolojik yöntemler ile MSS enfeksiyonu tanısı konulan, 16 yaş ve üzeri yatırılarak tedavi edilen, immünsupresyon durumu olan ve olmayan 150 hasta dahil edildi.

Ayaktan takip edilen yatış işlemi yapılmayan olgular, başvuru semptomları ve fizik muayene bulgularına göre MSS enfeksiyonu düşünülmesine rağmen yapılan laboratuvar, BOS inceleme ve görüntülemeler sonucu non-enfeksiyöz MSS patolojileri saptanan hastalar, yatış dosyalarında ve hastane otomasyon sistemi kayıtlarında yetersiz verileri olan olgular çalışma kapsamı dışında tutuldu.

3.3. Tanı ve Materyal

MSS enfeksiyonu tanısı, ulusal ve uluslararası rehberlerin önerileri eşliğinde, hastaların klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek konuldu.

Klinik tanıma öykü ve fizik muayene bulguları: ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, kişilik değişikliği, ense sertliği, Kernig ve Brudzinski bulguları, bilinç bulanıklığı, konvülsiyon, döküntü varlığı, fokal nörolojik belirtiler temel alındı. Klinik semptom süresi <7 gün olan olgular akut, 7-28 gün aralığında olan olgular subakut ve >28 gün olan olgular kronik MSS enfeksiyonu olarak sınıflandırıldılar (53,137).

Tanıya yönelik laboratuvar incelemelerde;

- BOS'ta basınç, görünüm, hücre sayısı ve tipi, gram boyama, EZN boyama, çini mürekkebi boyamaları, biyokimyasal incelemeler, kültür, serolojik incelemeler, moleküler yöntemler
- Kan kültürü
- Laboratuvar bulguları: Lökosit (hücre/mm³), nötrofil yüzdesi, lenfosit sayısı, CRP [C-reaktif protein (mg/L)], eritrosit sedimentasyon hızı [ESH (mm/saat)]
- HIV ile infekte hastada CD4 düzeyi, HIV RNA düzeyi
- Serolojik testler

ve diğer hasta temelli bazı test sonuçları üzerinden MSS enfeksiyonu tanısı konulan olgular değerlendirilmeye alındı. LP öncesi hastalar papil ödem açısından değerlendirilmiş ve gerekli görülen olgulara BT çekilmişti.

- **Akut bakteriyel menenjit** tanısında; öykü, semptomlar ve klinik bulguların akut menenjit ile uyumlu olduğu olgularda aşağıdaki kriterler de göz önüne alındı. (29,138)

a. BOS'ta pleositoz (hücre sayısının mm³'te 100-10000 olması, %80'den fazlasının nötrofil olması), protein düzeyinin 100 mg/dL'nin üzerinde olması, glikoz düzeyinin 40 mg/dL'nin altında olması ve/veya gram boyamada bakterinin görülmesi ve/veya

b. BOS ve/veya kan kültüründe etken mikroorganizmanın üretilmesi (kesin bakteriyel menenjit)

- **Postoperatif menenjit** olgularında tanı; son 28 gün içinde MSS girişimi (örn. kraniyotomi, internal veya eksternal ventriküler kateterlerin yerleştirilmesi, LP, ilaçların intratekal infüzyonu veya spinal anestezi gibi), öyküsü olan olgularda ateş, bilinç değişikliği ve yeni gelişen meningeal irritasyon bulgularına eşlik eden BOS'ta pleositoz ve/veya gram boyamada bakterinin görülmesi ve/veya BOS kültüründe etken mikroorganizmanın üretilmesi ile konuldu (139-145).

Viral/Aseptik menenjit olgularında tanı; öykü, klinik semptom ve bulguların (menenjit belirtileri ortaya çıkmadan önce hastalarda prodromal grip benzeri bir sendrom bulunması, yüksek ateş, baş ağrısı, halsizlik, kusma, uykuya eğilim olması) yanında aşağıdaki kriterler göz önüne alınarak konuldu (146):

a. BOS'ta berrak görünüm, BOS'ta pleositoz (hücre sayısının mm³'te 1000'in altında olması, tekrarlayan lomber ponksiyonlarda alınan BOS'ta lenfosit hakimiyeti, BOS'ta

glikoz düzeyinin eş zamanlı alınan kan şekerinin 2/3'üne eşit veya hafif azalmış olması, protein miktarının normal düzeylerde veya hafif artmış olması

b. BOS'ta PZR ile viral etiyoloji belirlenmesi.

Nörobruselloz olgularında tanı; öykü (çiğ süttten yapılmış peynir yeme, hayvancılıkla uğraşma, vb.), semptom ve klinik bulgular (baş ağrısı, ense sertliği, yüksek ateş), BOS bulguları (daha çok lenfositlerin hakim olduğu pleositoz, protein düzeyinde artma) yanında serum+/- BOS'ta Rose-bengal testi pozitifliği, brusella standart tüp aglutinasyon testinin serumda $\geq 1/160$ ve üzeri, +/- BOS'ta $\geq 1/10$ ve üzeri olması ve/veya kan kültüründe *Brusella* spp. üremesi ile konuldu (147).

TB menenjit olgularında tanı; öykü, klinik semptom ve bulguların subakut/kronik menenjit bulguları ile uyumlu olduğu olgularda +/- başka bir TB odağının olması yanında aşağıdaki kriterler göz önüne alınarak konuldu (88,148,149):

a. TB menenjitini düşündüren BOS bulgularının olması (lenfosit hakimiyetli <1000 hücre/mm³, protein >45 mg/dL, glikoz düzeyi <40 mg/dL veya $<2/3$ kan glikozu,) ve/veya BOS'un EZN boyamasında ARB görülmesi, ve/veya Löwenstein-Jensen besiyerinde *Mycobacterium tuberculosis*'in üretilmesi (kesin TB menenjit tanısı) ve/veya BOS'ta TB PZR pozitifliği ve/veya

b. Kraniyal MRG ile TB menenjitini destekleyen radyolojik bulguların saptanması (leptomeningeal kontrast tutulumu, bazal menenjit, granülom varlığı)

Kriptokok menenjiti tanısı; öykü ve fizik muayene bulgularına ek olarak CD4 düzeyi $<100/\text{mm}^3$ olan HIV ile enfekte hastalarda, BOS bulgularında: yüksek açılış basıncı, protein artışı, glikoz düşüklüğü, pleositoz ($<500/\text{mm}^3$, lenfosit hakimiyeti saptanması) +/- çini mürekkebi ile boyamada maya görülmesi ve/veya BOS veya kanda kriptokok antijen testinin pozitif olması ve/veya BOS'ta veya kanda *Cryptococcus* spp. üretilmesi ve/veya kraniyal MRG'de MSS kriptokokozu lehine bulguların olması ile konuldu (150).

- **Nörosifiliz** tanısı; öykü, klinik semptom ve bulguların subakut/kronik menenjitte uyumlu olduğu olgularda, serumda nontreponemal (VDRL) ve treponemal testlerin (TPHA veya sifiliz IgG) pozitifliği ve BOS'ta VDRL pozitifliği veya VDRL negatif olgularda hücre sayısı >5 μl ve/veya protein düzeyin >45 mg/dl üzerinde olması ile konuldu (151,152).

- **Herpes ensefaliti** tanısı; klinik bulgu ve semptomların (baş ağrısı, ense sertliği, yüksek ateş, epileptik nöbetler, konuşma bozuklukları, amnezi, davranış bozuklukları, stupor, koma) varlığında, MRG'de frontotemporal bölge başta olmak üzere kontrastlanma +/- , BOS'ta PZR ile herpes simpleks virüs tip 1 DNA saptanması ve/veya uyumlu elektroensefalogram (EEG) bulguları (anterior temporal alanda periyodik diken ve yavaş dalgalar) ile konuldu (153).

- **Serebral toksoplazmoz** tanısı; subakut başlangıçlı toksoplazma ensefaliti ile uyumlu semptom ve belirtileri (baş ağrısı, ateş, fokal nörolojik bulgu, bilinç bulanıklığı vb.) olan +/- HIV enfekte olan CD4 düzeyi $<100/\text{mm}^3$ olan ve toksoplazma IgG serolojisi pozitif olan bireylerde kontrastlı MRG'de çepersel kontrastlanan lezyonların görülmesi ve ampirik tedaviye yanıt ile konuldu (124-126)

- **Kraniyal apse** tanısı; klinik bulgu ve semptomları beyin apsesi ile uyumlu olan olgularda, radyolojik görüntüleme yöntemleri ile konuldu. Kontrastlı BT ile görüntüleme apsenin boyutu, sayısı ve lokalizasyonunu saptamasında, difüzyon MRG ise beyin apselerini diğer benzer lezyonlardan (primer, kistik veya nekrotik tümörlerden) ayırt etmede kullanıldı (50).

- **Şant enfeksiyonu** tanısı; klinik bulguları şant varlığında MSS enfeksiyonunu düşündüren bulgular (ateş +/-, ense sertliği +/-, +/- bilinç bulanıklığı) gelişen hastalarda BOS incelemeleri, kültür ve radyolojik görüntüleme ile konuldu (116).

Hastalar yaş gruplarına göre 60 yaş altı ve üstü olarak ikiye, başvuru yılına göre 2000-2009 ve 2010-2019 olarak iki gruba, başvuru mevsimlerine göre dört gruba ayrıldı.

Başvurudaki bilinç durumu; Glasgow Koma Skalası (GKS) üzerinden 15 puan beyin hasarı yok, 13-14 puan hafif beyin hasarı, 9-12 puan orta dereceli beyin hasarı, 8 veya daha düşük puan ise ciddi beyin hasarı olarak sınıflandırıldı (154,155).

Kraniyal MRG bulguları lokal (kraniyal sinir tutulumu, araknoidit, intrakraniyal apse, subdural ampiyem, granülom, halkasal kontrastlanan lezyon) ve yaygın (leptomeningeal tutulum, bazal yayılım) olarak değerlendirildi (147).

Etiyolojiyi değerlendirirken üretilen etkenlerin yanı sıra biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesi, meninks invazyonu olan olgularda intervertebral apse örneklerinde üretilen veya PZR ile saptanan veya kan kültüründe üretilen etkenler aracılığıyla da MSS enfeksiyonu tanısı konuldu.

Öykü, klinik bulgular, laboratuvar ve BOS bulguları, radyolojik inceleme bulguları göz önüne alınarak olgular menenjit (akut bakteriyel, viral/aseptik menenjit, TB, fungal, nokardiya, postoperatif , brusella, nörosifiliz) ensefalit ve diğer (intrakraniyal apse, şant enfeksiyonu, ampiyem) olmak üzere 3 grupta ele alındı.

Hastaların antibiyoterapiye yanıtları değerlendirildi, gelişen sekeller belirlendi.

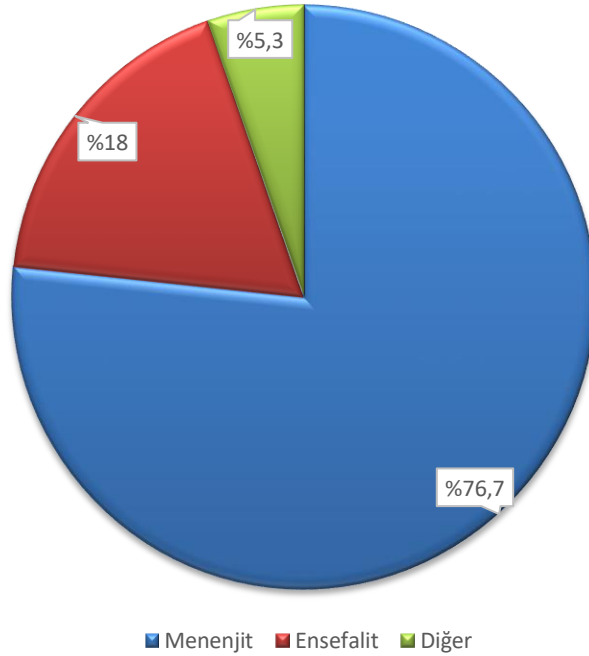
3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Windows işletim sistemi üzerinde SPSS 17.0 (Statistical Packagefort he SocialSciences) programı ile yapıldı. Kategorik değişkenler incelenirken Pearsonchi-square veya Fisher'sexact test kullanıldı. Sürekli değişkenler incelenirken Student'*st-test* veya Mann-Whitney*U-test* kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma Grubunun Genel Özellikleri

Ocak 2000 - Ağustos 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi– Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından takibi yapılan 5455 hastadan MSS enfeksiyonu tanısı alan 223 hastanın verileri retrospektif olarak irdelendi. Verileri ve takibi yeterli olan 150 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %76,7'si (n=115) menenjit, %18'i (n=27) ensefalit %5,3'ü (n=8) diğer grupta yer alıyordu (Şekil 4).



Şekil 4. MSS enfeksiyonlarının dağılımı

Tüm hastaların yaş ortalaması $42,8 \pm 17,4$ yıl (16-92), menenjit grubundaki hastaların yaş ortalaması $41,5 \pm 17,3$, ensefalit grubunda $48,9 \pm 16,6$, diğer grupta ise $41,9 \pm 18,7$ yıl olarak bulundu. Yirmi beş (%16,6) hasta 60 yaş üzerindeydi. Cinsiyet dağılımında ise hastaların %53,3'ü (n=80) erkek, %46,7'si (n=70) kadındı. Menenjit ve diğer gruptaki erkek oranı sırasıyla %47,8 ve %37,5 iken ensefalit grubunda erkeklerin %81,5 (n=22) oranında görülmesi istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0,005$). Tanılara göre hastalar alt gruplara ayrıldığında; 84 (%56) hastada bakteriyel menenjit, 24 hastada (%16) viral menenjit, 6 hastada (%4) fungal menenjit saptanırken,

viral ensefalit 20 hastada (%13,3), toksoplazma ensefaliti ise 7 (%4,7) hastada görüldü. Bir hastada bakteriyel menenjit ve fungal menenjit birlikteği saptanırken, geri kalan 8 hasta (%5,3) diğer tanı grubuna girmektedir. Hastaların alt tanı gruplarına ve etkenlere göre tanı dağılımı Tablo 6 ve 7’de görülmektedir.

Tablo 6. Menenjit grubunda yer alan hastaların alt tanı gruplarına göre dağılımı.

Menenjit* (n=115)					
Bakteriyel	(n,%)	Viral	(n,%)	Fungal	(n,%)
Akut	43(28,7)	Aseptik	20(13,3)	Kriptokok	6(4)
Tüberküloz	31(20,7)	Enterovirüs	2(1,3)		
Brusella	3(2)	ARVS	1(0,7)		
Nörosifiliz	3(2)	VZV	1(0,7)		
Nokardiya	2(1,3)				
Postoperatif	2(1,3)				
Toplam	84(56)		24(16)		6(4)

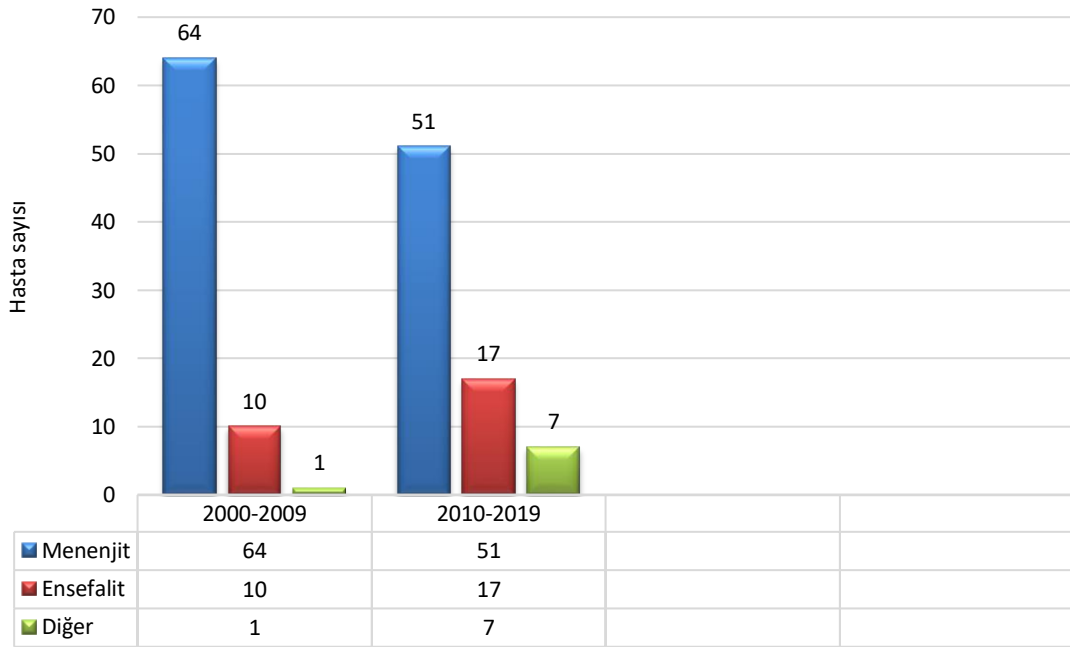
*Bir olgu tüberküloz + fungal menenjit, **ARVS**: Akut retroviral sendrom, **VZV**: Varisella zoster virüs.

Tablo 7. Ensefalit ve diğer grubunda yer alan hastaların alt tanı gruplarına göre dağılımı.

Ensefalit	(n,%)	Diğer	(n,%)
Herpes simpleks virüs	14(9,3)	Şant enfeksiyonu	4(2,7)
Toksoplazma	7(4,7)	İntrakraniyal apse	4(2,7)
Batı Nil virüsü	2(1,3)		
Enterovirüs	1(0,7)		
İnfluenza A	1(0,7)		
HIV	1(0,7)		
Kabakulak	1(0,7)		
Toplam	27(18)		8(5,3)

HIV: Human immunodeficiency virus

Çalışma grubuna dahil edilen 150 hastanın başvuru tarihleri 10 yıllık dilimlere ayrılarak incelendiğinde; hasta sayılarının eşit olduğu (75/75) görüldü. Tanı gruplarına göre incelendiğinde; menenjit grubunda anlamlı değişiklik olmadığı (ilk 10 yılda %55,7, ikinci on yılda %44,3), ensefalit grubunda ilk on yılda sadece 10 (%37) hasta varken, ikinci on yılda 17 (%63) hasta olduğu görüldü. Benzer şekilde ilk 10 yıllık dönemde diğer grubunda 1 hasta (%12,5) yer alırken son 10 yılda bu gruptaki hastalarda artış görüldü (7 hasta, %87,5). Diğer grubundaki hasta sayısının ikinci dilimde artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,02$). On yıllık dilimlere göre tanı gruplarının dağılımı Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 5. 10 yıllık dilimlere göre hasta gruplarının dağılımı

On yıllık dilimlere göre hastaların alt tanıları irdelendiğinde; ABM olguları ilk dönemde %33,3 oranında iken ikinci dönemde bu oranın %24'e gerilediği görüldü ($p=0,012$). Benzer şekilde TBM olguları oranı ilk dönemde %22,6 iken ikinci dönemde bu oranın %18,6'ya gerilediği gözlemlendi. Bununla birlikte HSV ensefaliti ve şant enfeksiyonu olgularında ikinci on yıllık dönemde artış mevcuttu. İlk dönemde HSV ensefaliti oranı %5,3 ($n=4$) iken ikinci dönemde %13,3 ($n=10$), şant enfeksiyonu ise ilk dönemde %1,3 ($n=1$), ikinci dönemde %4 ($n=3$) oranında görüldü (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,042$). Postoperatif menenjit, intrakraniyal apse ve Batı Nil ensefaliti olgularının sadece ikinci dilimde olduğu dikkati çekti. Tüm alt tanıların 10 yıllık dilimlere göre dağılımı Tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 8. On yıllık dilimlere göre alt tanuların dağılımı.

Tanı	2000-2009 (n,%)	2010-2019 (n,%)	p
Akut bakteriyel menenjit	25(33,3)	18(24)	0,012
Tüberküloz menenjit	17(22,6)	14(18,6)	0,229
Aseptik menenjit	13(17,3)	7(9,3)	0,003
HSV ensefaliti	4(5,3)	10(13,3)	0,000
Toksoplazma ensefaliti	4(5,3)	3(4)	0,442
Nörosifiliz	2(2,6)	1(1,3)	0,245
Nokardiya menenjiti	2(2,6)	0(0)	0,003
Kriptokok menenjiti	2(2,6)	4(5,3)	0,096
Şant enfeksiyonu	1(1,3)	3(4)	0,042
Brusella menenjiti	1(1,3)	2(2,6)	0,245
Tüberküloz + Kriptokok menenjiti	1(1,3)	0(0)	0,044
Kabakulak ensefaliti	1(1,3)	0(0)	0,044
Enterovirüs menenjiti	1(1,3)	1(1,3)	1,000
HIV ensefalopatisi	1(1,3)	0(0)	0,044
Akut retroviral sendrom	0(0)	1(1,3)	0,044
Enterovirüs ensefaliti	0(0)	1(1,3)	0,044
Varisella zoster menenjiti	0(0)	1(1,3)	0,044
Batı Nil ensefaliti	0(0)	2(2,6)	0,003
İnfluenza A ensefaliti	0(0)	1(1,3)	0,044
Postoperatif menenjit	0(0)	2(2,6)	0,003
İntrakraniyal apse	0(0)	4(5,3)	0,000
Toplam	75(50)	75(50)	

HSV: Herpes simpleks virüs, HIV: Human immunodeficiency virus.

Hastalar kliniğe başvuru mevsimine göre gruplandırıldığında; sırasıyla 43 (%28,7) hasta kış, 41 (%27,3) hasta yaz, 35 (%23,3) hasta sonbahar ve 31 (%20,7) hasta ilkbaharda başvurmuştu. Hastaların kliniğe başvuru süresi ortalama 15,5±27,5 gündü. Tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde; menenjit grubunda ortalama başvuru süresi 14,9±26,3 gün, ensefalit grubunda 19,1±34,8, diğer grupta ise 11,6±12,9 gündü. Menenjit

grubunda 60 yaş altı ve 60 yaş üstü hastaların kliniğe başvuru süresinde anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca menenjit grubunun hastaları kliniğe başvuru süresine göre incelendiğinde; akut bakteriyel menenjitte ortalama başvuru süresi $3,7 \pm 2,85$ (1-6) gün, tüberküloz menenjitinde $29,4 \pm 30,1$ (1-123) gün, viral menenjitte $4,6 \pm 3,2$ (1-14) gün olarak bulundu. Tüberküloz menenjitinde diğer gruplara göre başvuru süresinin uzun olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$). Çalışmaya dahil edilen 150 hastanın %63,3'ü ($n=95$) akut, %19,3'ü ($n=29$) subakut, %17,4'ü ($n=26$) ise kronik semptomlarla başvurmuştu. Tanı gruplarına göre hastaların başvurudaki semptom süreleri ve oranları Tablo 9'da gösterilmiştir. Menenjit hastaları semptom sürelerine göre incelendiğinde; 72 (%73,4) hastanın akut, 13'ünün (%16,3) subakut ve 13'nün (%13,3) kronik semptomlara başvurduğu görüldü (Tablo 10). TBM grubunda 8 hasta akut semptomlarla başvururken, VM grubunda kliniğe başvurunun %87,5 olguda akut semptomlarla olduğu görüldü.

Tablo 9. Semptom sürelerinin tanı gruplarına göre dağılımı.

Semptom süresi	Menenjit (n,%)	Ensefalit (n,%)	Diğer (n,%)	Toplam (n,%)
Akut	78(67,8)	13(48,1)	4(50)	95(63,3)
Subakut	18(15,7)	8(29,6)	3(37,5)	29(19,3)
Kronik	19(16,5)	6(22,2)	1(12,5)	26(17,4)

Tablo 10. Menenjit tanılı hastalarda semptom sürelerinin dağılımı.

Semptom süresi	ABM (n,%)	TBM (n,%)	VM (n,%)	Toplam (n,%)	p
Akut	43(100)	8(25,8)	21(87,5)	72(73,4)	0,000
Subakut	0(0)	10(32,3)	3(12,5)	13(13,3)	
Kronik	0(0)	13(41,9)	0(0)	13(13,3)	

ABM: Akut bakteriyel menenjit, TBM: Tüberküloz menenjit, VM: Viral menenjit.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %47,3'ünde (n=71) MSS enfeksiyonu gelişimi açısından altta yatan 115 risk faktörü vardı. Hastaların 46'sında tek risk faktörü varken 14 hastada iki risk faktörü, 11 hastada üç ve daha fazla risk faktörü mevcuttu. Risk faktörlerinin dağılımı Tablo 11'de görülmektedir.

Tablo 11. Risk faktörlerinin dağılımı

Risk faktörü	n
İmmüsupresyon	23
MSS girişim öyküsü	17
Malignite	14
Geçirilmiş MSS enfeksiyonu öyküsü	12
Diabetes Mellitus	11
Kafa tabanı travma öyküsü	8
Rinore	7
Kronik otitis media	6
Seyahat öyküsü	5
Mastoidit	3
Sinüzit	3
VP-şant varlığı	3
Ommaya rezervuarı	1
EVD varlığı	1
Damar içi madde kullanımı	1
Toplam	115

MSS: Merkezi sinir sistemi, VP: Ventrikülo-peritoneal, EVD: Eksternal ventriküler drenaj.

Diğer grubunda yer alan hastaların (n=8) tümünde (%100) risk faktörü varken, menenjit grubunda %41,8 (n=48), ensefalit grubunda %55,5 (n=15) oranında risk faktörü görüldü. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,022). Risk faktörlerine göre incelendiğinde; 23 hastada (% 15,3) immüsupresyon (17 hasta HIV ile enfekte, 2 hastada splenektomi ve 4 hastada immüsupressif ajan kullanımı) en sık risk faktörü olarak saptandı. Bunu MSS girişim öyküsü (n=17) ve malignitenin (n=14) izlediği görüldü. Ensefalit grubunda immüsupresyon oranı (%33,3) diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,011). HIV ile enfekte 17 hasta ayrıca irdelendiğinde; hastaların 11'inde (%64,7) MSS enfeksiyonundan yola çıkarak HIV enfeksiyonu tanısının koyulduğu

görüldü. MSS girişim öyküsü ve malignite ise diğer grubunda anlamlı oranda yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,002$). Geçirilmiş MSS enfeksiyonu öyküsü, ventriküloperitoneal (VP) şant, eksternal ventriküler drenaj (EVD) varlığı benzer şekilde diğer grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,007$ $p=0,000$ $p=0,000$). Tanı gruplarına göre risk faktörlerinin dağılımı Tablo 12’de görülmektedir. Ayrıca menenjit grubunda yer alan hastalar risk faktörlerine göre karşılaştırıldığında; ABM hastalarında sık görülen risk faktörleri: MSS girişim öyküsü ($n=6$), kronik otitis media ($n=6$), kafa tabanı travması ($n=5$), rinore ($n=5$) ve diyabet ($n=5$) olarak bulundu. TBM hastalarının 3’ünde geçirilmiş MSS enfeksiyonu öyküsü, 2’sinde immüsupresyon, VM hastalarının 2’sinde immüsupresyon ve 2’sinde diyabet mevcuttu. ABM hastalarında kafa tabanı travma öyküsü, kronik otitis media ve rinore varlığı TBM ve VM hastaları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,034$, $p=0,017$, $p=0,034$). Toksoplazma ensefaliti tanılı hastaların ($n=7$) tamamı, kriptokok menenjit tanılı hastaların ($n=6$) 4’ü ve TBM tanılı hastaların ($n=31$) 2’si HIV ile enfekte idi.

Tablo 12. Tanı gruplarına göre risk faktörlerinin dağılımı

Risk faktörü*	Menenjit (n,%)	Ensefalit (n,%)	Diğer (n,%)	p
İmmüsupresyon	14(12,2)	9(33,3)	0(0)	0,011
MSS girişimi	10(8,7)	1(3,7)	6(75)	0,000
Malignite	6(5,2)	5(18,5)	3(37,5)	0,002
Geçirilmiş MSS enfeksiyonu	7(6,1)	2(7,4)	3(37,5)	0,007
Diabetes Mellitus	9(7,8)	1(3,7)	1(12,5)	0,644
Kafa tabanı travması	5(4,3)	2(7,4)	1(12,5)	0,531
Rinore	6(5,2)	0(0)	1(12,5)	0,286
Kronik otitis media	6(5,2)	0(0)	0(0)	0,386
Seyahat öyküsü	3(2,6)	2(7,4)	0(0)	0,396
Mastoidit	3(2,6)	0(0)	0(0)	0,628
Sinüzit	3(2,6)	0(0)	0(0)	0,628
Ommaya rezervuarı	1(0,9)	0(0)	0(0)	0,858
Damar içi madde kullanımı	1(0,9)	0(0)	0(0)	0,858
VP-şant varlığı	0(0)	0(0)	3(37,5)	0,000
EVD varlığı	0(0)	0(0)	1(12,5)	0,000

*: 25 hastada 1’den fazla risk faktörü mevcut, **MSS**: Merkezi sinir sistemi, **VP**: Ventrikülo-peritoneal, **EVD**: Eksternal ventriküler drenaj.

Çalışmaya dahil edilen 150 hasta başvuru semptomlarına göre incelendiğinde ateş, tüm tanı gruplarında %88'lik (n=132) oranla ilk sırada yer alırken 2. sırada baş ağrısı %80,7'lik (n=121) oranla en sık rastlanan semptomdu. Menenjit grubunda baş ağrısı %87,9'luk (n=101) oranla diğer gruplarla kıyaslandığında (ensefalit %51,9, diğer %75) istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (p=0,000). Bulantı-kusma tüm hastaların %50'sinde (n=75) görüldü. Benzer şekilde menenjit grubunda %57,4'lük (n=66) oranla diğer gruplardan (ensefalit grubunda %25,9 diğer grubunda %25) istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (p=0,005). Ayrıca ensefalit grubunda kişilik değişikliği oranı %33,3 (n=9) olup diğer gruplara göre (menenjit %5,2 diğer %0) istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek idi (p=0,000). Menenjit grubuna dahil edilen hastalar ayrıca ele alındığında; ateş, baş ağrısı ve bulantı-kusma en sık bulgulardı, sırasıyla % 92,9, %87,8 ve %59,2 oranında görüldü. Tanı gruplarında ve ABM, TBM, VM hastalarında başvuru semptomlarının dağılımı Tablo 13 ve 14'te de gösterilmiştir.

Tablo 13. Tanı gruplarına göre başvuru semptomlarının dağılımı

Semptomlar	Menenjit (n,%)	Ensefalit (n,%)	Diğer (n,%)	p
Ateş (>38°C)	103(89,6)	22(81,5)	7(87,5)	0,508
Baş ağrısı	101(87,9)	14(51,9)	6(75)	0,000
Bulantı-kusma	66(57,49)	7(25,9)	2(25)	0,005
Kişilik değişikliği	6(5,2)	9(33,3)	0(0)	0,000
Bilinç bulanıklığı	47(40,9)	15(55,6)	6(75)	0,086
Bayılma atağı	8(7)	2(7,4)	1(12,5)	0,844

Tablo 14. Akut bakteriyel, tüberküloz ve viral menenjit hastalarında başvuru semptomlarının dağılımı

Semptomlar	ABM (n,%)	TBM (n,%)	VM (n,%)	p
Ateş (>38°C)	43(100)	27(87,1)	21(87,5)	0,052
Baş ağrısı	41(95,3)	24(77,4)	21(87,5)	0,068
Bulantı-kusma	26(60,5)	16(51,6)	16(66,7)	0,517
Kişilik değişikliği	4(9,3)	0(0)	0(0)	0,069
Bilinç bulanıklığı	22(51,2)	15(48,4)	6(25)	0,097
Bayılma atağı	4(9,3)	3(9,7)	1(4,2)	0,712

ABM: Akut bakteriyel menenjit, TBM: Tüberküloz menenjiti, VM: Viral menenjit.

Olguların fizik muayene bulguları irdelendiğinde; hastaların başvuru anında Glasgow Koma Skalası (GKS) 88 hastada (%58,7) 15 puan idi. On hastada (%6,7) GKS 0-8 puan aralığında, 38 hastada (%25,3) 9-12 puan, 14 hastada ise (%9,3) 13-14 puan aralığında olduğu görüldü. GKS 9-12 puan aralığında olan hasta oranı diğer grupta yer alan hastalarda %62,5 iken ensefalit grubunda %44 ve menenjit grubunda ise %18 oranında idi, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,019$). Tüm hastalar arasında en sık görülen bulgu ense sertliği olup olguların %66,7'sinde saptandı. Menenjit grubunda bu oran %76,5 iken diğer grubunda %50, ensefalit grubunda ise %29,6 oranında idi. Menenjit grubunda ense sertliği istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0,000$). Kernig belirtisi tüm hastaların %21,3'ünde görülürken, menenjit grubunda bu oran %27, ensefalit grubunda %0, diğer grupta ise %12,5 oranında saptandı. Menenjit grubunda Kernig belirtisinin daha yüksek oranda görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,007$). Brudzinski belirtisi tüm hastaların %14,7'sinde görüldü. Diğer grubunda bu oran %25 iken menenjit grubunda %17,4, ensefalit grubunda %0 oranında bulundu ($p=0,050$). Klasik triad (ateş, ense sertliği, bilinç değişikliği) tüm hastaların %30,7'sinde mevcuttu. Gruplar arasında klasik triad oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Menenjit grubunda klasik triad bulgusu %31,3 ($n=36$) oranında bulundu ve bu olguların yaş ortalaması $49,5\pm 19,6$ yıl idi. Klasik triad görülmeyen hastaların yaş ortalaması ise $37,8\pm 14,8$ yıl olarak bulundu. Klasik triad bulgusu olan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$). Ayrıca 60 yaş üstü olgularda klasik triad bulgusu oranı %52,9 iken 60 yaş altı olgularda bu oran %27,6 idi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,037$). Menenjit grubunda klasik triad bulgularından: ateş, ense sertliği ve bilinç bulanıklığı yaş gruplarına göre incelendiğinde; 60 yaş altı hastalarda ateş, ense sertliği ve bilinç bulanıklığı sırasıyla %89,8, %75,5 ve %35,7 oranında görülürken 60 yaş üstü hastalarda ateş %88,2, ense sertliği %82,3, bilinç bulanıklığı ise %70,6 oranında bulundu. Altmış yaş üstü hastalarda bilinç bulanıklığı oranının daha yüksek görülmesi istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0,006$). Daha az sıklıkla görülen fizik muayene bulguları ise kraniyal sinir tutulumu (%15,3), motor defisit (%11,3), ajitasyon (%7,3) ve döküntü (%6) idi. Kraniyal sinir tutulumu (KST) olan hastaların 6'sı ABM, 6'sı TBM, 3'ü kriptokok 2'si brusella menenjiti, 2'si toksoplazma ensefaliti idi. Geri kalan 4 hastanın tanıları; enterovirüs menenjiti, nokardiya menenjiti, şant enfeksiyonu ve HSV ensefaliti şeklindeydi. Tüm hastaların fizik muayene bulgularının dağılımı Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Tanı gruplarına göre hastaların fizik muayene bulgularının dağılımı.

Muayene bulguları		Menenjit (n,%)	Ensefalit (n,%)	Diğer (n,%)	p
Bilinç durumu	GKS 15	72(62,6)	13(48,1)	3(37,5)	
	GKS 13-14	13(11,3)	1(3,7)	0(0)	
	GKS 9-12	21(18,3)	12(44,4)	5(62,5)	0,019
	GKS ≤8	9(7,8)	1(3,7)	0(0)	
Ense sertliği		88(76,5)	8(29,6)	4(50)	0,000
Kernig belirtisi		31(27)	0(0)	1(12,5)	0,007
Brudzinski belirtisi		20(17,4)	0(0)	2(25)	0,05
Menenjit triadı		36(31,3)	6(22,2)	4(50,0)	0,311
Ajitasyon		9(7,8)	2(7,4)	0(0)	0,714
Nöbet		7(6,1)	3(11,1)	1(12,5)	0,564
Döküntü		7(6,1)	2(7,4)	0(0)	0,738
FNB*	Kraniyal sinir tutulumu	19(16,5)	3(11,1)	1(12,5)	0,761
	Motor defisit	8(7)	8(29,6)	1(12,5)	0,004
	Serebellar defisit	3(2,6)	4(14,8)	0(0)	0,021
	Konuşma bozukluğu	2(1,7)	3(11,1)	0(0)	0,044
	Ekstrapiramidal bulgular	2(1,7)	1(3,7)	0(0)	0,740

GKS: Glasgow koma skalası, ***FNB:** Fokal nörolojik bulgu. Not:16 hastada 1'den fazla fokal nörolojik bulgu mevcuttu.

ABM, TBM ve VM hastaları fizik muayene bulgularına göre incelendiğinde; ABM hastalarında ense sertliği oranı %93 (n=40) iken VM hastalarında %75 (n=18), TBM hastalarında ise %61,3 (n=19), oranında idi. Ense sertliği ABM hastalarında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (p=0,004). Benzer şekilde ABM hastalarında Kernig belirtisi de %41,9'luk (n=18) oranla diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (p=0,022). Brudzinski belirtisi açısından ABM, TBM ve VM hastaları arasındaki dağılımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,054). ABM hastalarında klasik triad oranı %44,2 (n=19) iken TBM hastalarında %32,3 (n=10), VM hastalarında ise %12,5 (n=3) oranında bulundu. ABM ve TBM hastalarında klasik triad oranının VM hastalarına göre daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,03). Ayrıca ateş ve ense sertliği birlikteliği ABM hastalarında %93 (n=40) oranında görülürken VM hastalarında %62,5 (n=15), TBM hastalarında ise %58 (n=18) oranında saptandı. ABM hastalarında ateş ve ense sertliği birlikteliği TBM ve VM hastaları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (p=0,001). KST oranı TBM hastalarında %19,4 iken ABM %14, VM hastalarında ise %4,2 oranında görüldü

(p=0,254). TBM hastalarının 5'inde (%16,1), VM hastalarının 2'sinde (%8,3) nöbet görülürken ABM hastalarında nöbet izlenmedi (p=0,028).

Hastaların laboratuvar incelemelerinde ortalama beyaz küre sayısı $11660 \pm 8650/\text{mm}^3$, nötrofil oranı $\%73,7 \pm 12,3$, CRP değeri $85,4 \pm 106,1$ mg/L ve ESH $39,4 \pm 33,7$ mm/saat olarak saptandı. Gruplar arasında bu değerlerde anlamlı farklılık görülmedi. ABM, TBM ve VM hastaları laboratuvar bulgularına göre irdelendiğinde; ABM hastalarında ortalama beyaz küre sayısı ($18480/\text{mm}^3$), nötrofil oranı ($\%79,5$) ve CRP değerinin ($160,5$ mg/L) TBM ve VM hastalarına göre yüksek görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p=0,000, p=0,044, p=0,000). Tanı gruplarına göre laboratuvar bulguları Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Tanı gruplarına göre ve akut bakteriyel, tüberküloz, viral menenjit alt gruplarında laboratuvar bulguları.

Parametreler Ortalama \pm SD	Menenjit (n=115)	Ensefalit (n=27)	Diğer (n=8)	p
Beyaz küre sayısı (mm^3)	12313 \pm 9612	9570 \pm 4643	10387 \pm 4790	0,600
Nötrofil yüzdesi	74,8 \pm 13,1	71 \pm 11,7	72,1 \pm 7,2	0,475
CRP (mg/L)	100 \pm 113	36,4 \pm 30	72,6 \pm 121	0,130
ESH (mm/saat)	39,2 \pm 34,5	33 \pm 25,6	65 \pm 49,6	0,640
Parametreler Ortalama \pm SD	ABM (n=43)	TBM (n=31)	VM (n=24)	p
Beyaz küre sayısı (mm^3)	18484 \pm 12692	8502 \pm 3575	8258 \pm 2907	0,000
Nötrofil yüzdesi	79,53\pm11,2	71,64 \pm 14	66 \pm 12,5	0,044
CRP (mg/L)	160,5\pm130,7	46 \pm 72,3	54,8 \pm 61,58	0,000
ESH (mm/saat)	45,37 \pm 37,35	34,27 \pm 31,85	27,86 \pm 35,8	0,460

SD: Standart deviasyon, **CRP:** C-reaktif protein, **ESH:** Eritrosit sedimantasyon hızı, **ABM:** Akut bakteriyel menenjit, **TBM:** Tüberküloz menenjiti, **VM:** Viral menenjit.

Çalışma grubuna dahil edilen 150 hastanın 136'sından (%90,7) BOS örneği alınmıştı. BOS örneği alınan hastaların %44,1'inde (n=60) lomber ponksiyon öncesinde (son 72 saat içinde) antimikrobiyal ilaç kullanımı mevcuttu. Hastaların BOS bulguları değerlendirildiğinde; ortalama glikoz değeri $48,7 \pm 23,7$ mg/dL, protein düzeyi

152,4±116,5 mg/dL ve ortalama hücre sayısı 1125±3125 /mm³ olarak bulundu. Gruplar arasında bu bulgular karşılaştırıldığında; BOS glikozu menenjit ve diğer grubunda ensefalit grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,003). BOS proteini ise menenjit grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,002). BOS'ta hücre sayısı en fazla olan grup diğer tanı grubuydu (3832±7923/mm³). Menenjit grubunda ortalama hücre sayısı 1308±3008/mm³, ensefalit grubunda ise 59,2±70,5/mm³ olup en düşüktü. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,000). Hastalar BOS örneğindeki hücre tipine göre irdelendiğinde; %56,2'sinde PMNL hücrelerin hakim hücre tipi olduğu görüldü. Tanı gruplarına göre incelendiğinde; menenjit grubunda %45,5, ensefalit grubunda %20, diğer grupta ise %80 oranında PMNL hakimiyeti saptandı. Diğer grubunda PMNL hakimiyetinin yüksek oranda görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,044). ABM, TBM ve VM hastaları BOS bulgularına göre irdelendiğinde; ABM ve TBM hastalarında VM hastaları ile kıyaslandığında ortalama BOS glikoz değerinin daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,000). ABM ve TBM hastalarında ortalama BOS protein düzeyi sırasıyla 201,3±124 (16-555) mg/dL, 196±129 (36-710) mg/dL olup VM hastaları ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,000). ABM hastalarında ortalama BOS'ta hücre sayısı (2305±3844/mm³) TBM ve VM hastalarına göre anlamlı yüksek olarak bulundu (p=0,000). Tanı gruplarına göre BOS bulguları Tablo 17'de, ABM, TBM ve VM hastalarının BOS bulguları ise Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Tanı gruplarına göre BOS hücre tipi dağılımı ve ortalama BOS bulguları.

Parametreler	Menenjit (n,%)	Ensefalit (n,%)	Diğer (n,%)	p
Hücre tipi MNL PMNL	55(54,5) 46(45,5)	12(80) 3(20)	1(20) 4(80)	0,044
Glikoz (mg/dL)	46 ± 24,2	63,5 ± 12,9	42 ± 35,3	0,003
Protein (mg/dL)	168,5 ± 121,6	80,6 ± 56,9	115±1,4	0,002
Hücre sayısı/mm ³	1308 ± 3008	59,2 ± 70,5	3832 ± 7923	0,000

MNL: Mononükleer lökosit, PMNL: Polimorfonükleer lökosit.

Tablo 18. Menenjit alt tanı gruplarında BOS hücre tipi dağılımı ve ortalama BOS bulguları

Parametreler	ABM (n,%)	TBM (n,%)	VM (n,%)	p
Hücre tipi MNL PMNL	9(22) 32(78)	19(73,1) 7(26,9)	21(87,5) 3(12,5)	0,000
Glikoz (mg/dL) aralık	42,1 ± 24,9 (1-84)	35,4 ± 16,3 (5-59)	66,5 ± 22,8 (43-139)	0,000
Protein (mg/dL) aralık	201,3 ± 124 (16-555)	196 ± 129 (36-710)	72 ± 25,5 (31-108)	0,000
Hücre sayısı/mm ³ aralık	2305 ± 3844 (0-17600)	546,3 ± 1098,3 (0-6000)	196,3 ± 149,8 (0-500)	0,000

MNL: mononükleer, PMNL: polimorfonükleer, ABM: Akut bakteriyel menenjit, TBM: Tüberküloz menenjiti, VM: Viral menenjit.

Hastaların radyolojik bulguları irdelendiğinde; 150 hastanın 131'ine (%87,3) MRG yapıldığı görüldü. Bu hastaların %20,6'sında normal görüntüleme bulguları geri kalan %30,5'inde spesifik olmayan patolojik bulgular, %48,8'inde ise MSS enfeksiyonu ile uyumlu lokal veya diffüz tutulum bulguları saptandı. Diğer grubunda yer alan hastaların tümünde patolojik bulgular vardı. Lokal tutulum bulguları ensefalit (%55,6) ve diğer grubunda (%50), menenjit (%8,3) grubuna göre anlamlı oranda yüksekti. MRG'de diffüz tutulum bulguları ise menenjit grubunda %36,5 oranında olup, ensefalit grubunda %3,7 oranında görülürken, diğer grubunda ise %12,5 oranında idi. Lokal tutulum bulgularının ensefalit ve diğer grubunda menenjit grubuna göre yüksek oranda görülmesi, menenjit grubunda ise diffüz tutulum bulgularının ensefalit ve diğer grubuna göre yüksek oranda saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,000). ABM, TBM ve VM hastalarının MRG bulguları incelendiğinde; hastaların %61'inde normal ve spesifik olmayan bulgular görülürken diffüz tutulum bulguları TBM hastalarında %51,6 oranında, ABM hastalarında %36,4, VM hastalarında ise %0 oranında görüldü. Lokal tutulum bulguları ise TBM hastalarında %12,5 oranında iken ABM ve VM hastalarında %0 oranında idi. Diffüz tutulum bulgularının TBM hastalarında ABM ve VM hastaları ile kıyaslandığında daha yüksek oranda saptanması ve lokal tutulum bulgularının sadece TBM hastalarında görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,000). Tanı gruplarında MRG bulgularının dağılımı tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. Tanı gruplarına göre MRG bulgularının dağılımı

MRG bulguları	Menenjit (n,%)	Ensefalit (n,%)	Diğer (n,%)	p
Normal	24(25)	3(11,1)	0(0)	0,000
Non-spesifik	29(30,2)	8(29,6)	3(37,5)	
Lokal	8(8,3)	15(55,6)	4(50)	
Diffüz	35(36,5)	1(3,7)	1(12,5)	

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Tüm hastaların 58'inde (%38,7) etkenler mikrobiyolojik olarak tanımlandı. İzole edilen etkenlerin 27'si (%18) BOS kültüründe (25'i aerop/anaerop, 2'si tüberküloz kültürü), 2'si kan kültüründe üredi (*S.pneumoniae*, *Brucella* spp). Sadece bir hastada *M.tuberculosis*+*C.neoformans* birlikteliği saptandı. Bu hastanın Sistemik lupus eritematozus ve idiyopatik trombositopenik purpura nedeni ile uzun süre yüksek doz steroid tedavisi alma öyküsü mevcuttu. Menenjit grubunda yer alan bir hastanın BOS kültüründe genellikle immünsupressif hastalarda nadir MSS enfeksiyonu etkeni olan *Methylobacterium mesophilicum* üredi. Bu hasta da Non-Hodgkin lenfoma tanısı ile kemoterapi tedavisi alan bir hasta idi. Hastaların 20'sinde (%13,3) etken PZR ile tespit edildi; 6 hastanın BOS'unda HSV-1, 3 hastada enterovirüs ve 1 hastada VZV saptandı. BOS'ta tüberküloz PZR 6 hastada pozitif bulundu. Nörosifiliz tanılı 3 hastada, Batı Nil ensefaliti tanılı iki hastada ve kabakulak menenjitli bir hastada etken serolojik testlerle saptandı. TBM tanılı bir hastanın intervertebral apse kültüründe *M.tuberculosis* üredi. İki hastada (TBM, toksoplazma ensefaliti) etken beyin biyopsisi ile tanımlandı. Etkenlerin dağılımı Tablo 20'de verilmiştir.

Etken tanımlanan hastalardan 40'ı menenjit grubunda, 13'ü ensefalit grubunda, 5 hasta ise diğer tanı grubunda yer alıyordu. Bakterilerden en sık *M.tuberculosis* (n=10), *S.pneumoniae* (n=8), viral etkenlerden en sık HSV (n=6) mantarlardan ise *C.neoformans* (n=5) izole edildi. Etiyolojiden sorumlu mikroorganizmaların tanılara göre dağılımı Tablo 21'de görülmektedir

Tablo 20. Etkenlerin dağılımı.

Mikroorganizma	(n,%)
Bakteriler	35(60,3)
<i>M.tuberculosis</i>	10(17,2)
<i>S.pneumoniae</i>	8(13,8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4(6,9)
<i>Brucella spp.</i>	3(5,2)
<i>T.pallidum</i>	3(5,2)
<i>Nocardia spp.</i>	2(3,4)
<i>S.epidermidis</i>	1(1,7)
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	1(1,7)
<i>P.aeruginosa</i>	1(1,7)
<i>A.baumannii</i>	1(1,7)
<i>Methylobacterium mesophilicum</i>	1(1,7)
Virüsler	16(27,6)
Herpes simpleks virüs	6(10,4)
Enterovirüs	3(5,2)
HIV	2(3,4)
Batı Nil virüsü	2(3,4)
Varisella zoster virüs	1(1,7)
Kabakulak	1(1,7)
İnfluenza A	1(1,7)
Mantar	6(10,3)
<i>C.neoformans</i>	5(8,6)
<i>C.neoformans +M.tuberculosis</i>	1(1,7)
Parazit	1(1,7)
<i>T.gondii</i>	1(1,7)
Toplam	58(100)

HIV: Human immunodeficiency virus

Tablo 21. Etkenlerin tanılara göre dağılımı

Menenjit		Ensefalit		Diğer		p=0,000
	(n,%)		(n,%)		(n,%)	
Bakteriler		Virüsler		Bakteriler		
<i>M.tuberculosis</i>	10(8,7)	HSV	6(22,2)	<i>S.aureus</i>	3(37,5)	
<i>S.pneumoniae</i>	8(7)	Batı Nil	2(7,4)	<i>S.epidermidis</i>	1(12,5)	
<i>Brucella</i> spp.	3(2,6)	HIV	1(3,7)	<i>Peptostreptococcus</i>	1(12,5)	
<i>T.pallidum</i>	3(2,6)	Enterovirüs	1(3,7)	spp.		
<i>Nocardia</i> spp.	2(1,7)	Kabakulak	1(3,7)			
<i>S.aureus</i>	1(0,9)	İnfluenza A	1(3,7)			
<i>P.aeruginosa</i>	1(0,9)					
<i>A.baumannii</i>	1(0,9)					
<i>Methylobacterium mesophilicum</i>	1(0,9)					
Mantarlar		Parazit				
<i>C.neoformans</i>	5(4,4)	<i>T.gondii</i>	1(3,7)			
Virüsler						
Enterovirüs	2(1,7)					
HIV	1(0,9)					
Varisella zoster	1(0,9)					
Diğer						
<i>C.neoformans</i> + <i>M.tuberculosis</i>	1(0,9)					
Toplam	40(34,8)		13(48)		5(62,5)	

HSV: Herpes simpleks virüs, HIV: Human immunodeficiency virus.

İzole edilen 58 etkenin dağılımı 10 yıllık dilimlere göre incelendiğinde: 24 etkenin (%41,4) ilk dilimde, 34'ünün (%58,6) ikinci dilimde tanımlandığı görüldü. İkinci dönemde etken tanımlama oranındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,003). Bu etkenlerden *M.tuberculosis* (n=10) ve *S.pneumoniae*'nin (n=8) eşit sayıda izole edildiği saptandı (sırasıyla 5/5, 4/4). İkinci dönemde tanımlanan *S.aureus* ve HSV-1 sayısında artış görüldü (sırasıyla 1/3, 1/5). Batı Nil virüsü (n=2) ise sadece ikinci dilimde tespit edildi. Etiyolojiden sorumlu mikroorganizmaların on yıllık dönemlere göre dağılımı Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22. İzole edilen etkenlerin on yıllık dilimlere göre dağılımı.

Etken	2000-2009 (n,%)	2010-2019 (n,%)	p
Bakteriler	16(27,6)	19(32,7)	
<i>M.tuberculosis</i>	5(8,6)	5(8,6)	1,000
<i>S.pneumoniae</i>	4(6,9)	4(6,9)	1,000
<i>Brucella</i> spp.	1(1,7)	2(3,4)	0,245
<i>T.pallidum</i>	2(3,4)	1(1,7)	0,245
<i>Nocardia</i> spp.	2(3,4)	0(0)	0,003
<i>S.aureus</i>	1(1,7)	3(5,2)	0,042
<i>Methylobacterium mesophilicum</i>	1(1,7)	0(0)	0,044
<i>A.baumannii</i>	0(0)	1(1,7)	0,044
<i>P.aeruginosa</i>	0(0)	1(1,7)	0,044
<i>S.epidermidis</i>	0(0)	1(1,7)	0,044
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0(0)	1(1,7)	0,044
Virüsler	4(6,9)	12(20,7)	
Herpes simpleks virüs	1(1,7)	5(8,6)	0,000
Enterovirüs	1(1,7)	2(3,4)	0,245
HIV	1(1,7)	1(1,7)	1,000
Kabakulak	1(1,7)	0(0)	0,044
İnfluenza A	0(0)	1(1,7)	0,044
Varisella zoster virüs	0(0)	1(1,7)	0,044
Batı Nil virüsü	0(0)	2(3,4)	0,003
Mantarlar	2(3,4)	3(5,2)	
<i>C.neoformans</i>	2(3,4)	3(5,2)	0,366
Diğer	1(1,7)	0(0)	
<i>C.neoformans</i> + <i>M.tuberculosis</i>	1(1,7)	0(0)	0,044
Parazit	1(1,7)	0(0)	
<i>T.gondii</i>	1(1,7)	0(0)	0,044
Toplam	24(41,4)	34(58,6)	0,003

HIV: Human immunodeficiency virus

Çalışmaya dahil edilen 150 hastanın 125'inde (%83,3) iyileşme, 18'inde (%12) sekel ile iyileşme görüldü. Tanı gruplarına göre incelendiğinde; menenjit grubunda yer alan hastaların 12'sinde (%10,4), ensefalit grubundaki hastaların 5'inde (%18,5) ve diğer grubunda yer alan bir hastada (%12,5) sekel ile iyileşme görüldü. Sık görülen sekeller; hidrosefali ve işitme kaybıydı. Sekel gelişen hastaların dağılımı ve izlenen sekeller Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23. Hastalarda görülen sekeller ve sayıları

Sekel	n
İşitme Kaybı	3
Hidrocefali + serebrit Hidrocefali + lateral ventrikülit Hidrocefali	3
Hidrocefali + total işitme kaybı	2
Davranış bozukluğu + Demans (2)	2
Davranış bozukluğu+nöbet	1
Disfazi, sol taraflı hemiparezi	1
Sağ hemiparezi, sağ fasiyal paralizi	1
Sol hemiparezi ve sol serebellar dismetri	1
Kortikal körlük	1
Sağ taraflı hemipleji	1
Serebrit +sağ kulakta işitme kaybı	1
Sol kolda parezi	1

MSS enfeksiyonu tanısıyla takip edilen 150 hastanın 7'si (%4,7) kaybedildi. Bu hastaların 5'i menenjit grubunda, 2'si ensefalit grubunda yer alıyordu. Kaybedilen hastaların 3'ü kriptokok menenjit tanısı almıştı. Geri kalan 4 hastanın tanıları: HSV ensefaliti, toksoplazma ensefaliti, nokardiya menenjit ve akut bakteriyel menenjit şeklindeydi. Kaybedilen 7 hastanın tamamında altta yatan risk faktörü mevcuttu. Bunlardan 3'ü HIV ile enfekte olup hastalık AIDS döneminde idi. Bu hastaların CD4 sayıları 0,11,70/mm³ düzeyinde olup çok düşük seviyelerde olduğu görüldü. Kaybedilen hastaların tanı ve risk faktörleri Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24. Kaybedilen hastaların tanı ve risk faktörlerinin dağılımı

Tanı	Risk faktörü
2 Kriptokok menenjit	HIV ile enfekte
Kriptokok menenjit	Diabetes Mellitus
Nokardiya menenjit	Yüksek doz uzun süre steroid kullanımı
Toksoplazma ensefaliti	HIV ile enfekte
HSV ensefaliti	Malignite
Akut bakteriyel menenjit	Kronik otitis media

5. TARTIŞMA

MSS enfeksiyonları dünya çapında nadir görülen enfeksiyonlar olmakla birlikte önemli mortalite nedeni olup kalıcı nörolojik sekellere yol açmaktadır (156). MSS enfeksiyonlarının büyük bir kısmını menenjitler oluşturmaktadır (2). Bakteriyel menenjitler her yaşta küresel bir halk sağlığı sorunudur. Bakteriyel menenjitlerin etiyolojisini araştırmak üzere yapılan bir meta analizde tüm yaş gruplarında ve dünya genelinde *S.pneumoniae* ve *N.meningitidis*'in baskın patojen olduğu (sırasıyla %41,2 ve %36,2) gösterilmiştir (157). Öte yandan çocuklar ve risk grubunda yer alan bireylerin aşılansıyla beraber bakteriyel menenjit insidansında azalma dikkati çekmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 1998-2007 yılları arasında menenjit epidemiyolojisini araştıran bir çalışmada, aşılamaya bağlı olarak bakteriyel menenjit insidansının 100.000 nüfusta 2,0'den 1,38'e gerilediği gösterilmiştir (68).

Menenjitler dışında ensefalitler de MSS enfeksiyonları arasında önemli bir yere sahiptir. Dünya çapında HSV ensefaliti insidansının 1.000.000'da 2 ile 4 vaka arasında olduğu tahmin edilmektedir. HSV-1 ensefaliti, Amerika Birleşik Devletleri'nde ölümcül sporadik ensefalitin en yaygın nedenidir ve yıllık 20.000 viral ensefalit olgusunun yaklaşık yüzde 10 ila 20'sini oluşturmaktadır (158).

Çalışmamızda olguların büyük bir kısmını (%76,7) menenjitler oluştuyordu. *Erdem ve ark.*'nın yaptığı MSS enfeksiyonu tanısı alan 2583 olgunun değerlendirildiği çok merkezli uluslararası bir çalışmada tüm olguların %50'sini menenjitlerin oluşturduğu, meningoensefalit olgularının ise %34,4 oranında olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ensefalit olarak ayrı bir grubun olmaması ve olguların meningoensefalit olarak tanımlanması menenjit oranının düşük görülmesine yol açmış olabilir (159). *Pişkin ve ark.*'nin yaptığı, MSS enfeksiyonu tanısı alan 244 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir diğer çalışmada; olguların %66,8'i menenjit, %33,2'si ise viral meningoensefalit tanısı almıştır (160). *Balın ve ark.*'nin MSS enfeksiyonu tanısıyla izledikleri 55 hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmada da menenjit olgularının oranını (%83,6) bizim çalışma ile benzer bulmuşlardır (161).

Menenjit olgularımızın büyük bir kısmının bakteriyel etkenlere bağlı olduğu görüldü; tüm olguların %56'sını bakteriyel menenjitler, %16'sını viral/aseptik menenjit, %4'ünü ise fungal menenjitler oluştuyordu. ABM %28,7, TBM %20,7, brusella

menenjit %2, nörosifiliz %2, postoperatif menenjit %1,3 ve nokardiya menenjit %1,3 oranında görüldü. Ülkemizden bildirilen benzer çalışmalarda akut bakteriyel menenjit %46,8-%56,9, viral/aseptik menenjit %23,5-39,1, nörobruselloz %2-7,4 aralığında görülmüştür (162-164). *Fışgın ve ark.*'nin çalışmasında ek olarak %5,3 beyin apsesi, %1 nörosifiliz ve %1 oranında fungal menenjit bildirilmiştir (162). Çalışmamıza ensefalit dahil tüm MSS enfeksiyonlarının dahil edilmesi, hasta sayılarımızın göreceli olarak daha fazla olması ve çalışmanın daha uzun bir döneme yayılması nedeniyle ABM oranlarımız diğer çalışmalara göre daha düşük görülmüş olabilir.

Menenjit etkenleri ülkeden ülkeye olduğu gibi aynı ülkede bölgeler arasında da farklılık gösterebilmektedir. *Buzgan ve ark.*'nin Van'da yürüttüğü, menenjit tanısıyla takip edilen 204 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak bruselloz ve TBM olgularının oranı oldukça yüksek bulunmuş, olguların %44,1'inin TBM, %23'nün de brusella menenjiti olduğu gösterilmiştir. Yazarlar bu durumu sosyoekonomik açıdan geri kalmış olan bu bölgede tüberküloz vakalarının sıklığına ve aynı zamanda hayvancılığın ve taze peynir tüketiminin fazla olmasına bağlamışlar, kalabalık ortamda yaşama ve tetkik ve tedavi olanaklarının kısıtlılığının bu olguların yüksek oranda görülmesine katkıda bulunmuş olabileceği yorumunda bulunmuşlardır (165). *Buzgan ve ark.*'nin çalışmasıyla kıyaslandığında, yorumlarını destekler şekilde çalışmamızda TBM ve brusella menenjit olguları daha düşük oranda bulunmuştur.

Çalışmamızda ensefalit grubunun büyük kısmını HSV ve toksoplazma ensefaliti tanısı alan olgular oluşturuyordu (sırasıyla %9,3, %4,7). Diğer viral etkenlere bağlı ensefalit olguları %4 oranında görülürken daha önce ülkemizde yapılan çalışmalarda yer almayan ancak 2019 yaz aylarında görülmeye başlayan Batı Nil ensefaliti olguları da çalışmamızda yer almaktaydı. *Erdem ve ark.*'nin çalışmasında ensefalit olguları %8 oranında bulunmuş ancak bu çalışmada mikrobiyolojik olarak kanıtli ensefalit olgularının oranı gösterilmiştir (159). *Koskiniemi ve ark.*'nin yaptığı, viral etkenlere bağlı MSS enfeksiyonu olduğu düşünülen 3231 olgunun retrospektif olarak incelendiği bir diğer çalışmada olası ensefalit olgularının oranı çalışmamızdaki orana benzer, %17,1 olarak bulunmuştur (166).

Olguların yaş ortalaması 42,8±17,4 yıl, %53,3'ü erkekti. Bu sonuç ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulundu (8,160-162). Özellikle erkek cinsiyet oranı

ensefalit grubunda diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı oranda yüksekti. *Sili ve ark.*'nin 106 HSV ensefaliti olgusunu değerlendirdikleri çalışmada da erkek oranı benzer şekilde (%60) olarak bulunmuştur (167). Ülkemizde HIV ile enfekte kişilerin yaklaşık %80'ini erkekler oluşturmaktadır. (168). Ensefalit olgularımızın yaklaşık 1/3'ü HIV ile enfekte erkeklerdi. Bu durumun da ensefalit olgularında erkek oranının yüksekliğine katkıda bulunmuş olabileceği düşünüldü.

Çalışmayı on yıllık dönemlerde incelediğimizde; son 10 yıllık dönemde ensefalit intrakraniyal apse ve şant enfeksiyonu tanımlı olguların sayılarında artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Özellikle HSV ensefaliti olgularında son 10 yılda anlamlı oranda artış saptandı; ilk dilimde %5,3 oranında görülürken, ikinci dilimde bu oranının %13,3'e çıktığı tespit edildi. Son yıllarda moleküler yöntemlerin ve görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması ensefalit tanısındaki artışa katkıda bulunmuş olabilir (169-173). İntrakraniyal apse ve postoperatif menenjit olgularımızın tamamı çalışmanın ikinci diliminde görülürken ayrıca şant enfeksiyonu tanımlı olgu sayısında da ikinci dilimde artış gözlemlendi. Geçmiş yıllara oranla tedaviye yönelik beyin cerrahisi girişimlerinin ve tanıya yönelik görüntüleme yöntemlerinin kullanımının bu artışa yol açmış olabileceği düşünüldü. Ayrıca daha önceki yıllarda beyin cerrahi kliniklerinde tedavisi yapılan hastalar, artan olgu sayısı ve yatak sayısı kısıtlılığı nedeniyle son yıllarda kliniğimize yönlendirilmeye başladı. Tüm bu durumlar diğer grubunda yer alan olguların çalışmamızda artan oranını açıklayabilir.

Çalışmamızda ABM hastalarının ortalama başvuru süresi $3,7 \pm 2,85$ gün olarak saptandı. Bu süre viral menenjit olgularında $4,6 \pm 3,2$ gün iken TBM olgularında $29,4 \pm 30,1$ gün idi. TBM olgularının büyük kısmında meningeal irritasyon bulgularının gelişmesinden 2-4 hafta öncesine dayanan bir hastalık hali öyküsü mevcuttur (88). *Yüce ve ark.*'nin 30 TBM olgusunu değerlendirdikleri çalışmada hastaların şikayetlerin başlamasından itibaren 15 gün veya daha sonra başvurma oranı %53,3 olarak bulunmuştur (174). Bizim çalışmamızda da TBM olgularının kliniğe başvuru süresi ABM ve VM olgularına göre anlamlı olarak uzun bulundu. Diğer taraftan TBM olgularında akut başlangıç çok nadir olsada çalışmamızda TBM olgularımızın %25'i (n=8) akut semptomlarla başvurmuştu.

Olguların altta yatan risk faktörleri irdelendiğinde; immünsupressif durum (%15,3) en sık risk faktörü olarak görüldü. *Erdem ark.*'nin MSS enfeksiyonu tanısı alan 2583

olguyu değerlendirdikleri çok merkezli çalışmada da, altta yatan risk faktörü olarak immüsupressif durum olguların %23,3'ünde görülmüştür (159). Çalışmamızda immüsupresyon görülme oranı diğer gruplarla kıyaslandığında ensefalit grubunda (%33,3) anlamlı olarak yüksekti ve bu olguların tümü HIV ile enfekte bireylerden oluşuyordu. Bilindiği üzere intrakraniyal girişimler, ventriküler şant varlığı ve benzeri işlemler mikroorganizmaların MSS'ye geçişini kolaylaştırarak MSS enfeksiyonu gelişmesine yol açabilir. Nozokomiyal MSS enfeksiyonu için en önemli risk faktörleri yakın zamanda geçirilmiş cerrahi öyküsü ve kateter varlığıdır (175). Bizim çalışmamızda da MSS girişim öyküsü, geçirilmiş MSS enfeksiyonu öyküsü, VP-şant varlığı, EVD varlığı diğer grubunda yer alan olgularda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu.

MSS enfeksiyonu olan hastalarda başvuru anında en sık ateş, baş ağrısı, bulantı-kusma, bilinç değişikliği ve meningeal irritasyon bulguları görülmektedir (7). Olgular başvuru semptomlarına göre irdelendiğinde; ateş, tüm tanı gruplarında %88 oranla en sık semptom olarak saptanmış olup benzer çalışmalarla uyumlu bulundu (161). Baş ağrısı tüm hastaların %80,7'sinde görüldü ve menenjit grubunda %87,8'lik oranla diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,000$). *Balin ve ark.*'nin çalışmasında da bizim sonuçlarımızla benzer şekilde; baş ağrısı bakteriyel menenjit ve aseptik menenjit olgularında meningoensefalit olgularına göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (161). Çalışmamızda menenjit grubuna dahil edilen hastalarda ateş, baş ağrısı ve bulantı kusma en sık bulguları; sırasıyla % 92,9 , %87,8 ve %59,2 oranında görüldü. Ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda hastaların baş ağrısıyla hastaneye başvuru oranı %89-96, ateş yüksekliğiyle başvuru oranı ise %86-94 aralığında görülmüştür (165,176). *Kahraman ve ark.*'nin toplum kökenli MSS enfeksiyonlarını irdeledikleri çok merkezli, prospektif kohort çalışmada da, hastaların en sık başvuru yakınmaları sırasıyla baş ağrısı (%86), ateş yüksekliği (%83), bulantı-kusma (%60), bilinç değişikliği (%57) olarak bulunmuş olup bizim çalışmamıza benzerdir (177).

Olguların fizik muayene bulguları incelendiğinde; yarısından fazlasında başvuru anında GKS normal sınır olan 15 puan idi. GKS 9-12 puan aralığında olan hasta oranı diğer grupta yer alan olgularda %62,5 iken ensefalit grubunda %44 ve menenjit grubunda ise %18 oranında görüldü. *Pietraszek ve ark.*'nin, pürülan menenjit tanılı 98 akut olguyu retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmada GKS'nin hastanede

mortalite üzerine prognostik değerinin diğer skorlama sistemlerine göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (178). Bizim çalışmada da bu sonucu destekler şekilde kaybedilen 7 hastanın sadece 3'nde GKS puanının ≤ 12 olduğu görüldü. Tüm hastalar arasında en sık görülen bulgu ense sertliği idi ve hastaların %66,7'sinde saptandı. Menenjit grubunda ise bu oran %76,5 olup diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulundu. Benzer şekilde Kernig belirtisi de menenjit grubunda anlamlı oranda yüksek bulundu. Klasik triad tüm hastaların %30,7'sinde görüldü. Bu oran yine *Balin ve ark.*'nin çalışmasıyla uyumluydu (161). Klasik triad bulgusu 60 yaş üstü hastalarda, genç hastalara göre daha yüksek oranda görülmektedir. *Weisfelt* ve ark.'nin çalışmasında bu oranın 60 yaş üzerinde %58 iken 60 yaş altında %36 olduğu bildirilmiştir (179). Çalışmamızda da bu sonuçları destekler şekilde, menenjit grubunda klasik triad görülme oranı 60 yaş üzerinde %52,9 iken 60 yaş altında %27,6 oranında bulundu. Menenjit grubunda 60 yaş üstü hastalarda bilinç bulanıklığı oranı 60 yaş altı hastalarla kıyaslandığında anlamlı oranda yüksekti; bu bulgu 60 yaş üstü hastalarımızda klasik triad oranının yüksek görülmesini açıklayabilir. ABM hastalarında ise klasik triad görülme oranı (%44,2) TBM ve VM olgularından anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla %32,3, %12,5). ABM hastalarında klasik menenjit triadı görülme oranı yaklaşık %40 olup çalışmamızın sonuçları da bu oranı destekler niteliktedir (5,64). Ayrıca klasik triad bulgularından bir veya ikisinin birlikte görülme oranı yaklaşık %95 olarak olarak gösterilmiştir (64,180). Çalışmamızda da bu oranı destekler şekilde ABM olgularımızda ateş ve ense sertliği birlikteliği %93 oranında bulundu ve diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı oranda daha yüksekti.

MSS enfeksiyonları sırasında kraniyal sinir tutulumu görülebilir. *elik ve ark.* ABM olgularında kraniyal sinir tutulumu oranını %25,3, TBM olgularında %21, VM olgularında ise %0 olarak saptamışlardır (176). Bizim alışmamızda da benzer şekilde kraniyal sinir tutulumu ABM olgularında %14, TBM %19,4 ve VM olgularında ise %4,2 oranında bulundu.

Çalışmamızda ABM hastalarında ortalama beyaz küre sayısı, nötrofil oranı ve CRP değerleri TBM ve VM hastalarına göre anlamlı yüksek bulundu; bu sonuçlar literatürle uyumlu bulundu (161,163). Gruplar arasında BOS bulgularını karşılaştırdığımızda; BOS glikozunun menenjit ve diğer grubunda anlamlı düzeyde düşük, BOS protein düzeyinin ise menenjit grubunda diğer gruplara göre anlamlı yüksek olduğu saptandı. Tanı

gruplarına göre incelendiğinde; menenjit grubunda %45,5, ensefalit grubunda %20, diğer grupta ise %80 oranında PMNL hakimiyeti saptandı. Menenjit grubundaki hastalar alt tanımlara göre irdelendiğinde; ABM ve TBM hastalarında ortalama BOS glikoz değeri VM hastalarına göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. BOS protein düzeyi ise ABM ve TBM hastalarında VM hastalarından anlamlı olarak yüksek bulundu. Akut bakteriyel menenjit hastalarında ortalama BOS hücre sayısı ise tüberküloz menenjit ve viral menenjit hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı. Tüm bu sonuçlar genel literatür sonuçları ile uyumlu bulundu (29,53,161,162,165).

Radyolojik görüntüleme yöntemleri MSS enfeksiyonlarının tanısında önemli bir yere sahiptir (181). Çalışmamızda MRG inceleme yapılan hastaların %20,6'sında normal görüntüleme bulguları görülürken, %30,5 'inde spesifik olmayan patolojik bulgular, %48,8'inde ise MSS enfeksiyonu ile uyumlu lokal veya diffüz tutulum bulguları saptandı. Şant enfeksiyonu ve intrakraniyal apse tanılı olguların tamamında MRG'de patolojik bulgular saptandı. Lokal tutulum bulguları ensefalit ve diğer grubunda menenjit grubuna göre anlamlı yüksekti. MRG'de diffüz tutulum bulguları ise menenjit grubunda anlamlı yüksek saptandı. Görüntülemelerde özellikle bazal sisternler düzeyinde belirginleşen anormal meningeal kontrastlanma, eşlik eden hidrosefali ve infarktlar TBM tanısı için spesifiktir (182). TBM tanılı olgularımızda diğer gruplarla kıyaslandığında daha yüksek oranda diffüz tutulum saptandı Ensefalit olgularında daha çok parankimal tutulum görülmektedir; çalışmamızda da bu bulguyu destekler nitelikte ensefalit olgularında daha çok lokal tutulum olduğu gözlenmiştir (167).

Çalışmaya alınan hastaların %38,7'sinde mikrobiyolojik olarak etken tanımlandı. *M.tuberculosis* ve *S.pneumoniae* en sık tanımlanan etkenlerdi. *Erdem ve ark.*'nın çalışmasında etken izole etme oranı %41,8 ve en sık tanımlanan etkenler çalışmamızla uyumlu idi (159). Viral etkenlerinden ise en sık HSV ve enterovirüs izole edildi. Benzer şekilde *Kahraman ve ark.*'nın yaptığı prospektif çok merkezli çalışmada da viral menenjit/ensefalit düşünülen 33 olguda izole edilen etkenlerin büyük kısmının enterovirüs ve HSV olduğu gösterilmiştir (177). Çalışmamızda son on yılda etken izole etme oranımızda artış olduğu görüldü; etkenlerimizin %41,4'ü çalışmanın ilk on yıllık diliminde, %58,6'sı ise ikinci dilimde tanımlandı. HSV-1 oranı birinci dönemde %1,7 iken ikinci dönemde bu oran %8,6'ya yükseldi. HSV'ye bağlı MSS enfeksiyonları ile ilgili Türkiye'de yapılan çalışmalarda etken saptama oranının %1-19 arasında değiştiği

gösterilmiştir (163,83-85). Bu sonuç çalışmamızda HSV izole etme oranıyla (%10,3) uyumlu bulundu .

MSS enfeksiyonları dünya genelinde ölüm ve sekelle sonuçlanabilen ciddi enfeksiyonlardır (133). Son yıllarda yapılan çalışmalarda pnömokok menenjitlerine bağlı mortalite oranlarında azalma dikkat çekmektedir. Özellikle pediatrik konjuge aşıda bulunan pnömokokal serotiplere ve meningokokal menenjitlere bağlı erişkin bakteriyel menenjit oranlarında belirgin şekilde düşüş olduğu bildirilmiştir (5). İsveç'te yapılan çalışmada 2005-2009 yılları arasında mortalite oranı %11,7 iken 2010-2012 yılları arasında bu oranın %6,7'ye gerilediği gösterilmiştir (186). Almanya'da yapılan diğer bir çalışmada da son yıllarda benzer şekilde mortalite oranlarında azalma vurgulanmıştır; pnömokokal menenjit olgularında mortalite oranı 1984 - 2002 yılları arasında %24 iken 2003- 2015 yılları arasında bu oranın %5,5'e kadar azaldığı gösterilmiştir (187). Olgularımızın %83,3'ünde iyileşme, %12'inde sekel ile iyileşme görüldü. Çalışma grubundaki hastaların %4,7'si ise kaybedildi. Kaybedilen hastaların %85,7'si immünsupressif hasta grubunda yer alıyordu. *Erdem ve ark.*'nin yaptığı çok merkezli çalışmada olguların %72,7'sinde iyileşme, %18,5'inde sekelle iyileşme ve %8,8'inde ölüm görülmüştür. *Fışgın ve ark.*'nin çalışmasında mortalite oranı %8,5, *Diktaş ve ark.*'nin çalışmasında ise bu oran %3,6 olarak gösterilmiştir. Tüm bu sonuçlar çalışmamızdaki mortalite oranları ile benzer bulunmuştur (159,162,188).

6. SONUÇ

Günümüzde etkin tedavilere rağmen MSS enfeksiyonları hala önemli oranda ölüm ve sekellerle seyrederek önemini korumaktadır. Menejitler MSS enfeksiyonları içerisinde önemli bir yere sahiptir. Çalışmamızda MSS enfeksiyonu tanısıyla izlenen hastaların büyük bölümünü menenjitler oluştururken 2. sırada ensefalitler yer almaktadır.

Hastaların yarısından fazlası akut semptomlarla başvururken, akut MSS enfeksiyonlarının büyük bölümünü ABM grubu oluşturmaktadır. Her ne kadar TBM olgularının önemli bir kısmı subakut, kronik semptomlarla başvursa da çalışmamızda hastaların yaklaşık dörtte birinin akut semptomlarla başvurmuş olması akut MSS enfeksiyonlarında TBM'nin de ayırıcı tanıda akılda tutulması gerektiğini düşündürmektedir.

Tüm tanı gruplarında en sık rastlanan bulgular sırasıyla ateş, baş ağrısı ve ense sertliği iken her 3 bulgu da menenjit grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek oranda görülmektedir. Klasik triad bulguları menenjit tanılı hastaların yaklaşık 1/3'ünde gözlenirken 60 yaş ve üstü hastalarda bu oran daha yüksekti. ABM hastalarında klasik triad bulguları göreceli olarak daha yüksek oranda görüldüğünden ABM tanısını öngördürmede daha yol gösterici olabilir. Ayrıca ABM olgularında ateş ve ense sertliği birlikteliğinin %90'ın üzerinde olguda görülmesi ABM ön tanısını desteklemede daha ön plana çıkmaktadır.

MSS enfeksiyonları arasında en sık ABM ve TBM görülmesine rağmen son on yılda ensefalit, postoperatif menenjit, apse ve şant enfeksiyonlarında artış dikkat çekicidir. Görüntüleme ve moleküler yöntemlerin tanıda daha yaygın kullanımı ile ensefalitlerde tanı koyma oranları yıllar içerisinde artarken diğer taraftan cerrahi girişimlerin artması ile de lokal MSS enfeksiyonları da artış eğilimine girmiştir.

Akut faz yüksekliği ABM olgularında anlamlı oranda daha yüksek değerlerde seyretmektedir. BOS bulguları geniş bir yelpazede dağılım göstermekle birlikte hücre sayısı, glikoz ve protein düzeyi bir arada değerlendirildiğinde ayırıcı tanıya daha yüksek oranda katkı sağlayabilmektedir.

Hastaların yaklaşık yarısının tanısında MRG yardımcı olurken ensefalit ve apse olgularında daha çok lokal ve TBM'de ise daha çok diffüz tutulum dikkati çekmektedir.

Olguların yarısından azında mikrobiyolojik olarak etken izole edilse de son yıllarda bu oran daha da artmaktadır. Olguların büyük bir bölümünde klinik bulgular, BOS incelemeleri ve radyolojik incelemeler ile tanı koyulmaktadır.

Son yıllarda ülkemizde HIV enfeksiyonu prevalansı artışıyla birlikte immüsupresyon MSS enfeksiyonlarına eğilim yaratan risk faktörleri arasında ön plana geçmekte ve etiyolojik dağılımı da bu yönde etkilemektedir.

Hastalarımızda %4,7'sinde ölüm, %18'inde sekel görüldü. Kaybedilen hastalarda en sık görülen risk faktörünün immüsupresyon olması nedeniyle özellikle immüsupressif hastalarda MSS enfeksiyonlarının daha yüksek oranda mortal seyredebileceği ve bu hastalarda en kısa sürede tanı ve etkin tedavinin başlanması gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Giovane RA, Lavender PD. Central Nervous System Infections. Primary Care - Clinics in Office Practice. W.B. Saunders 2018;45:505–518.
2. Tülek N, Tanyel E. Santral sinir sistemi enfeksiyonlarına genel bakış. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2008;1:1375-1388.
3. Okike IO, Ribeiro S, Ramsay M, Heath PT, Sharland M, Ladhani SN. Trends in bacterial, mycobacterial and fungal meningitis in England and Wales 2004–11: an observational study. Lancet Infect Dis 2014;14:301–307.
4. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. Vaccine 2009;27:B51-63.
5. Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, Kloek AT, Lucas MJ, Tanck MW, van der Ende A, van de Beek D. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006–14: a prospective cohort study. The Lancet infectious diseases 2016;16:339-347.
6. McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. The Lancet 2016;388:3036-3047.
7. Tunkel AR, Van de Beek D, Scheld WM. Acute meningitis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier 2015:1097-1137.
8. Arda B, Sipahi OR, Atalay S, Ulusoy S. Pooled analysis of 2,408 cases of acute adult purulent meningitis from Turkey. Medical Principles and Practice 2008;17:76-79.
9. Johnson RT. Acute encephalitis. Clinical Infectious Diseases 1996:219-224.
10. Karsen H, Karahocagil MK, Akdeniz H, Ersöz M, Çağaç A, Ekin S. Herpes ensefaliti, tanı takip ve tedavi: Bir olgu sunumu. Van Tıp Derg 2006;13:131-133.
11. Whitley RJ, Kimberlin DW. Herpes simplex: encephalitis children and adolescents. In: Seminars in pediatric infectious diseases 2005;16:17-23.
12. Calfee DP, Wispelwey B. Brain abscess, subdural empyema, and intracranial epidural abscess. Current infectious disease reports 1999;1:166-171.
13. Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann GM, van de Beek D. Brain abscess. New England Journal of Medicine 2014;371:447-456.
14. Hall WA. Brain abscess: still a surgical entity. World neurosurgery 2011;5:616-7

15. Cunha BA. Central nervous system infections in the compromised host: a diagnostic approach. *Infectious disease clinics of North America* 2001;15:567-90.
16. Koedel U, Klein M, Pfister HW. New understandings on the pathophysiology of bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:217.
17. Van de Beek D. Acute and chronic meningitis. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM, eds. *Infectious Diseases*. 3rd ed. China: Mosby Elsevier 2010:206-217.
18. Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clinical microbiology reviews* 1992;5:130-145.
19. Brozici M, Van Der Zwan A, Hillen B. Anatomy and functionality of leptomenigeal anastomoses: a review. *Stroke*. 2003;34:2750-2762.
20. Hartman AL. Normal anatomy of the cerebrospinal fluid compartment. In: *Cerebrospinal Fluid in Clinical Practice*. WB Saunders 2009:5-10.
21. Karakartal G, Altay G, Arisoy ES, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2002:985-1018.
22. Yılmaz N. Kan-beyin bariyerinin Fiziopatolojisi. *Van Tıp Dergisi*. 2006;13:25-7.
23. Marra CM, Whitley RJ, Scheld WM. Approach to the Patient With Central Nervous System Infection. Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM eds. *Infections of the Central Nervous System*. Third ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004:1-4.
24. Greenlee JE, Carroll KC. Cerebrospinal Fluid in Central Nervous System Infections. Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM eds. *Infections of the Central Nervous System* Third ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004:5-30.
25. Johnston I, Teo C. Disorders of CSF hydrodynamics. *Child's nervous system*. 2000;16:776-799.
26. İzci Y. Şant Fiziyojisi. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2013;23:195-201
27. Iliff JJ, Goldman SA, Nedergaard M. Implications of the discovery of brain lymphatic pathways. *Lancet Neurol* 2015;14:977.
28. Aspelund, A, Antila S, Proulx ST, Karlsen TV, Karaman S, Detmar M, Alitalo K. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *Journal of Experimental Medicine* 2015;212:991-999.
29. Johnson KS, Sexton DJ. Cerebrospinal fluid: physiology and utility of an examination in disease states. Ed. Calderwood SW. UpToDate. [Internet]. [Erişim tarihi 8 ocak 2020]. Erişim adresi:

<https://www.uptodate.com/contents/cerebrospinal-fluid-physiology-and-utility-of-an-examination-in-disease-states>

30. Doran KS, Fulde M, Gratz N, et al. Host-pathogen interactions in bacterial meningitis. *Acta Neuropathol* 2016;131:185.
31. Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24:557.
32. Kim KS. Current concepts on the pathogenesis of *Escherichia coli* meningitis: implications for therapy and prevention. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:273.
33. Özgüneş İ, Bakteriye Menenjitlerin Patogenez ve Fizyolojisi. *Turkiye Klinikleri. J Inf Dis-Special Topics* 2016;9:1-6.
34. Cundell DR, Gerard C, Idanpaan-Heikkila I, Tuomanen EI, Gerard NP. PAF receptor anchors *Streptococcus pneumoniae* to activated human endothelial cells. *In Platelet-Activating Factor and Related Lipid Mediators 2*. Boston, MA: Springer 1996:89-94.
35. Parkkinen J, Korhonen TK, Pere A, Hacker J, Soynila S. Binding sites in the rat brain for *Escherichia coli* S fimbriae associated with neonatal meningitis. *The Journal of clinical investigation* 1988;81:860-865.
36. Townsend JC, Scheld WM. Microbe-endothelium interactions in blood-brain barrier permeability during bacterial meningitis. *ASM News* 1995;61:294.
37. Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clinical Microbiology Reviews* 1993;6:118-136.
38. Koedel U, Scheld WM, Pfister HW. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis* 2002;2:721-736.
39. Trivedi K, Tang CM, Exley RM. Mechanisms of meningococcal colonisation. *Trends Microbiol* 2011;19:456-463.
40. Coureil M, Bourdoulos S, Marullo S, Nassif X. Invasive meningococcal disease: a disease of the endothelial cells. *Trends Mol Med* 2014;20:571-578.
41. Tchoupa AK, Lichtenegger S, Reidl J, Hauck CR. Outer membrane protein P1 is the CEACAM-binding adhesin of *Haemophilus influenzae*. *Mol Microbiol* 2015;98:440-455.
42. Stephens DS, Farley MM. Pathogenic events during infection of the human nasopharynx with *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae*. *Rev Infect Dis* 1991;13:22-33.

43. Houdouin V, Bonacorsi S, Brahim N, Clermont O, Nassif X, Bingen E. A uropathogenicity island contributes to the pathogenicity of *Escherichia coli* strains that cause neonatal meningitis. *Infect Immun* 2002;70:5865-5869.
44. Zwijnenburg PJ, van der Poll T, Florquin S, Polfliet MM, van den Berg TK, Dijkstra CD, et al. C1 inhibitor treatment improves host defense in pneumococcal meningitis in rats and mice. *J Infect Dis* 2007;196:115-123.
45. Brouwer MC, de Gans J, Heckenberg SGH, Zwinderman AH, van der Poll T, Van de Beek D. Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:31-44.
46. Cassady K, Gnann JW, Whitley RJ. Viral infections of the central nervous system. In: Baddour L, Gorbach S (Eds), *Therapy of Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders 2003:237.
47. Bronstein DE, Shields WD, Glaser CA. Encephalitis and meningoencephalitis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al (Eds), *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2014:492.
48. Glaser C, Long SS. Encephalitis. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (Eds) *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders 2012:297.
49. Guo Y, Audry M, Ciancanelli M, Alsina L, Azevedo J, Herman M, Philippe, PB. Herpes simplex virus encephalitis in a patient with complete TLR3 deficiency: TLR3 is otherwise redundant in protective immunity. *Journal of Experimental Medicine* 2011;208:2083-2098.
50. Saçar S, Asan A. Beyin Apseleri, *Turkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2016;9:41-48.
51. Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2014;82(9):806-813.
52. KLİMUD. Steril vücut sıvıları örnekleri. Klinik örnekten sonuç raporuna uygulama rehberi. Ankara: KLİMUD. 2014:11-18
53. Tunkel AR. Approach to the Patient with Central Nervous System Infection. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier 2015:1091-1096
54. Acar A. Akut Bakteriyel Menenjitler. *Turkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2016;9:7-23
55. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS Jr, et al. Acute bacterial meningitis in adults: A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993;328:21-28.

56. Metersky ML, Williams A, Rafanan AL. Retrospective analysis: are fever and altered mental status indications for lumbar puncture in a hospitalized patient who has not undergone neurosurgery? *Clin Infect Dis* 1997;25:285-288.
57. Korinek AM, Baugnon T, Golmard JL, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery* 2006;59:126-133.
58. McClelland S 3rd, Hall WA. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. *Clin Infect Dis* 2007;45:55-59.
59. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2010;362:146-154.
60. Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:519-537.
61. Farley MM, Stephens DS, Brachman PS Jr, Harvey RC, Smith JD, Wenger JD. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults. A prospective, population-based surveillance. CDC Meningitis Surveillance Group. *Ann Intern Med* 1992;116:806-812.
62. Kadanalı A. Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonları. *The Eurasian Journal of Medicine EAJM*., 2007;39:219 -223.
63. Heckenberg SG, de Gans J, Brouwer MC, et al. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:185.
64. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351:1849-1859.
65. Overturf GD. Indications for the immunological evaluation of patients with meningitidis. *Clin Infect Dis* 2003;36:189-194.
66. MacNeil JR, Bennett N, Farley MM, Harrison LH, Lynfield R, Nichols M, et al. Epidemiology of infant meningococcal disease in the United States, 2006-2012. *Pediatrics* 2015;135:e305-311.
67. Murphy TF. *Haemophilus* species, Including *H. influenzae* and *H. ducreyi* (chancroid). In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (Eds). Philadelphia: Elsevier 2015:2575-2581.
68. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med* 2011;364:2016-2025.

69. Briere EC, Rubin L, Moro PL, et al. Prevention and control of haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014;63:1.
70. McNair J, Smith A, Bettinger JA, et al. Invasive Haemophilus Influenzae Type B Infections in Children with Cancer in the Era of Infant Hib Immunization Programs (1991-2014): A Report From the Canadian Immunization Monitoring Program Active. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37:726.
71. Schuchat A, Deaver KA, Wenger JD, et al. Role of foods in sporadic listeriosis. I. Case-control study of dietary risk factors. The Listeria Study Group. *JAMA* 1992; 267:2041.
72. Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with Listeria monocytogenes. *Current infectious disease reports*. 2008;10:300-306.
73. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with Listeria monocytogenes. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:313.
74. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, Hadler JL, Danila R, Cieslak PR, Schuchat A. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *New England Journal of Medicine*. 2000;342:15-20.
75. Dunne DW, Quagliarello V. Group B streptococcal meningitis in adults. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:1-10.
76. Francois Watkins LK, McGee L, Schrag SJ, et al. Epidemiology of Invasive Group B Streptococcal Infections Among Nonpregnant Adults in the United States, 2008-2016. *JAMA Intern Med* 2019;179:479.
77. Farley MM, Harvey C, Stull T, Smith JD, Schuchat A, Wenger JD, Stephens DS. A population-based assessment of invasive disease due to group B Streptococcus in nonpregnant adults. *New England Journal of Medicine* 1993;328:1807-1811.
78. Schwartz B, Schuchat A, Oxtoby MJ, Cochi SL, Hightower A, Broome CV. Invasive group B streptococcal disease in adults: a population-based study in metropolitan Atlanta. *Jama*. 1991;266:1112-1114.
79. Chang WN, Lu CH. Diagnosis and management of adult bacterial meningitis. *Acta Neurol Taiwan*. 2009;18:3-13.
80. Dzupova O, Rozsypal H, Prochazka B, Benes J. Acute bacterial meningitis in adults: predictors of outcome. *Scand J Infect Dis*. 2009;41:348-354.
81. Varon E. Epidemiology of acute bacterial meningitis in adult patients in France. *Med Mal Infect*. 2009;39:432-444.

82. Aguilar J, Urday-Cornejo V, Donabedian S, Perri M, Tibbetts R, Zervos M. Staphylococcus aureus meningitis: case series and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:117-125.
83. Connolly KJ, Hammer SM. The acute aseptic meningitis syndrome. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:599.
84. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, et al. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 2006;66:75
85. Parasuraman TV, Frenia K, Romero J. Enteroviral meningitis. Cost of illness and considerations for the economic evaluation of potential therapies. *Pharmacoeconomics* 2001; 19:3-12.
86. Baldwin KJ, Zunt JR. Evaluation and treatment of chronic meningitis. *The Neurohospitalist*. 2014:185-195.
87. Bennett JE. Chronic meningitis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier 2015:1138-1143
88. Erdiñç FS. Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu Türkiye Klinikleri *J Inf Dis-Special Topics* 2016;9:28-32.
89. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev* 2008;21(2):243-261
90. Katti MK. Pathogenesis, diagnosis, treatment, and outcome aspects of cerebral tuberculosis. *Med Sci Monit* 2004;10:RA215-RA229.
91. Cherian A, Thomas SV. Central nervous system tuberculosis. *Afr Health Sci* 2011;11:116-127.
92. Leonard, John M. "Central nervous system tuberculosis." *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*, Sixth Edition. American Society of Microbiology 2011:283-292.
93. American Society of Contemporary Ophthalmology. *Annals of Ophthalmology* 1989;21:226.
94. Kandemir O, Taşova Y. Fungal menenjitler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:124-138.
95. Hakim JG, Gangaidzo IT, Heyderman RS. Impact of HIV infection on meningitis in Harare, Zimbabwe: A prospective study of 406 predominantly adult patients. *AIDS* 2000;14:2787-2788

96. Marra CM. Neurosyphilis. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2015;21:1714-1728.
97. Gökengin D, Nörosifiliz, Türkiye Klinikleri *J Int Med Sci* 2006;2:94-98.
98. Schiff E, Lindberg M. Neurosyphilis. *South Med J* 2003;95:1083-1087.
99. Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: An overview. *Int J Infect Dis* 2003;7:173.
100. Gotuzzo E, Pappas G. Brucellosis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (Eds). *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2011:271.
101. Sahin E, Yilmaz A, Ersöz G, Uğuz M, Kaya A. Multiple cranial nerve involvement caused by *Brucella melitensis*. *South Med J*. 2009;102:855-7.
102. Beckham JD, Tyler KL. Encephalitis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015: 114-162.
103. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *HERPES-CAMBRIDGE*. 2004;11:57A-64A.
104. Hanley DF, Johnson RT, Whitley RJ. Yes, brain biopsy should be a prerequisite for herpes simplex encephalitis treatment. *Arch Neurol* 1987;44:1289.
105. Whitley RJ, Cobbs CG, Alford CA, Soong SJ, Hirsch MS, Connor JD, Corey L, Hanley DF, Levin M, Powell DA. Diseases that mimic herpes simplex encephalitis: diagnosis, presentation, and outcome. *Jama*. 1989;262:234-239.
106. Tyler KL, Tedder DG, Yamamoto LJ, et al. Recurrent brainstem encephalitis associated with herpes simplex virus type 1 DNA in cerebrospinal fluid. *Neurology* 1995; 45:2246.
107. Hart RP, Kwentus JA, Frazier RB, Hormel TL. Natural history of Klüver-Bucy syndrome after treated herpes encephalitis. *South Med J* 1986;79:1376.
108. San-Andrés FJ, Rubio R, Castilla J, et al. Incidence of acquired immunodeficiency syndrome-associated opportunistic diseases and the effect of treatment on a cohort of 1115 patients infected with human immunodeficiency virus, 1989-1997. *Clin Infect Dis* 2003;36:1177.
109. Renold C, Sugar A, Chave JP, et al. Toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:224.
110. Colpitts TM, Conway MJ, Montgomery RR, Fikrig E. West Nile Virus: biology, transmission, and human infection. *Clin Microbiol Rev*, 2012; 25:635-648.

111. Hayes EB, Sejvar JJ, Zaki SR, Lanciotti RS, Bode AV, Campbell GL. Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1174-1179.
112. Sambri V, Capobianchi M, Charrel R, Fyodorova M, Gaibani P, Gould E, et al. West Nile virus in Europe: emergence, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Infect*, 2013;19:699-704.
113. Gray TJ, Webb CE. A review of the epidemiological and clinical aspects of West Nile virus. *Int J Gen Med* 2014;11:193-203.
114. Helweg-Larsen J, Astradsson A, Richhall H, Erdal J, Laursen A, Brennum J. Pyogenic brain abscess, a 15 year survey. *BMC Infect Dis* 2012;12:332.
115. McGirt MJ, Zaas A, Fuchs HE, George TM, Kaye K, Sexton DJ. Risk factors for pediatric ventriculoperitoneal shunt infection and predictors of infectious pathogens. *Clin Infect Dis* 2003;36:858.
116. Turgut H. Şant Enfeksiyonları. *Turkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2016;9:24-27.
117. Aktaş F, Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarında Beyin Omurilik Sıvısı (BOS). *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:6-10.
118. Lumbar Puncture: Background, Indications, Contraindications [Internet]. [Erişim tarihi 8 Ocak 2020]. <https://emedicine.medscape.com/article/80773-overview>
119. Marton KI, Gean AD. The spinal tap: a new look at an old test. *Ann Intern Med* 1986;104:840-848.
120. Wang H, Yuan X, Zhang L. Latex agglutination: Diagnose the early *Cryptococcus neoformans* test of capsular polysaccharide antigen. *Pak J Pharm Sci*, 2015; 28:307-311.
121. Yang S, Rothman RE. PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:337.
122. Pai, M, Flores, LL, Pai, N, Hubbard, A, Riley, LW, and Colford, JM Jr. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003;3: 633–643
123. Masur H, Brooks JT, Benson CA, Holmes KK, Pau AK, Kaplan JE. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58:1308-1311.

124. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 15:211.
125. Cohn JA, McMeeking A, Cohen W, et al. Evaluation of the policy of empiric treatment of suspected *Toxoplasma* encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86:521.
126. Marra CM. Central nervous system infection with *Toxoplasma gondii*. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V. 2018:117–122.
127. Swinburne NC, Bansal AG, Aggarwal A, Doshi AH. Neuroimaging in central nervous system infections. *Current neurology and neuroscience reports*. 2017;17:49.
128. Hunter JV, Morriss MC. Neuroimaging of central nervous system infections. In: *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*. WB Saunders 2003;14:140-164.
129. Sipahi OR, Arda B, Yurtseven T et al. Vancomycin versus teicoplanin in the therapy of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) meningitis, *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:412-415
130. Miranda J, Tunkel AR. Strategies and new developments in the management of bacterial meningitis, *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:925-943.
131. Alffenaar JW, van Altena R, Bökkerink HJ et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in cerebrospinal fluid and plasma in patients with tuberculous meningitis, *Clin Infect Dis* 2009;49:1080-1082.
132. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection, *Ann Pharmacother* 2007;41:296-308.
133. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:S37e62
134. TC Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı 2019;2:103.
135. Thwaites GE, Bang ND, Dung NH, Quy HT, Oanh DT, Thoa NT, Hien NQ, Thuc NT, Hai NN, Lan NT, Lan NN. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *New England Journal of Medicine*. 2004;351:1741-1751.
136. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, Hartman BJ, Kaplan SL, Scheld WM, Whitley RJ. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47:303-327.

137. Helbok R, Broessner G, Pfausler B, Schmutzhard E Chronic meningitis. *J Neurol*. 2009;256:168.
138. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clinical infectious diseases*. 2004;39:1267-1284.
139. Yilmaz GR. Postoperatif menenjit. *Turkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2016;9:71-77.
140. Buckwold FJ, Hand R, Hansebout RR. Hospital-acquired bacterial meningitis in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 1977;46:494-500.
141. Morris A, Low DE. Nosocomial bacterial meningitis, including central nervous system shunt infections. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:735-750.
142. Parodi S, Lechner A, Osih R, et al. Nosocomial enterobacter meningitis: risk factors, management, and treatment out-comes. *Clin Infect Dis* 2003;37:159-166
143. Blomstedt GC. Infections in neurosurgery: a retrospective study of 1143 patients and 1517 operations. *Acta Neurochir (Wien)* 1985;78:81-90
144. Blomstedt GC. Post-operative aseptic meningitis. *Acta Neuro-chir (Wien)* 1987;89:112-116.
145. Rahal JJ. Diagnosis and management of meningitis due to gram-negative bacilli in adults. In: Remington JS, Swartz MN, eds. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. New York: McGraw-Hill 1980:68-84.
146. Logan SA, MacMahon E. Viral meningitis. *Bmj*. 2008;336:36-40.
147. Erdem H, Senbayrak S, Meriç K, Batirel A, Karahocagil MK, Hasbun R, Sengoz G, Karsen H, Kaya S, Inal AS, Pekok AU. Cranial imaging findings in neurobrucellosis: results of Istanbul-3 study. *Infection* 2016;44:623-31.
148. Thwaites GE, Chau TT, Farrar JJ Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol*. 2004;42:378.
149. Bernaerts A, Vanhoenacker FM, Parizel PM, Van Goethem JW, Van Alena R, Laridon A, De Roeck J, Coeman V, De Schepper AM Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings. *Eur Radiol*. 2003;13:1876.
150. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, Harrison TS. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nature Reviews Neurology*. 2017;13:13-24

151. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004;189:369--376.
152. Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-12):1-110.
153. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics*. 2016;13:493-508.
154. Kerby JD, MacLennan PA, Burton JN, McGwin Jr G, Rue III LW. Agreement between prehospital and emergency department glasgow coma scores. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2007;63(5):1026-1031.
155. Sternbach GL. The Glasgow coma scale. *The Journal of emergency medicine*. 2000;19(1):67-71.
156. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, Defres S, Beeching NJ, Borrow R, Glennie L, Gaillemain O, Wyncoll D, Kaczmarski E, Nadel S. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *Journal of Infection*. 2016;72(4):405-438.
157. Oordt-Speets AM, Bolijn R, van Hoorn RC, Bhavsar A, Kyaw MH. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2018;13(6):e0198772.
158. Levitz RE. Herpes simplex encephalitis: a review. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 1998; 27(3):209-212.
159. Erdem H, Inan A, Guven E, Hargreaves S, Larsen L, Shehata G, Pernicova E, Khan E, Bastakova L, Namani S, Harxhi A. The burden and epidemiology of community-acquired central nervous system infections: a multinational study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2017;36(9):1595-1611.
160. Pişkin N, Yalçın A, Aydemir H, Gürbüz Y, Tütüncü E, Türkyılmaz R. İkiyüzkırkdört erişkin santral sinir sistemi enfeksiyonu olgusunun değerlendirilmesi. *Flora*. 2005;10(4):119-124.
161. Balın ŞÖ, Sağmak Tartar A, Demirdağ K, Akbulut A. Analysis of Patients with Central Nervous System Infection at Our Clinic: Five-Year Results. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2019;8:13.
162. Taşdelen-Fışgın N, Tanyel E, Zıvaloğlu M, Tülek N. Santral sinir sistemi enfeksiyonları: Üçüncü basamak bir üniversite hastanesi deneyimi. *İnfeksiyon Dergisi*. 2007;21:169-174.

163. Demiroğlu YZ, Turunç T, Alışkan H, Çolakoğlu Ő, Erdoğan AF, Arslan H. Toplum Kōkenli Menenjit/Meningoensefalitler: Beş Yılın Retrospektif Değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2010;30(1):218- 226.
164. Kōse S, Gōl B, Atalay S, Akkoçlu G. Tepecik Eğitim ve Arastırma Hastanesi'nde Bes Yıllık Menenjit Olgularının Değerlendirilmesi/Evaluation of Five-Year Meningitis Cases in Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey. *KLIMIK Dergisi.* 2013;26(2):54.
165. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Binici I, Karsen H, Akdeniz H. İki yūz dōrt bakteriyel menenjit olgusunun retrospektif incelenmesi. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.* 2010;30(5):1675-1682.
166. Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiparinen H, von Bonsdorff CH, Fārkkilā M, Jārvinen A, Kinnunen E, Koskiniemi S, Mannonen L, Muttilainen M, Linnavuori K. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. *Journal of neurovirology.* 2001;7(5):400-8.
167. Sili U, Kaya A, Mert A, HSV Encephalitis Study Group. Herpes simplex virus encephalitis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. *Journal of Clinical Virology.* 2014;60(2):112-118.
168. T.C. Sađlık Bakanlıđı Halk Sađlıđı Genel Mūdūrlūđū. Tūrkiye Hıv/Aıds Kontrol Programı (2019-2024) Ankara: T.C. Sađlık Bakanlıđı Halk Sađlıđı Genel Mūdūrlūđū [Eriřim tarihi 22.11.2019.] Eriřim adresi: www.hsgm.saglik.gov.tr
169. Jayaraman K, Rangasami R, Chandrasekharan A. Magnetic resonance imaging findings in viral encephalitis: A pictorial essay. *Journal of neurosciences in rural practice.* 2018;9(04):556-560.
170. DeBiasi RL, Tyler KL. Polymerase chain reaction in the diagnosis and management of central nervous system infections. *Archives of neurology.* 1999;56:1215-1219.
171. Thomson RB, Bertram H. Laboratory diagnosis of central nervous system infections. *Infectious Disease Clinics.* 2001;15(4):1047-1071.
172. Weber T, Frye S, Bodemer M, Otto M, Luke W. Clinical implications of nucleic acid amplification methods for the diagnosis of viral infections of the nervous system. *Journal of neurovirology.* 1996;2(3):175-190.
173. Zunt JR, Marra CM. Cerebrospinal fluid testing for the diagnosis of central nervous system infection. *Neurologic clinics.* 1999;17(4):675-689.
174. Yūce P, Çelik İ, Kalkan A, Demirdađ K, Cihangirođlu M. Tūberkūloz menenjit: 30 olgu bildirisi. *Flora* 2003;8:226-31.
175. Őzkaya ŐG, Őahin G. Nozokomiyal Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonları *Flora* 2005;10:9-13.

176. Çelik İ, Özden M, Kılıçoğlu A, Demirdağ K, Kılıç SS. Yüz yirmi bir menenjit olgusunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Klinik Derg.* 2003;16:11-14.
177. Kahraman H, Tünger A, Şenol Ş, Gazi H, Avcı M, Örmən B, Türker N, Atalay S, Köse Ş, Ulusoy S, Işıkgöz MT. Investigation of bacterial and viral etiology in community acquired central nervous system infections with molecular methods. *Mikrobiyoloji bulteni.* 2017;51(3):277-285
178. Pietraszek-Grzywaczewska I, Bernas S, Łojko P, Piechota A, Piechota M. Predictive value of the APACHE II, SAPS II, SOFA and GCS scoring systems in patients with severe purulent bacterial meningitis. *Anaesthesiology intensive therapy.* 2016;48(3):175-179.
179. Weisfelt M, van De Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, De Gans J. Community-acquired bacterial meningitis in older people. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2006;54(10):1500-1507.
180. Dorsett M, Liang SY. Diagnosis and treatment of central nervous system infections in the emergency department. *Emergency Medicine Clinics.* 2016;34(4):917-942.
181. Krithika Rangarajan, Chandan J Das, Atin Kumar, Arun Kumar Gupta. MRI in central nervous system infections: A simplified patterned approach *World J Radiol.* 2014; 6(9):716–725.
182. Kumar R, Kohli N, Thavnani H, Kumar A, Sharma B. Value of CT scan in the diagnosis of meningitis. *Indian Pediatr* 1996;33:465-468.
183. Sayiner A, Oktem M, Ergani A, Ergon C, Kurul S, Abacioglu YH. Detection of herpes simplex virus DNA and enterovirus RNA in cerebrospinal fluid using PCR and microplate or strip hybridization assay. *Clinical Microbiology and Infection.* 2003;9(1):410-419.
184. Altuglu I, Zeytinoglu A, Sirin H, Yuceyar N, Erensoy S. Comparison of different polymerase chain reaction methods for detection of herpes simplex virus types 1 and 2 encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25(10):669-671.
185. Soyler M, Altuğlu İ, Sertöz R, Aydın D, Akkoyun F, Zeytinoglu A. Ege Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran santral sinir sistemi enfeksiyonu olgularında saptanan viral etkenler. *Ege Tıp Dergisi.* 2014;53(2):65-7
186. Glimaker M, Johansson B, Grindborg O, Bottai M, Lindquist L, Sjolın J. Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clin Infect Dis.* 2015;60(8):1162-69.
187. Buchholz G, Koedel U, Pfister HW, Kastenbauer S, Klein M. Dramatic reduction of mortality in pneumococcal meningitis. *Critical Care.* 2016;20(1):312.

188. Diktaş H, Hatipoğlu M, Turhan V, Acar A, Öncül O, Koçak N, Görenek L. Akut Bakteriyel Menenjit Tanısı ile Takip Edilen Olguların 33 Yıllık Verilerinin Retrospektif Olarak İrdelenmesi. Flora. 2012;17(4):161-166.

