

69555

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE ENFEKSİYON
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MENENJİTLİ HASTALARDA HIZLI TANI
YÖNTEMLERİNİN DEĞERLENDİRMESİNİN ÖNEMİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İsmail Hakkı DÜNDAR

UZMANLIK TEZİ

Dr. ARZU KILÇIK (ASLAN)

69555

ADANA-1998

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İçindekiler.....	I
Tablo Listesi.....	III
Şekil Listesi.....	III
Özet.....	IV
Abstract.....	V
1-GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.MENENJİTLER.....	3
2.1.1.ETİYOLOJİ.....	3
2.1.2.PATOGENEZ.....	8
2.1.3.PREDİSPOZAN FAKTÖRLER.....	10
2.1.4.FİZYOPATOLOJİ.....	13
2.1.5.KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR.....	15
2.1.6.KOMPLİKASYONLAR.....	17
2.1.6.1.Nörolojik komplikasyonlar.....	17
2.1.6.2.Nörolojik olmayan komplikasyonlar.....	18
2.1.7.TANI VE AYIRICI TANILAR.....	19
2.1.7.1.Bakteriyel menenjitte tanı.....	20
2.1.7.2.Viral menenjitte tanı.....	23
2.1.7.3.Tüberküloz menenjitte tanı.....	25
2.1.7.4.Diğer kronik menenjitlerde tanı.....	26
2.1.8.TEDAVİ.....	27
2.1.8.1.Yardımcı tedavi.....	31
2.1.8.2.Anti inflamatuvar tedavi.....	32
2.1.8.3.Tüberküloz menenjitte tedavi.....	32
2.1.8.4.Viral menenjitte tedavi.....	33

3-GEREÇ ve YÖNTEM.....	34
4-BULGULAR.....	36
5- TARTIŞMA.....	41
6-SONUÇLAR.....	48
7-KAYNAKLAR.....	49



TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
TABLO I-Akut menenjit yapan başlıca etkenler.....	4
TABLO II-Subakut ve kronik menenjit yapan başlıca etkenler.....	5
TABLO III-Menenjitli hastalarda predispozan faktörlere göre en sık görülen nedenler..	7
TABLO IV-Bakteriyel nörotropizmin patogenetik mekanizması.....	9
TABLO V-Bakteriyel menenjitli hastalarda en sık görülen belirti ve bulgular.....	17
TABLO VI-Menenjit türlerine göre BOS bulguları.....	20
TABLO VII-Viral menenjitte klinik ve laboratuvar bulguları.....	24
TABLO VIII-Pürülan menenjitte etkenlerin yaşlara göre dağılımı ve ampirik tedavi....	28
TABLO IX-Bu çalışmada menenjitli olgularda türlere göre yaş ortalaması.....	36
TABLO-X-Çalışma grubunda menenjit tiplerinin sayısı yüzdesi ve fatalite oranları.....	36
TABLO-XI-Bakteriyel, tüberküloz ve viral menenjitlerde BOS bulguları.....	38
TABLO-XII-Bakteriyel menenjitte, bakteriyel antijen tiplendirme oranı ve gram boyası korelasyonu.....	39

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
ŞEKİL 1-Menenjitlerin fizyopatolojisi.....	12
ŞEKİL 2-Çalışma grubunda menenjit türlerine göre hastaların görülme oranları.....	37
ŞEKİL 3-Menenjit türlerine göre fatalite oranları.....	37
ŞEKİL 4-Bakteriyel, tüberküloz ve viral menenjitlerde BOS bulgularının kıyaslanması	38

ÖZET

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları fatalitesi oldukça yüksek ve tedavisinin olabildiğince erken sürede başlanması gereken enfeksiyonlardır. Modern antimikrobiyal tedavinin gelişmesi ile menenjitlerin ölümcül prognozu azaltılabilmektedir. Bununla birlikte SSS enfeksiyonlarında uygun tedavinin yapılabilmesi için doğru ve hızlı tanısının konulabilmesi şarttır.

SSS enfeksiyonu olan hastaları değerlendirmede birçok test kullanılabilir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi SSS enfeksiyonu düşünülen hastaların tanısının konulmasında en önemli role sahiptir. Gram boyası ve uygun kültür hala önemini korumakla birlikte duyarlı ve hızlı agglutinasyon testlerinin uygulanması bakteriyel menenjitlerin erken ayırıcı tanısını kolaylaştırır. Bu testlerden biri olan Limulus amebocyte lizat (LAL) testi BOS'da gram negatif bakteri endotoksinini bulmada duyarlı bir yöntemdir.

Bu çalışma, Ocak 1994-Haziran 1997 arasında menenjit ön tanılı hastalarda BOS laboratuvar bulgularını ve tedavideki önemini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Kliniğimizde menenjit ön tanılı hastaların yaşları 14-75 arasında ve yaş ortalaması 32.6 ± 16.1 'di. Menenjit türü oranları sırasıyla %42.2 bakteriyel menenjit, %36.2 tüberküloz menenjit ve %21.9'u viral menenjit olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalarda fatalite hızı %27.47' idi. Bakteriyel menenjitte gram boyası %57.8, bakteriyel antijen tayini %19.78 ve kültür %28.94 oranında pozitif bulunmuştur. Tüberküloz menenjitte kültür %24.4, direkt aside rezistan basil (dARB) oranı %18.1 ve adenosine deaminaz (ADA) pozitifliği %60 (10 IU/L'nin üstünde) bulunmuştur. Limulus amebocyte lizat (LAL) pozitifliği bakteriyel menenjit ön tanılı olguların hiçbirinde saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Menenjit, BOS, gram boyası, agglutinasyon testi, limulus amebocyte lizat (LAL) testi.

ABSTRACT

ACUTE DIAGNOSIS OF CEREBROSPINAL FLUID LABORATORY FINDINGS IN MENINGITIS PATIENTS

Prompt and accurate diagnosis of central nervous system (CNS) infections is of vital importance to the emergency physician. With the advent of modern antimicrobial therapy, the nearly uniformly fatal outcome of untreated meningitis can be reduced substantially. Proper test selection is crucial in arriving at a correct and timely diagnosis.

A variety of tests are currently available for evaluation of the patient with CNS infection. Analysis of the cerebrospinal fluid (CSF) has become an indispensable procedure in evaluating the patient with a suspected CNS infection. Gram stain and appropriate culture procedures still provide the basis for comparing other diagnostic methods. The advent of very sensitive and rapid agglutination tests has been a major advance in facilitating rapid diagnosis of meningitis. The limulus amoebocyte lysate (LAL) assay is a very sensitive and specific assay for the detection of endotoxin in CSF.

The aim of this study which was carried out between January 1994-June 1997 was to evaluate the CSF laboratory findings. In patients which had been diagnosed as meningitis, patients were between 14-75 years of age and age ratio was 32.6 ± 16.1 . The ratio of meningitis was, 42.2% bacterial, 36.2% tuberculosis, 21.9% viral meningitis. The rate of mortality in these patients were 27.47%. In bacterial meningitis the percentage of gram stain was 57.8%, bacterial antigen (latex agglutination) 19.78% and culture 28.94%. In tuberculosis meningitis the percentage of culture was 24.4%. Acid fast bacilli were seen in the percentage of 18.1% and adenosine deaminase activity which was $>10\text{IU/L}$, was found 60%. LAL positivity was seen neither of the bacterial meningitis.

Key Words: Meningitis, CSF, Gram stain, Agglutination tests, Limulus amoebocyte lysate (LAL).

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Değişik mikroorganizmaların meninkslere yerleşerek irinli veya irinsiz inflamasyon oluşturması menenjit olarak tanımlanmıştır. Menenjitler klinik seyir itibariyle akut ya da kronik olabilirler (33, 34). Akut irinli menenjitler genellikle bakteriyel, akut irinsiz menenjitler ise genellikle viral etkenlidir. Kronik irinli menenjitleri oluşturan nedenlerin başında kriptokok ve koksidioides menenjiti gelmektedir. Kronik irinsiz menenjitler ise tüberküloz, brusella ve sifiliz menenjittir (27, 33, 34). Bakteriyel, viral veya tüberküloz menenjitlerin klinik ve laboratuvar bulguları farklı olduğu gibi prognozları ve tabii tedavileri de değişiklik arz etmektedir (27, 28).

Akut menenjitlerde mortalite oranı %30 civarındadır ve bu oran son 25 yılda çok az değişmiştir (28). Akut menenjitlerde mortaliteyi azaltmak için gerekli öngörüler; menenjitin erken tanısı, etiyolojik ajan hakkında erken fikir sahibi olunması, uygun tedaviye erken başlanması, aseptik olmasına rağmen tedavi gerektiren olguların tanınması, sepsisemi belirtilerinin erken tanı ve tedavisi şeklinde özetlenmektedir (27, 47). Tüberküloz tüm dünyada hala büyük bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Tüberküloz menenjitin ise komplikasyon ve sekelleri ile yüksek morbidite ve fatalite nedeni olduğu bilinmektedir (10).

Ense sertliği, menenjitin klinik tablosunda hemen daima saptanan bir bulgudur. Diğer nörolojik bulgular şüpheli veya bulunmuyor olsa bile ateş, baş ağrısı, ense sertliği saptanan her olguda kontrendikasyon yoksa lomber ponksiyon yapılmalıdır. Klinik bulguların yerleşmesi durumunda menenjit tanısı zor değildir. Ancak sadece menenjit tanısının konması tedavi için yeterli değildir. Tedavinin başarısı ve yönetimi etiyolojik ajanın ortaya çıkarılması ile yakından ilgilidir. Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın dikkatli incelenmesi ve çeşitli laboratuvar yöntemleri bu açıdan önem taşır (18, 26, 53).

Bu çalışmada servisimizde tüm menenjit ön tanılı olgularda başlangıç tedavisinin en uygun şekilde düzenlenmesi için ayırıcı tanıda en hızlı ve yararlı

yöntemlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Özellikle bakteriyel menenjitli vakalarda gram boyası, bakteriyel antijen tayini ve gram negatif bakterilerdeki endotoksini saptayan limulus amebocyte lizat (LAL) testinin tanıda önemi ve tüberküloz menenjitli vakalarda adenozin deaminaz (ADA) ve anti tüberküloz IgM ve IgG ve anti herpesvirus (HSV) tip1-2 IgM ve IgG'yi saptamada kullanılan EIA testinin önemini vurgulamayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.MENENJİTLER

Menenjit, beyin ve omurilik zarlarının iltihabi hastalığıdır. Meninks seröz bir zar olup dıştan içe doğru duramater, araknoid ve piamater katlarından oluşur. Piamater ile araknoid arasında beyin omurilik sıvısı (BOS) bulunur. Menenjit bir piaaraknoidittir, ancak meninks ile beyin parankimi arasındaki çok sıkı komşuluk nedeniyle her zaman saf bir menenjit söz konusu değildir. Menenjite beyin dokusunun iltihabi cevabı da eklenebilir ve bu durumda hastalık meningoensefalit adını alır (27, 28, 33, 34, 53).

2.1.1. Etiyoloji

Bakteriler, viruslar, funguslar ve parazitler içinde yer alan çeşitli mikroorganizmalar menenjite neden olabilirler. Ayrıca enfeksiyöz nedenler dışında meninklerde inflamasyon yapabilen enfeksiyöz olmayan patolojik nedenler de özellikle ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır (26).

Menenjitlerin etiyolojik dağılımı yaş, genetik yapı, coğrafi farklılıklar, mevsim, popülasyonun belirli etkenlere karşı duyarlı olup olmaması, lokal endemite, sosyo ekonomik koşullar, gibi risk faktörlerine bağlı olarak önemli değişimler gösterir (33).

Viral menenjitlerde ortaya konulan patojenlerin %80'ini enterovirusların oluşturduğu ve bunların %90'ından fazlasında *B grubu Coxakie viruslar ile Echo virusların* yer aldığı bilinmektedir. *Poliovirus grup A, Lenfositik koriomeningititis virusu ve Herpes virusların* da menenjit nedeni oldukları gösterilmiştir. *Kabakulak virusu* ise nisbeten sık izole edilir ve bunların 1/3'ünde tükürük bezi bulguları yoktur (33, 53).

Tablo I. Akut menenjit yapan başlıca etkenler (33):

A-İrini (pürülan)

Bakteriler

Haemophilus influenzae
Neisseria meningitidis
Streptococcus pneumoniae
Listeria monocytogenes
Streptococcus agalactiae
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Enterococcus faecalis
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Pseudomonas aeruginosa
Salmonella spp.

B-İrinsiz (aseptik)

Virüsler

Polio dışı enterovirüsler (Echovirüsler ve Coxsackie virüsler)
Kabakulak virüsü
Arbovirüsler (St.Louis, Doğu at, Batı at, Venezuela at ensefaliti virüsleri)
Herpes virüsler
Lenfositik korio menenjit virus
İnsan İmmün yetmezlik virusu (HIV virusu)
Adenovirus
Poliovirus

Spiroketler

Treponema pallidum (sifiliz)
Borrelia burgdorferi (Lyme hastalığı)
Leptospira spp.

Protozoa ve helmintler

Naegleria fowleri
Strongyloides stercoralis

Tablo-II Subakut ve kronik menenjit yapan başlıca etkenler.

A-İrinli (pürülan)

Funguslar

Cryptococcus neoformans (torulosis)

Coccidioides immitis

Candida albicans

Histoplasma capsulatum

Blastomyces dermatididis

B-İrinsiz (aseptik)

Bakteriler

Mycobacterium tuberculosis

Treponema pallidum

Brusella spp.

SSS enfeksiyonları dışında meninks irritasyonu yapan nedenler de vardır.

Bunlar:

- 1-Kimyasal madde zehirlenmeleri (Kurşun, karbon monoksit v b.).
- 2-Metabolik nedenler (Üremi, hiperglisemi, hepatik koma v b.).
- 3-Serum hastalığı ve bazı aşı reaksiyonları (Kuduz, difteri, boğmaca, tetanus aşılı gibi) sonucu oluşurlar.
- 4-Beyin abse, tümör ve hematomları.
- 5-Beyin trombüs ve embolileri.
- 6-Subaraknoid ve subdural hemorajiler.
- 7-Akut enfeksiyon hastalıklarının seyrinde görülen menenjitler.
- 8-Beyine yakın ekstraserebral inflamasyonlar.
- 9-Lomber ve sisternal ponksiyon sonrası.
- 10-İntatekal ilaç uygulamaları.
- 11-Kafa travması.
- 12-Güneş çarpması.

Antibiyotikler 50 yıldır kullanımında olmalarına rağmen bakteriyel menenjitler hâla önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde bakteriyel menenjit nedeniyle ölüm, neonatal dönem haricinde etkin antimikrobiyal kemoterapinin uygulamaya girmesinden bu yana düşük orandadır. Ancak bakteriyel menenjitlerin neden olduğu nörolojik sekeller hala oldukça yüksektir (22, 39, 41). Bakteriyel menenjitlerde genel olarak %25 oranında olan fatalite *S.pneumoniae* ve gram negatif basil menenjitlerinde %36'ya kadar çıkabilmektedir (34, 40, 43).

1990 da Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tarafından yayınlanan 1986 yılında yapılan bir çalışmanın sonucuna göre çocukluk yaş grubunda *H.influenzae* (%45) en sık saptanan patojen olarak belirlenmiştir. Bunu *S.pneumoniae* (%18) ve *N.meningitidis* (%14) izlemekteydi (41).

Belirli patojenlerle enfeksiyon insidans hızı yaşla ilişkili olarak değişmektedir. Yenidoğanlarda (<1ay) *S.agalactia* (grup B streptokok) predominant ajandır, *E.coli*, *Klebsiella spp*, *Enterococcus spp* ve *L.monositogenes* bunu izlemektedir (Tablo-III). Bu mikroorganizmalar esas itibarıyla doğum sırasında anneden yenidoğana geçerler. 3 aylıktan sonraki diğer etkenler *N.meningitidis*, *H.influenzae* ve *S.pneumoniae*'dir. 1ay-4yaş arası *H.influenzae* en sık görülen patojendir. Çocuklarda bakteriyel menenjitlerin %90'ından fazlası 3ay 10yaş arasında görülür. *N.meningitis* daha büyük çocuklarda ve genç erişkinlerde (5-29yaş) görülür. 18-50 yaş arasında etkenler *S.pneumoniae* ve *N.meningitidis*'tir. 50 yaş üstünde *S.pneumoniae*, *N.meningitidis*, *L.monositogenes* ve gram negatif aerobik basiller ön plana çıkar (Tablo-III) (26). Vaka-ölüm hızları bakteri tipi ve yaşa göre değişir. Ölüm hızı *S.pneumoniae* için %19, *N.meningitidis* için %13 ve *H.influenzae* için %3 olarak bildirilmiştir. Ancak *S.pneumoniae* menenjiti 5 yaşın altındaki çocuklarda 60 yaş civarındaki erişkinlerden daha azdır. *S.pneumoniae*'ya bağlı ölüm 5 yaşın altında %3 iken 60 yaşın üstünde %31 bulunmuştur (40). Başka bir çalışmada yetişkinlerde görülen *S.pneumoniae* menenjitinde ise fatalite %20-30 oranında bildirilmiştir (39). Bazı ülkelerde iki aylık bebeklerde *H.influenzae* tip B'ye karşı rutin olarak uygulanan

aşilar sayesinde *H.influenzae tip B* enfeksiyonu ve menenjitinin %90'a varan oranlarda azalması sağlanmıştır (40).

Tablo III. Menenjitli hastalarda yaş ve predispozan faktörlere göre en sık görülen patojenler (33).

Yaş ve diğer predispozan faktörler	Sık görülen bakteriyel patojen
0-4 hafta	<i>S.agalactia, E.coli, L.monositogenes, K.pneumoniae, Enterococcus spp. Salmonella spp.</i>
4-12 hafta	<i>S.agalactia, E.coli, L.monositogenes, H.influenzae, S.pneumoniae, N.meningitidis</i>
3 ay-18 yaş	<i>H.influenzae, N.meningitidis, S.pneumoniae</i>
18-50 yaş	<i>S.pneumoniae, N.meningitidis</i>
>50 yaş	<i>S.pneumoniae, N.meningitidis, L.monositogenes aerobik gram negatif basil.</i>
İmmünyetmezlik durumu	<i>S.pneumoniae, N.meningitidis, L.monositogenes, aerobik gram negatif basil (P.aeruginosa'yı içeriyor)</i>
Baziler kafatası kırığı	<i>S.pneumoniae, H.influenzae, grup A beta hemolitik streptokok</i>
Kafa travması: Nörocerrahi sonu	<i>S.aureus, S.epidermidis, aerobik gram negatif basil (P.aeruginosa'ı içeriyor)</i>
Şant enfeksiyonu	<i>S.epidermidis, S.aureus, aerobik gram negatif basil, Propionibacterium acnes</i>

Bakteriyel menenjit geçiren hastalarda nörolojik sekeller gelişebilmektedir (11). Yapılan bir çalışmada bakteriyel menenjit geçirip sağ kalan 185 çocukta %10 oranında nörosensoriyal işitme kaybı geliştiği, *S.pneumoniae* menenjiti geçirenlerde bu oranın %31 olduğu bildirilmektedir (11). Erişkinlerde *S.pneumoniae* menenjiti geçirenlerde %50'den fazla nörolojik sekel gelişmektedir. Avustralya'da *H.influenzae tip B* menenjitli çocuklarda %8.5 nörosensoriyal işitme kaybı, %12.7 öğrenme güçlüğü, %7 motor bozukluk, %7 konuşma gecikmesi, %4.2 hiperaktivite, %2.8 körlük, %2.8 obstrüktif hidrosefali, %2.8 epilepsi nöbetleri şeklinde komplikasyonlar ve %6.3 oranında fatalite geliştiği bildirilmektedir (47, 55).

Gram negatif basil menenjitleri sıklıkla nörocerrahi sonrası meydana gelmektedir. Spontan gram negatif basil menenjiti ise daha çok immunkompromise hastalarda meydana gelir. *E.coli* ve klebsiella enfeksiyonları gram negatif basil menenjitinin yarısını oluştururlar (Tablo-III) (53).

S.aureus bakteriyel menenjitlerin %9'unu oluşturur. Olguların %50'si nörocerrahi sonrası, %20'si endokardit ve geri kalanlar ise sıklıkla diabet, kanser ve alkol alanlardaki bakteriyemiden kaynaklanır (Tablo-III) (53).

Anaerobik bakteriler nadiren menenjit nedenidirler. Genellikle beyin absesinin ventriküler sisteme sızması, önceki nörocerrahi girişimi veya travmadan dolayı meydana gelir. Kronik otitis media veya abdominal enfeksiyonlar da neden olabilir. Bunlarda ana mikroorganizmalar anaerobik streptokoklar, *Fusobacterium necrophorum*, *Bacterium melaninogenicus* ve *Bacterioides fragilis*dir (53).

Çok daha nadir olarak *Brusella spp*, *Francisella tularensis* gibi önemli zoonotik enfeksiyonlar da insanda menenjit etkeni olarak ortaya çıkarlar (53).

2.1.2. Patogenez

Patojen etken, konakçının muhtelif mukoza epitelinde kolonize olduktan sonra intravasküler boşluğa geçer ve orada canlı kalır. Daha sonra da kan-beyin bariyerini geçerek BOS içinde yaşamaya başlar (33, 34, 39).

Konağın plazma hücreleri tarafından salgılanan Immunglobulin A, *S.pneumoniae*, *H. influenzae* ve *N.meningitidis* ile salgılanan proteaz tarafından etkisiz hale getirilir. *N.meningitidis* ve *H.influenzae* nazofaringeal enfeksiyona neden olduklarında silyer epitel hücrelerini hasara uğratar ve silyer aktiviteyi yokederler. Mukus bariyeri ve silyer aktiviteyi geçen meningokoklar ve *H.influenzae* aynı dokuda silyasız epitel hücrelerine bağlanır (Tablo-IV) (1, 39).

Bağlanma ve mukozal invazyondan sonra damar içine giren menenjit etkenlerinin çoğunda mevcut olan polisakkarit yapıdaki kapsül nötrofillerce fagosit edilmeyi önleyerek ve klasik kompleman yoluna bağlı bakterisit etkinliğe karşı direnç sağlayarak kan dolaşımında bakterinin varlığını sürdürmesini kolaylaştırır. Daha sonra meningeal invazyon olur. Menenjit patogenezinde en az anlaşılan aşama bakterinin kan-beyin bariyerini geçmesi ve BOS'a girmesidir. Özellikle *E.coli* menenjitlerinde gösterilen "S" fimbriyası gibi pililerin bu geçişte rolü olduğu ortaya konmuştur (1, 33, 39).

Bakteri BOS'a ulaştıktan sonra yaşama şansı yüksektir. Çünkü BOS'da immunglobulin, kompleman aktivitesi ve komplemanla ilişkili opsonik aktivite yoktur. Menenjitli hastaların ancak yarısında ve düşük düzeyde opsonik aktivite bulunduğundan prognoz kötü etkilenir ve BOS'da çoğalmaya devam eder (1, 15, 39).

Tablo-IV Bakteriyel Nörotropizmin Patogenetik Mekanizması (53).

Nörotropik durum	Konağın savunması	Patojenin stratejisi
Kolonizasyon veya mukozal invazyon	Sekretuar IgA silyer aktivite, mukozal epitel	IgA proteaz sekresyonu Siliostaz Pili adezyonu
İntravasküler yaşama	Kompleman	Polisakkarit kapsülleriyle alternatif kompleman yolunun blokajı
Kan-beyin bariyerinin geçilmesi	Serebral endotel	Pili adezyonu
BOS içinde yaşama	Zayıf opsonik aktivite	Bakteri çoğalması

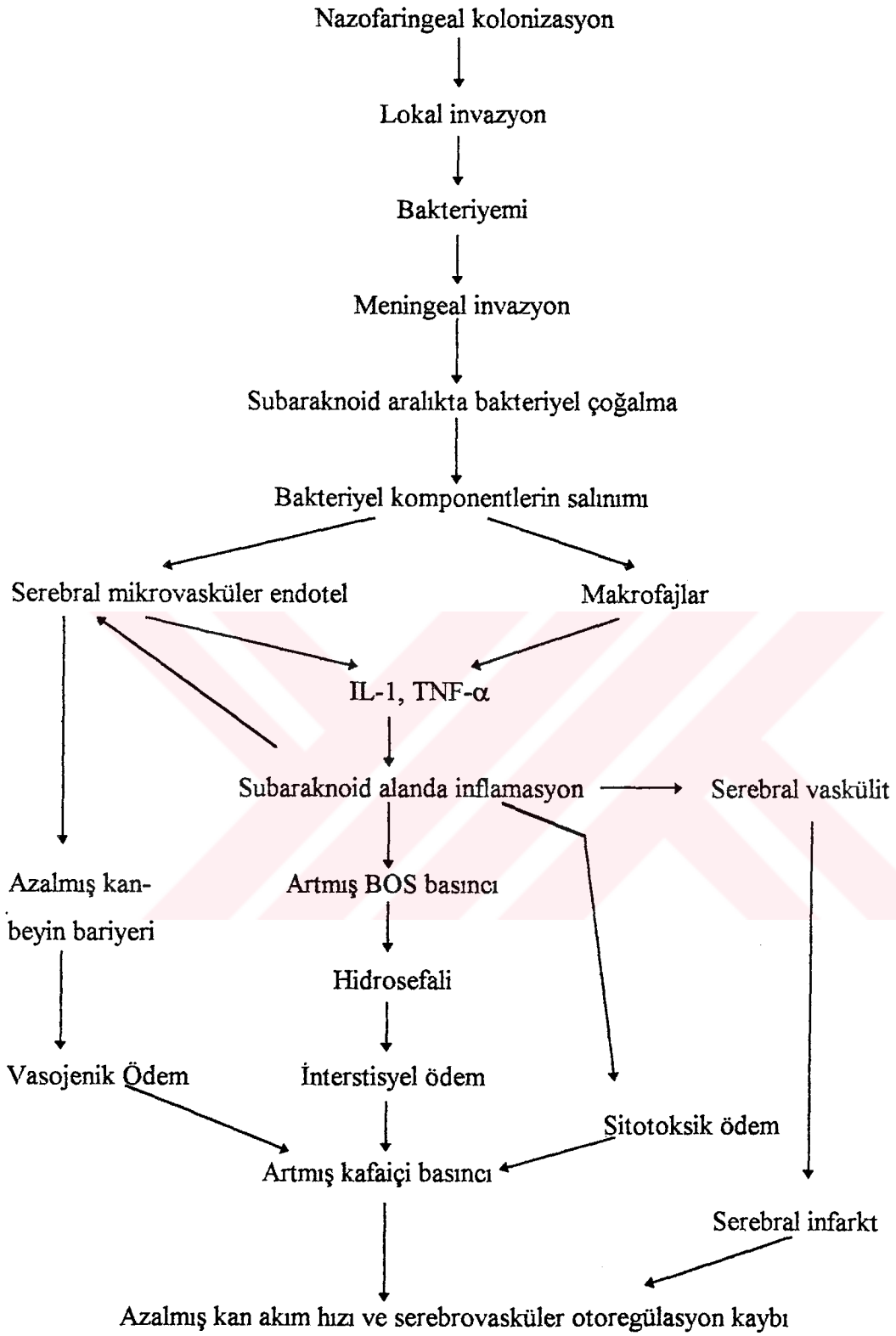
2.1.3. Predispozan Faktörler

Bakterilerin BOS'a en sık geçiş yolu hematojen olmakla birlikte, enfeksiyon, BOS sızmasına imkan veren herhangi bir yerden (Rhinore, otere) veya yakın komşuluk yoluyla (parameningeal enfeksiyonlar) oluşabilir. Meninklere hematojen yayılım için ana bariyerler dolaşımdaki antikor ve komplemanla uyarılmış bakterisidal aktivitedir. İmmunglobulin eksiklikleri özellikle *S.pneumoniae*, *H.influenzae* ve *N.meningitidis* gibi kapsüllü organizmalarla invaziv enfeksiyon için predispozisyona sebep olur. Kompleman eksiklikleri *N.meningitidis* ile sistemik enfeksiyona predispozisyon sağlar. Azalmış dalak fonksiyonu, kompleman komponentlerinin düşük seviyesine bağlı olarak intravasküler organizmanın azalmış klirensi ve antikor formasyonunun azalmasına bağlı olarak kapsüllü organizmalara artmış hassasiyet görülür (15, 53).

Parameningeal yapıların enfeksiyonu subaraknoid aralığa bakterilerin penetrasyonunu sağlar. Primer parameningeal enfeksiyonun varlığı organizmanın göstergesidir. Anaerobik bakteriler, mikroaerofilik streptokoklar kronik sinüzit veya beyin absesinin ventriküler sisteme sızmasında; *S.pneumoniae* veya *S.aureus* akut frontal sinüzitte ; *S.aureus* veya gram negatif basiller, vertebra veya kraniyal osteomyelitte; *S.epidermidis* veya *S.aureus* BOS şantlarında en sık görülen etkenlerdir (53).

BOS fistülü ile komplike menenjitler (konjenital, travmatik veya cerrahi sonrası, spontan) ilişkisiz bakterilerle birlikte. *S.pneumoniae*, kribriform plak ve hava sinuslerinden sızma ile ; *S.aureus* ve fakültatif gram negatif basiller konjenital dermal sinüsler veya spinal kordun meningomyeloseli ile; Enterobakter ve anaerobik barsak florası kolonik neoplazmanın lumbosakral subaraknoid aralığı erode etmesi ile ilişkili olarak komplike menenjitler görülmektedir (53).

Pnömonokok menenjitinin predispoze faktörleri değişiktir. Sıklıkla otitis media sonucu ortaya çıkmaktadır. Mastoidin direkt invazyonu en fazla bakteriyemiye izleyerek meydana gelir (53).



Şekil 1-Menenjitlerin fizyopatolojisi (33)

2.1.4. Fیزیopatoloji

Meningitlin klinik ve laboratuvar bulguları BOS'daki mikroorganizmaya karşı konakçının verdiği cevaba bağlı olarak ortaya çıkar. Çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarla menenjitte beyin omurilik sıvısı inflamasyonu, serebral ödem, intrakraniyal basınç değişiklikleri ve serebral kan akımı değişiklikleri olduğu gösterilmiştir (33, 34).

Bu değişiklikler çeşitli faktörler tarafından oluşturulur: Bunlar:

A-) Bakteriyel virulans faktörleri ve kan-beyin bariyerinin bozulması:

Deneysel enfeksiyonlar, subaraknoid aralıktaki inflamasyonun oluşumunda bakterinin subkapsüler yüzey komponentlerinin (hücre duvarı ve lipopolisakkaritler) ve bakteriyel yüzey komponentlerinin (polisakkarit kapsül ve pili) daha önemli olduklarını ortaya koymuştur. BOS içine pürifiye edilmiş hücre duvarı bileşenlerinin verilmesi canlı organizmanın oluşturduğu inflamasyon ve protein eksüdasyonuna benzer bir reaksiyonuna yol açarken kapsüler polisakkaritin hastalığa yol açmadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde *H.influenzae tip B* lipopolisakkariti inokulasyonu da kan-beyin bariyerinin bozulduğu ve inflamasyon olduğu görülmüştür. Bu bulgular antibiyotik etkisiyle bakterinin parçalanması sonucu açığa çıkan *S.pneumoniae* hücre duvarı ya da lipopolisakkaritin inflamasyona yol açabileceğini göstermektedir (39).

Meningeal inflamasyonun serebral hemisferler ve bazal sisternalara yayılmasıyla yüzeyel pial arterler ve venler tromboza yatkın olurlar. Serebral ödem ve vasküler tromboza bağlı azalmış serebral kan akımı veya respiratuvar yetersizlik glikoz metabolizmasının anaerobik glikolizisi ile sonuçlanır. Böylece beyin ve BOS'da laktat birikimi olur. Bu santral laktik asidoz, ciddi menenjitlerde şuur bozukluğu ve komanın nedeni olabilir (53).

B-) Beyin omurilik sıvısında inflamasyon mediyatörleri:

Pnömonokok hücre duvar içerikleri BOS'da TNF- α ve interlökin-1- β gibi çeşitli inflamatuvar sitokinlerin salınmasını sağlar. Bu sitokinler de beyin omurilik

sıvısında inflamasyonun oluşumuna yol açar. Tavşanlarda meningokok lipopolisakkaritinin intrasisternal olarak verilmesinden 1-3 saat sonra TNF- α , IL-1, IL-6'nın beyin omurilik sıvısına geçerek inflamasyon oluşturduğu saptanmıştır (Şekil-1) (4, 17, 39). *H.influenzae* lipopolisakkaritine karşı inflamatuvar cevabın TNF- α ve IL-1- β 'ya karşı antikorların verilmesiyle azaldığı fakat tamamen engellenemediği ve patogeneizde başka birtakım peptitlerin de söz konusu olabileceği düşünülmüştür. Gerçekten de tavşanlarda yeni tespit edilen makrofaj orjinli makrofaj inflamatuvar protein tip1 ve 2'ye karşı elde edilen antikorların intrasisternal *S.pneumoniae* enjekte edilen tavşanlarda kullanılması sonucunda, inflamatuvar sürecin ve kan-beyin bariyerinin bozulmasını geciktirdiği gösterilmiştir (33, 34, 39).

C-) Lökosit ve endotel hücrelerinin etkileşim mekanizması:

Lökositlerin özellikle de nötrofillerin endotelden BOS'na geçişinin sitokinlerin etkisi ile sağlandığı üzerine pek çok deneysel çalışma vardır. Adezyon endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve nötrofillerin yüzeyinde de karşılığı olan spesifik transmembran glikoproteinler aracılığıyla yönlendirilir (39).

Adezyon oluşumunda farklı adeziv glikoprotein ve sitokinler önemli rol oynar. Özellikle IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi lokal inflamatuvar sitokinlerin aktiviteleri sonucu endotel ve lökositlerde adeziv glikoprotein kompleks dizisinin ortaya çıkması ve bunu takiben lökositlerin diapedezi ile BOS'a geçişi görülmektedir. BOS'a geçen nötrofiller yine lokal olarak üretilen TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinler aracılığıyla uyarılırlar ve toksik oksijen metabolitleri ve diğer inflamatuvar ürünleri salgırlar (Şekil-1). Serebral mikro dolaşımında oluşan bu hasar ve BOS'daki inflamasyon beyin ödemi kolaylaştırmakta hem vazojenik (kan beyin bariyerinin bozulması) hem de interstisyel mekanizma (BOS'un rezorbsiyonunun azalması) ile intrakraniyal basınç artmaktadır. İleri dönemde serebral kan akımının azalması ve serebrovasküler otonöregülasyonun bozulması sonucu nörolojik sekeller oluşur (1, 34, 39, 40).

Kraniyal sinir felçleri baziler eksudanın bu sinirlerin subaraknoid aralığa geçişinde birikiminden medana gelir. Konvülsiyonlar menenjitte, çocuklarda ateş, artmış ADH salınımına bağlı hiponatremi, arterit veya kortikal venöz tromboflebite bağlı serebral infarkt gibi değişik fizyopatolojik olaylardan meydana gelebilir. Hidrosefali muhtemelen koroid plexus nekrozu veya eksudanın araknoid villide obstrüksiyon yapmasından dolayı azalmış BOS rezorbsiyonundan oluşabilir. Serebral disfonksiyonun fokal bulguları olarak hemiparezi, disfazi ve visuel alan defektleri, arteriyel vaskülit veya kortikal tromboflebitten dolayı venöz infarkttan olabilir. Beyin abseleri menenjitin nadir komplikasyonlarından. Sıklıkla bakteriyel menenjit absenin ventriküler sisteme sızmasının komplikasyonu olarak meydana gelir (38, 53).

2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Etkene göre hastalık akut ya da kronik gidiş gösterebilir. Mesela *N.meningitidis* ile oluşan epidemik menenjitte veya viral menenjitte başlangıç birden olup enfeksiyon akut gidişlidir. Tüberküloz basili, brusella, funguslarla oluşan menenjitlerde başlangıç yavaş ve sinsi olup hastalık kronik gidişlidir (27,34).

Hastalarda ateş, başağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, fotofobi, gibi belirtilerle birlikte meninks irritasyon belirtileri vardır. Hemen her hastada buna bağlı olarak süratle kas hipertoni gelişir. Ense kaslarındaki şiddetli spazm, sertlik sonucu hastanın çenesi göğsüne değdirilemez (ense sertliği). Hasta sırt üstü pozisyonda düz olarak yatarken boynunun fleksiyona getirilmesi ile alt ekstremiteler spontan fleksiyon haline geçer (Brudzinsky belirtisi). Hasta yatarken dizi kıvrılmadan bacak düz olarak kaldırılmak istenirse belinde şiddetli ağrı duyar ve diz bükülür (Kernig belirtisi). Seyrek durumda kas hipertoni aşırı gelişebilir ve sırt üstü yatan hastanın başı ekstansiyon halinde, beli havada olup adeta yay gibidir (opistotonüs-tüfek tetiği biçiminde yatış) (Tablo-V) (24, 27, 35, 57).

Hastalarda Babinski gibi patolojik refleksler, konvülsiyonlar ve konfüzyondan komaya kadar değişebilen bilinç bozuklukları gözlenebilir. Bilinç bozukluğu ve fokal nörolojik bulguları olan hastaların prognozu daha kötüdür (58).

Hastada başağrısının şiddetlenmesi, fişkıncı tarzda bulantısız kusmalar, bradikardi, bradipne, epileptiform konvülsiyonlar, respiratuvar aritmiler (Cheyne-Stokes solunumu), kafa içi basıncının artmasının (KİBAS) klinik belirtileri olabilir. Menenjit vakalarında göz dibi muayenesi ihmal edilmemelidir. Papil ödemi kafa içi basıncının arttığını, tüberkül görülmesi tüberküloz menenjitini, koriyoretinit toksoplazmayı işaret edebilir (27, 35, 50).

Akut bakteriyel menenjitte sıklıkla beyin ödemi olabilir. Bulgular şuur bozukluğu, koma, 3.sinir (n.ocukomotorious) felçleri, anormal reflexler, hipertansiyon, deserebre postür, apne ve hiperpne gibi solunum bulgularında değişiklik ve bradikardiyi içerebilir (53).

Menengokoksik menenjiti olan hastaların %50-60'ında genellikle alt ekstremitelerde ve kalçalarda peteşi ve purpura şeklinde döküntüler görülür. Bu döküntüler dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) nedeniyledir. Adrenal bezlerde hemorajik infarkt, renal kortikal nekroz ve fatal seyire neden olabilir, bu tabloya Waterhouse-Friederichsen sendromu adı verilir (27, 57). Döküntüler Echovirus tip 9, Adenovirus tip 7, asplenik hastalarda görülen pnömokoksik menenjitte , menenjitte birlikte stafilokoksik veya pnömokoksik endokarditi olan hastalarda da görülebilir (57). Pseudomonas menenjiti ve sepsisin birlikte olduğu hastalarda ektima gangrenosum bulunabilir (33).

Menengokoksik menenjitte daha seyrek olarak *H.influenzae* menenjitlerinde artralji ve artrit görülebilir. C grubu meningokokların sebep olduğu menenjitte daha sık olmak üzere perikardda da sıvı saptanabilir (33).

Subdural effüzyon özellikle infantlarda *H.influenzae* ve *S.pneumoniae* menenjitlerinde görülür ve enfekte olarak ampiyeme dönüşebilir (57).

İki yaşından küçük bebeklerde menenjitin klinik görüntüsü oldukça değişiktir. Ateş , kusma, irritabilite ve konvülsiyon tabloya hakimdir, fontanel bombedir (57).

Tablo-V Bakteriyel menenjitli hastalarda en sık görülen belirti ve bulgular (33).

Baş ağrısı >%90
Ateş >% 90
Ense sertliği >%80
Bilinç değişikliği > %80
Bulantı >%35
Konvülsiyon >%30
Fokal nörolojik bulgular>%10-20
Papil ödemi<%1
Kernig >%50
Brudzinsky >%50

2.1.6. Komplikasyonlar

2.1.6.1. Nörolojik komplikasyonlar:

Menenjitli olgularda kranial sinir disfonksiyonları meydana gelir. Çocuklarda *S.pneumoniae* menenjitine bağlı sağırılık olur. *H.influenzae* menenjitinde %20 oranında çocukta hastanede yatarken sağırılık görülür ve labirintit oluşabilir ancak hastaneden çıkana kadar bu düzelir. (47, 53).

Uzun vadede ortaya çıkan nörolojik komplikasyonlar en çok çocuklarda görülür. 1973-1977 arasında akut bakteriyel menenjitli 185 infant ve çocukta yapılan çalışmada 2 aylıkta %37 olan nörolojik anormallikler izlemde kalıcı defisit olarak %14'e düşmüştür. Çalışma grubunda sadece %10 oranında kalıcı nörosensoriyal işitme kaybı ve hemiparezi, quadriparezi, mental retardasyon, körlük, ayrıca %5 diğer ana kalıcı nörolojik defisit bulunur. Özellikle n.oculomotorius, n.abducens, n.facialis, n.statoacusticusa ait felçler sonucu pitozis

strabismus, papilla felci, yüz felci, işitme ve denge bozuklukları görülebilir. Kafa sinirlerinin çıktığı pontoserebellar açığı tutan tüberküloz menenjitlerinde bu sinirlere ait belirtiler sıktır. 8. sinirin vasküitle indüklenen enfeksiyonu ve korti organ hücrelerinin nekrozu sağırlıktan sorumlu olabilir. Geç başlangıçlı epilepsi kalıcı serebral disfonksiyonu olanlarda meydana gelir (37, 53).

Konvülsiyonlar fokal veya generalize olabilir. Erken konvülsiyonlar bakteriyel menenjitte %15-20 oranında meydana gelebilir. Daha sonraki günlerde veya geç meydana gelenler kalıcı olabilir (37, 53).

Toplumdan edinilmiş etkenlerle oluşan bakteriyel menenjitte sıklıkla 2-5 gün içinde yeterli antimikrobiyal tedavi ile ateş düşer, nadiren ateş 8-10 güne uzayabilir veya tekrarlayabilir. Bu tür febril gidiş, devam eden baş ağrısı, ense sertliği, şuur bozukluğu ve fokal serebral bulgularla yetersiz antimikrobiyal tedavi veya kortikal ven tromboflebiti veya arteriti, ventrikülit, ventriküler ampiyem, subaraknoid effüzyon veya ampiyem sagital sinüs trombozisinin nörolojik komplikasyonu oluştuğunu gösterir. BOS bulgularının tekrar gram boyama ve kültür ile değerlendirilmesi önemlidir. Yeni fokal serebral bulguların olması CT uygulaması için endikasyondur (53).

2.1.6.2. Nörolojik olmayan komplikasyonlar:

Akut bakteriyel menenjitin erken safhasında yaygın bakteriyemi sonucu menengokoksik menenjitli veya asplenik hastalarda *S.pneumoniae* bakteriyemisinde şok meydana gelebilir (53).

Pnömonokok menenjitin erken tedavisi veya ilk enfeksiyon veya bakteriyemisi esnasında akut bakteriyel endokardit çok sık olmamakla birlikte görülebilir. Endokarditin geliştiği çok vakalarda aort kapağı tutulumu görülebilir. Piyojenik artritin erken safhasını SSS enfeksiyonu komplike edebilir (1 , 53).

Meningokok menenjitli hastaların %10'unda antimikrobiyal tedavi başladıktan 4-10 gün sonra allerjik reaksiyonlar meydana gelebilir. Ateş, artrit ve perikardit ana bulgulardır fakat nadiren plörit ve papulobüllöz deri lezyonları çıkabilir. Sinovyal ve perikardiyal sıvılar serösanginöz ve sterildir (53).

2.1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı:

a) Rutin laboratuvar bulguları:

Periferik kan sayımı etiyolojiye uyan farklılıklar gösterir. Akut bakteriyel menenjitlerde lökositöz bulunur ve lökosit formülünde nötrofillerin oranı artmıştır. Akut viral menenjitlerde lökosit sayısı normaldir veya lökopeni saptanabilir veya lökosit formülünde lenfomonositoz görülür. Kronik menenjitlerde hafif lökopeniden hafif lökositöze kadar değişebilen sayıda lökosit bulunur. Lökosit formülü normaldir veya lenfosit oranında artış vardır. Kan sedimentasyon hızı tüm menenjit türlerinde orta derecede artmıştır (33, 34, 53).

b) Beyin omurilik sıvısı bulguları:

Menenjitlerde tanıya götüren ve ayırıcı tanıyı sağlayan işlem mutaden lomber ponksiyon yapılarak elde edilen BOS'nun incelenmesidir. Erişkinde lomber ponksiyon L3-L4 veya L4-L5 arasındaki intervertebral aralıktan, göz dibi incelendikten sonra yapılır. Ancak BOS bazı durumlarda farklı yerlerden de elde edilebilir. BOS'nda öncelikle basınç ölçülür görünümü ve rengi incelenir, hücre sayısına ve cinsine, glikoz, klorür ve protein miktarlarına bakılır. Beyin omurilik sıvısından yayma preparat yapılarak gram , metilen mavisi ve giemsa ile boyanır (33).

Tablo-VI Menenjitlerde BOS bulguları (7, 33).

BOS	Basınç mmH ₂ O	Görünüm ve renk	Hücre mm ³ ve tipi	Protein mg/dl	Klorid	Glikoz mg/dl
Normal	150	Berrak	<5-10 lenfosit	15-45	Normal	Kan şekerinin ¹ / ₂ veya ² / ₃ 'ü kadar
Bakteriyel	Artmış	Bulanık	>500 PNL*	Artar	Normal	Azalır
Tüberküloz	Artmış	Berrak, opelasan, ksantokromik	200-500 Lenfosit	Artar	Azalır	Azalır
Fungal	Artmış	Değişik	200-500 Lenfosit	Artar	Normal	Azalır
Viral	Artmış	Berrak	<200 Lenfosit	Normal veya az artar	Normal	Normal

*PNL: Polimorf nüveli lökosit

2.1.7.1. Bakteriyel menenjitte Tanı:

Yaklaşık tüm vakalarda , açılış basıncı ortalama 600mmH₂O'dur (BOS basıncının arttığı durumlar, serebral ödem , intrakraniyal süpüratif fokus veya kominikan hidrosefaliyi gösterir). Lökosit sayısı tedavi edilmemiş bakteriyel menenjitlerde yükselmiştir, ortalama 1000/mm³ (1000'den küçük 10000'den büyük olabilir). Genellikle nötrofiller baskındır, bununla birlikte akut menenjitlerde başlangıçta yaklaşık %10 hastada lenfosit hakimiyeti olabilir. Lökosit sayısı düşük olan hastalarda yüksek olanlara göre prognoz daha kötüdür (Tablo-VI) (33, 34, 53).

BOS pleositozunun olmaması %4'e kadar sıklıkla prematüre neonatlar (vakaların %15'i) ve 4 haftadan küçük infantlarda bakteriyel menenjitini düşündürmektedir. Bu nedenle lökosit sayısı normal olsa da gram boyası ve kültür tüm alınan BOS'lardan yapılmalıdır. Azalmış BOS glikoz seviyesi yaklaşık %60 hastada 40mg/dl'nin altındadır ve BOS/serum glikoz oranı %70 hastada 0,31'in altındadır (33).

BOS proteini, kan-beyin bariyerinin bozulması nedeniyle yaklaşık tüm hastalarda artmıştır. Ancak menenjitin başlangıcında bazı neonatal menenjit vakalarında ve ciddi immunokompromise hastalarda, normal lökosit sayısı ve protein bulunabilir. BOS protein konsantrasyonu 220mg/dl'den fazladır, BOS lökositleri 2000/mm³'den fazladır, nötrofil bakteriyel menenjitini gösterir (Tablo-VI) (18, 33, 34).

Kimyasal ve enzimatik değişiklikler birçok akut bakteriyel menenjitli hastaların BOS'ında saptanır. Bu değerler akut bakteriyel menenjitini aseptik menenjitten ayırır. Bu testlerde C-Reaktif protein (CRP), laktat, laktik dehidrogenaz, yağ asitlerinin değişik profilleri ve gaz sıvı kromatografisi ile bulunabilen karbonhidrat metabolitleri ve endotoksin bulunabilir. CRP seviyesi yaklaşık 100 ng/ml'dir. Bazı hastalar yeterli yanıt göstermediklerinden testin değeri sınırlıdır ve enfeksiyon nedeni bakteriyi bulma konusunda bilgi sağlamaz. BOS laktat düzeyi 3,9 mg/L'nin üzerindedir, genellikle bakteriyel menenjitte artış görülür ve aseptik menenjitli hastalarda genellikle seviye düşüktür (12). Nadiren bazı bakteriyel menenjitli hastalarda normal değerler vardır ve düzey, serebral iskemi, serebral ödem ve beyin tümörüne bağlı olarak da yükselebilir (38). Yükselmiş BOS laktat düzeyi genellikle düşük glikoz seviyesi ve nötrofil ile birlikte (33, 34).

BOS gram boyası, bakteriyel menenjitli hastalarda mikroorganizmayı %60-90 oranında teşhis ettirir ve özgüllüğü yaklaşık %100'dür. Aynı şekilde organizmanın gram boyası ile tanınması etkenin konsantrasyonu ile ilişkilidir. Gram boyasının klinik değeri bakteriyel patojene de bağlıdır. Menenjitlerde gram boyası ile mikroorganizma saptama oranı, *S.pneumoniae* %90, *H.influenzae* %86,

N.meningitidis %75, gram negatif basil %50 bulunmuştur. BOS gram boyası ile %50 oranında *L.monositogenes* menenjitli hastada pozitif sonuç alınabilir. Bununla birlikte antimikrobiyal tedavi alan hastalarda organizmayı tespit etme olanağı azalmıştır. Bakteriyel menenjitli hastalarda kan kültürleri de tanıda değerlidir. Bu, *H.influenzae*'da %90, *S.pneumoniae*'de %80, *N.meningitidis*'de %90' dır (33). Bakteriyel menenjitli yenidoğan ve çocuklarda yapılan çalışmalarda ilk olarak pozitif olan kan kültürleri antimikrobiyal tedavi verildikten sonra 24-48 saatte %90 oranında sterildir (12, 18, 33, 34).

Kültür için kan, bifazik hemokültür besiyerine, BOS ve nazofarenks sürüntüsü, Thayer -Martin besiyerine ekilir. Şişe ve plaklar 37 °C'de %10 CO₂'li ortamda inkübe edilir. *H.influenzae* üremesi için X ve V faktörleri gerektirdiğinden ekimler çukulata agara; pnömokok, streptokok ve stafilokoklar için kanlı agara; aerob enterik bakteriler için EMB ve Mc Conkey agara ve anaeroblar için de tioglukolatlı buyyona yapılır (29, 33).

Bakteriyel menenjit teşhisinde erken tanı yöntemleri de geliştirilmiştir. Counter immünelektroforez (CİE) ile menenjit; meningokok (serogrup A, C, Y veya W 135) *H.influenzae tip B*, pneumococcus spp. (83 serotip), grup B streptokok ve *E.coli* K1 ile meydana gelmişse spesifik antijenler bulunabilir. Test çok özgül olsa da duyarlılığı %50-95 arasındadır. Ancak CİE'den daha hızlı ve yararlı testler de bulunmuştur. Bunlar "lateks agglutinasyon,, ve "stafilokokkal coagglutinasyon,, 'dur. Günümüzde kullanılan "lateks agglutinasyon,, kitleri *H.influenzae tip B*, *S.pneumonia*, *N.meningitidis*, *E.coli* K1 ve grup B streptokok tespitine yönelik antikorları içerir. Birçok test kiti grup B meningokokları içermemektedir, zira grup B meningokokal polisakkaritinin sınırlı immunojenitesi mevcuttur. Bakteriyel menenjit düşünülen BOS'lara testlerin uygulanması ile ayırıcı tanı konulabilir (12, 18, 32, 52).

"Limulus polyphemus,, denen at yengeci amebositlerinden hazırlanan lizat gram negatif bakterinin menenjit nedeni olduğu düşünülen vakalarda tanıda değerlidir. Bu test lizatın endotoksinle jelasyon oluşturması esasına dayanır,

endotoksinin varlığında test pozitif olarak değerlendirilir. Doğru yapılan limulus lizat testi ile ml'de 1000 adet gram negatif bakteri olduğunda bile saptanabilir; duyarlılığı %93 ve özgüllüğü %99,4'dür. Ancak bu testle özgül bakteri ayrımı sözkonusu değildir. Bunun yanısıra negatif test sonuçları gram negatif menenjit olasılığını ortadan kaldırmaz (18, 30, 32,).

CT veya MRI menenjitlerde özel durumlarda tanıya yardımcıdır. Hastalığın gidişi sırasında, uzun süreli ateş artmış intrakraniyal basınç, fokal nörolojik bulgular veya konvülsiyonlar, yenidoğanlarda artmış kafa çevresi, kalıcı nörolojik disfonksiyon veya anormal BOS parametreleri veya kültürleri varsa bunlardan biri kullanılabilir. Kraniyal CT veya MRI yenidoğanda tedavi sonunda intrakraniyal komplikasyonların varlığını göstermek için kullanılır (33, 53).

Radyolojik çalışmalar baziler kafa kırığı sonucu BOS kaçağı olan özellikle rekürren menenjitlerde uygundur. CT, paranasal sinuslar veya intrakraniyal basınç, hava sıvı seviyesi veya opasitesini bulmada kullanılır (33). Radyoizotop sisternografi BOS kaçağını göstermek için kullanılır (33).

2.1.7.2. Viral Menenjitte Tanı

Etiyolojik tanı, genellikle klinik ve epidemiyolojik kriterlere dayalıdır. Akut viral menenjitlerde en sık görülen bulgular baş ağrısı, ateş, meningismus ve irritabiledir. Bu bulgular bazı özel bulgularla birlikte olabilir. Bunlar kabakulakta parotit, zosterde herpetiform döküntüler, varisellada tipik multifazik vesikülopüstüler döküntüler, poliomyelitte asimetrik paralizi, diğer enteroviral hastalıklarda döküntü ve gastrointestinal bozukluklar ve mononükleozda yaygın adenopati ile birlikte farengit ve psikozdur. Ancak birçok vakada yardımcı bulgular yoktur (Tablo-VII) (53).

Viral menenjitte hücre sayısı değişken olmakla beraber $1000/ \text{mm}^3$ hücreyi geçmez. Çoğu vakada 200 lökosit/ mm^3 saptanmıştır (Tablo-V). Viral menenjitin klasik bulgusu lenfositlerin baskınlığı olsa da ilk 24-48 saatte polimorfonükleer lökositler baskın olabilir. BOS proteini normaldir ancak 200 mg/dl 'de çıkabilir. Glikoz konsantrasyonu genellikle normaldir en azından 50 mg/dl veya en azından

simultane kan şekerinin %50'sidir (Tablo-VI). Bununla birlikte kabakulak ve lenfositik koriyomenenjit virus enfeksiyonlarında hiperglisemi rapor edilen vakalar da vardır. Menenjit yapan birçok virüs arasında sadece bazı enterovirusların BOS'dan kültürü yapılabilir. *Coxsackie B* virusu izolasyonu yeni doğmuş fare inokulasyonu gerektirir. *Enterovirus* vakalarında orofarinks ve çocukların gaitasında etken aynı anda bulunur, antikor yükselmesi de gösterilebilir. LDH, laktat ve diğer nonspesifik akut faz reaktanları viral menenjiti, diğer nonspesifik bakteriyel menenjitten ayırt etmede yararlı olabilir (33).

Tablo-VII Viral Menenjitte Klinik ve Laboratuvar Bulguları (18).

KLİNİK	LABORATUVAR		VİRAL AJAN
	BOS	Diğer	
Parotit, orşit	Glikoz düşük	Amilaz yüksek	Kabakulak virusu
Yaygındöküntü, gastroenterit, üst solunum sistemi enf	-	-	<i>Enterovirus, EBV</i>
Herpanjina	-	-	<i>Coxsackievirus-A</i>
El, ayak, ağız döküntüsü	-	-	<i>Coxsackievirus-A</i>
Plörezi, orşit	-	-	<i>Coxsackievirus-B</i>
Orşit, grip benzeri sendrom.	>Lenfosit/mm ³ , glikoz düşük	Lökopeni, trombositopeni	<i>Lenfositikcorio menenjitis virus</i>
Herpetiform döküntü	-	-	<i>Varisella zoster virus</i>
Fokal nörolojik bulgularla ensefalit	Eritrosit	-	<i>Herpes simplex virus</i>
Pnömoni, immunité azalması	-	-	<i>Adenovirus</i>
LAP, splenomegali, farenjit, psikoz.	-	Atipik lenfositler	<i>EBV</i>

2.1.7.3. Tüberküloz Menenjitte Tanı

Tüberküloz menenjitte rutin laboratuvar testleri tanıda sınırlı bir değere sahiptir. Hafif anemi ve normal lökosit sayısı gözlenir, sedimentasyon hızı ise genellikle yüksektir. Uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımına bağlı hiponatremi ve hipokloremi görülebilir. PPD %80 vakada pozitifdir, bununla birlikte testin negatif olması tüberkülozu ekarte ettirmez. Akciğer grafisinde erişkinlerde %25-30 oranında yeni veya eski akciğer tüberkülozuna ait bulgular saptanabilir. Balgam incelenmesi değerlidir. Menenjit olgularında diğer organ tüberküloz varlığının gösterilmesi tüberküloz menenjit olasılığını düşündürmelidir.

Tüberküloz menenjitli hastaların BOS incelemesinde, BOS basıncı artar, görünüm renksiz veya ksantokromik olabilir. Hücre sayısında orta derecede artış olur. BOS oda ısısında bekletildiğinde fibrin ağı oluşumu gözlenir (örümcek ağı). BOS'da protein seviyesi artar, genellikle 100-500 mg/dl arasındadır. Glikoz seviyesi düşer, çoğunlukla 40 mg/dl altındadır (Tablo-VI). Genellikle hücre sayısı 500/mm³ altındadır, nadiren 1200 / mm³ üstüne çıkabilir. Hücrelerin çoğunluğunu lenfositler oluşturur. Erken dönemde polimorfonükleer lökositler hakim olabilir, tekrar edilen lomber ponksiyonlarda lenfositlerin arttığı gözlenir. BOS sedimentinde aside dirençli basil (ARB) gösterilmesi erken tanıda çok önemlidir. BOS sedimentinin Ehrlich-Ziehl-Nielsen metodu ile boyalı preparatlarında dARB pozitifliği %10-40 oranında değişir. Ardışık 4 ayrı BOS örneğinin incelenmesi ile dARB pozitifliği oranı %90'a çıkabilmektedir. Bu konuda incelenen BOS miktarı önemlidir ve ortalama 8 ml olmalıdır. Tüberküloz menenjitin kesin tanısı BOS kültüründe tüberküloz basilinin üretilmesi ile konur. Ancak, erken tanıda yardımcı değildir (34, 36, 49) .

Tüberküloz menenjitte indirekt testler; adenosine deaminaz (ADA) ve bromide partiyon testleridir, özgüllük ve duyarlılığı yaklaşık %90'dır. Tüberküloz menenjitin erken tanısında BOS'da ADA aktivitesinin yüksekliğinin gösterilmesi, BOS'da mikobakteriyel antijenlerin gösterilmesi (EIA ile) erken tanıda değerlidir (18, 34). BOS'ta direkt aside rezistan boyama (dARB) duyarlılığının %30 olduğu

göz önüne alınırsa %70'lere varan EIA duyarlılığı tüberküloz menenjit tanısında üstündür (34).

Beyin CT ve MRI tüberküloz oluşumu, hidrosefali, baziller araknoidit ve serebral infarktüsü görüntüleme yardımcı yöntemlerdir (33).

2.1.7.4. Diğer Kronik Menenjitlerde Tanı:

Diğer kronik menenjitlerin etiolojisinin aydınlatılması laboratuvar sonuçlarıyla yakından ilişkilidir. Akciğer grafisindeki anormallikler alta yatan sistemik enfeksiyon, karsinoma veya sarkoidozisi gösterebilir. BOS formülü kesin tanıyı sağlamayabilir. Sınırlı grup menenjitlerde belirli anormallikler karakteristik olabilir. Lomber ponksiyon, kültür ve meningeal inflamasyonu izlemek için periyodik olarak tekrar edilmelidir. Kriptokok menenjiti için 3-5 ml BOS sedimentinden yapılan çini mürekkepi preparatları (özellikle lenfoma veya AIDS olan immünsüprese hastalarda) pozitif olabilir. Diğer kronik menenjiti olan tüm hastalarda BOS'da sitolojik çalışmalar gereklidir. Lenfomatöz menenjit teşhisinde B ve T hücre immünolojik markerleri kullanılarak BOS lenfositlerinin klonal orijini gösterilebilir (5, 33).

Serum ve BOS'dan serolojik çalışmalar koksidiomikozis, kriptokozis ve sifilizli hastaları değerlendirmede özellikle önemlidir. Brusella ve toksoplazmaya karşı serum antikorlarının tespiti ve titrenin yükseliyor olması bu enfeksiyonları gösterebilir. Histoplazma menenjitli hastalarda %60 oranında serum antikor pozitifliği bulunmuştur. Santral sinir sistemi histoplazmozisi olan birçok hastanın BOS'unda histoplazma kompleman fiksasyon antikorları bulunmuştur, fakat spesifik değildir (33). *Sporotrix schenckii* için antikorlar EIA'ile saptanabilir. İdrar, serum veya BOS'daki *histoplasma capsulatum* için antikorlar radyoimmünoassay ile bulunur (18, 33, 53).

BOS'un bakteri, aside dirençli basil ve mantar için en az 3 defa kültürü yapılmalı ve değişik sayıda örnekler toplanıp, menenjitin serolojik testlere rağmen nedeni hala bilinmiyorsa kültürü yapılmalıdır (12, 18).

BOS'da mantarların az miktarda bulunması ve bazı mikroorganizmaların kültür zorluğu bazı mantar enfeksiyonlarının teşhisini geciktirebilir. Böyle durumlarda Sabraud agara ekim yapılmalı. Bulgu *Sporotrix schenckii*'deki gibi organizmanın tek bir kolonisi olabilir ve hiçbir zaman kontaminasyon olarak düşünülmemelidir. Mantar kültürleri en azından 4-6 hafta gözlenmelidir, çünkü güç ürediklerinden uzun süre gerektirmektedir. Enfeksiyonun ektranöral klinik bulguları olmasa da idrar, balgam ve kan kültürleri mantar ve mikobakteri için rutin olarak yapılmalıdır. *Actinomyces* suşları ve *Brucella abortus* için özel kültür teknikleri kullanılmalıdır (53).

Fizik muayenede anormal bulguları olanlarda özel dokulardan biyopsi alınabilir. Deri, lenf nodu ve karaciğer biyopsileri bazen kazeifiye olan granülomları gösterebilir. Kazeifikasyon nekrozu tüberküloz, histoplazmosis ve koksidiomikozu gösterebilir, fokal nekroz brusellada bulunabilir. Tüm biyopsi örneklerinin bakteri, mantar ve mikobakteri için kültürü yapılmalıdır. Kemik iliği kültürü tüberküloz ve histoplazmoz'da kullanışlıdır (33, 53).

2.1.8. TEDAVİ

Gram boyası veya bakteriyel antijen testleriyle menenjitin spesifik etiyolojik ajanı tespit edilemez ise hastanın yaşı ve altta yatan hastalığa göre inisiyal tedaviye başlanmalıdır.

Tablo-VIII Pürülan menenjit etkenlerinin yaşlara göre dağılımı ve ampirik tedavi (33).

Yaş	Etken	Tercih edilen tedavi	Alternatif tedavi
0-4 hafta	<i>E.coli</i> , Grup B streptokok, Enterokok <i>L.monositogenes</i>	Ampisilin + Aminoglikozid	Ampisilin + Sefotaxim
4-12 hafta	<i>E.coli</i> Grup B Streptokok <i>L.monositogenes</i> <i>H.influenzae</i> <i>S.pneumoniae</i>	Ampisilin + Sefotaxim veya Seftriaxon	Ampisilin + Aminoglikozid
3ay-17 yaş	<i>H.influenzae</i> <i>S.pneumoniae</i> <i>N.meningitidis</i>	Sefotaxim veya Seftriaxon	Ampisilin + Kloramfenikol
18-50 yaş	<i>S.pneumoniae</i> <i>N.meningitidis</i>	Sefotaxim veya Seftriaxon	Vankomisin
>50 yaş	<i>S.pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> Gram negatif aerobasiller <i>L. monositogenes</i>	Ampisilin + Sefotaxim veya Seftriaxon	TMP-SMZ + Sefotaxim veya Seftriaxon

N.meningitidis enfeksiyonlarında penisilin G veya ampisilin kullanılmaktadır. Ancak, son yıllarda birkaç bölgede menengokoklarda penisilin bağlayan protein 2 ve 3 (PBP 2 ve 3) affinitesinde azalma ortaya çıkmasıyla penisiline rölatif dirençli (MIC 0.1-0.7 µg/ml) meningokok suşları tanımlanmıştır (39, 57). Penisiline rölatif dirençli suşlar klinikte standart penisilin tedavisinden yarar görmektedir. Ancak, nadir de olsa bazı meningokok suşları penisiline mutlak dirençlidir (MIC> 250 µg/ml) ve bu durumda 3. jenerasyon bir sefalosporin veya vankomisin kullanılmalıdır. Bugüne kadar ülkemizde penisiline dirençli meningokok gösterilmemiştir. Meningokoksik menenjit tedavisinde daha kısa süreli tedavi rejimleri denenmekte ise de genellikle 7 gün olarak tavsiye edilmektedir (16, 19, 46).

S.pneumoniae menenjitinin tedavisinde penisilin G veya ampisilin halen ilk seçilecek ilaçtır. Ancak, son yıllarda birçok merkezde penisiline hatta sefalosporinlere dirençli pnömokok suşlarının ortaya çıkması pnömokoksik menenjitte penisilin tedavisi uygulaması yanısıra antibiyotik hassasiyet testinin mutlaka yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Standart parenteral dozlarda penisilin tedavisi ile BOS penisilin konsantrasyonunun yaklaşık pik değerinin 1 µg/ml olması nedeniyle relatif dirençli pnömokok suşları izole edildiğinde veya şüphelenildiğinde sefotaksim, seftriakson, seftizoksim gibi 3. jenerasyon sefalosporinler yüksek dirençli suşlar izole edildiğinde ise vankomisin verilmesi tavsiye edilmektedir (40, 46, 56). Eğer sefotaksim veya seftriakson duyarlılığı MIC> 0.5 µg/ml ise klinik başarısızlık şansı artacağından vankomisin veya vankomisinle birlikte seftriakson veya rifampisin kullanıldığında sinerjistik etki ile daha iyi sonuç alınacağı bildirilmektedir. Pnömokoksik menenjitin tedavi süresi 10-14 gün olarak tavsiye edilmektedir (33, 44).

H.influenzae tip B suşlarında %32'ye varan beta laktamaz üretimi nedeniyle ampisilin ve kloramfenikole karşı dünyanın değişik bölgelerinde yüksek oranlara varan direnç ile karşılaşmaktadır. 3. jenerasyon sefalosporinler ve fluorokinolonlara karşı henüz in vitro *H.influenzae* direnci tespit edilmemiştir.

Gram negatif enterik basillerle oluşan menenjit tedavisinde sefotaksim veya seftriakson en çok tercih edilen antibiyotiklerdir. Tedavi 3 hafta sürdürülmelidir. *P.aeruginosa* menenjitinde ise seftazidim en iyi ajandır ve bir aminoglikozit ilavesi ile başarı oranı artmaktadır (Tablo-VIII) (33, 46).

3. jenerasyon sefalosporinlerin geniş antimikrobiyal spektrumuna rağmen yaşlılar, yeni doğanlar, maligniteli transplant alıcısı, diabetik ve alkolik hastalarda muhtemel etiyolojik ajan olan *L.monositogenes*'e karşı etkili değildir. Böyle durumlarda tedavi penisilin G veya ampisilinden oluşmalı ve in vitro sinerjistik etkisi nedeniyle bir aminoglikozit ilave edilmelidir (20). Penisiline alerjik hastalarda TMP-SMZ alternatif ajan olarak seçilmelidir. Tedavi süresi 3 hafta olarak tavsiye edilmelidir (23, 33, 46).

Genellikle nöroşirürjikal işlemler veya travmayı takiben karşılaşılan *S.aureus* ile oluşan menenjitli hastalar nafsilin veya oksasilin ile tedavi edilmelidir. Antistafilokokal penisilinlerin ticari preparatlarının ülkemizde bulunmaması nedeniyle metisilin duyarlı stafilokok enfeksiyonlarında duyarlılık durumları dikkate alınarak BOS'a geçebilen 2. jenerasyon sefalosporinlerden sefüroksim, 3. jenerasyon sefalosporinlerden sefotaksim, seftriakson, seftazidim; karbapenemlerden imipenem, meropenem; kinolonlardan pefloksasin; TMP-SMZ veya rifampisinden herhangi biri alternatif olarak seçilebilir. Beta laktamaz inhibitörlerinin BOS'a geçişi konusunda yeterli deneyim olmadığı için bu ilaçlar tavsiye edilmemektedir. Vankomisin penisiline alerjik hastalar veya metisilin dirençli suşlar için rezerv olarak saklanmalıdır. BOS "şant" enfeksiyonu gelişen hastalarda en yaygın etken koagülaz negatif stafilokoklardır ve bu nozokomiyal suşların 1/3'ü metisiline dirençli olduğu için vankomisin ile tedavi edilmelidir. Tedaviye cevap vermeyen durumlarda rifampisin ilavesi düşünülmelidir (Tablo-VIII) (19, 32). Tedavinin ilk 24-48 saatinde yeterli iyileşme göstermeyen hastalarda

lomber ponksiyon ile BOS incelenmesi tamamlanmalı BOS kan ve diğer bölgelerden alınmış kültürler değerlendirilmeli ve üreme varsa antibiyotik hassasiyet testleri sonucuna göre uygun antibiyotik seçilmelidir (33).

Gram negatif etkenlerle oluşmuş nozokomiyal enfeksiyonlarda intratekal aminoglikozid verilebilir. Arasına gram negatif basillerle oluşan refrakter menenjitlerde de intratekal aminoglikozid düşünülebilir. Enterokokal menenjitlerde i.v. penisilin ve gentamisine yeterli cevap olmazsa intratekal gentamisin önerilebilir. Metisilin rezistan *S.aureus* veya koagülaz negatif stafilokoklara bağlı menenjit tedavisinde i.v. vankomisine yeterli yanıt alınmazsa intratekal vankomisin verilebilir, doz erişkinler için 20mg/gün olarak belirtilmiştir (33).

2.1.8.1. Yardımcı Tedavi

Bakteri subaraknoid aralığa girdiği zaman yoğun bir inflamatuvar cevap gelişir. Bu cevap organizmanın hızlı lizisi ve bakteriyel virülans faktörlerinin subaraknoid aralığa geçmesine neden olan antibiyotik tedavisi ile şiddetlenebilir (29, 30). Bakteriyel menenjitin fatalite ve morbiditesini iltihabi cevap etkilemektedir. Anti inflamatuvar ilaç kullanılması bu cevabı engellemeye çalışır. Deksametazon alan hastalarda BOS TNF- α ve IL-1- β konsantrasyonları bariz olarak düşük bulunmuştur (20, 22, 39).

Anti inflamatuvar ajan olan kortikosteroidlerden deksametazon ile birçok klinik çalışma yapılmıştır. Halen bakteriyel menenjitli bütün hastalarda rutin deksametazon kullanılması ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Bugün için sadece *H.influenzae tip B* menenjitli bebek ve çocuklarda yardımcı deksametazon tedavisi kullanılması tavsiye edilmektedir. Deksametazon tedavisinin inflamasyonu azalttığı, BOS parametrelerini (glikoz, protein ve laktat) daha hızlı normalleştirdiği, beyin ödemi ve artmış BOS basıncını azaltmada etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca hastalarda ateş daha kısa sürede normal değerlere inmiş, nörolojik sekeller ve bilateral işitme kaybı anlamlı ölçüde azalmıştır. Ancak fatalite üzerinde etkisi bulunmamıştır (6, 22, 39, 44, 45).

Pnömonokokalik menenjitte deksametazon kullanılmasıyla nörolojik veya odyolojik sekellerde azalma tespit edilmesine rağmen penisilin ve sefalosporin dirençli pnömonokoklarla oluşan menenjitlerde deksametazonun yararı henüz ortaya konmamıştır (44, 45). Deksametazonun veriliş zamanı çok önemlidir, antibiyotik tedavisi ile birlikte veya 10 dakika önce uygulama subaraknoid aralıkdaki inflamatuvar cevabı azaltmak için en uygun bulunmuştur (44).

2.1.8.2. Diğer anti inflamatuvar ajanlar

Metilprednizolon

İndometazin

Pentoksifilin (fosfodiesteraz inhibitörü)

IB4 (Beta-2 integrine karşı monoklonal antikor)

IL-1, TNF- α ve diğer adeziv glikoproteinlere karşı monoklonal antikorlar

Sitokin inhibitörleri (TNF- α bağlayan protein ve IL-1 reseptör antagonistleri)

Toksik oksijen serbest radikal inhibitörleri

Bu ajanlardan metil prednizolon ve indometasinin deneysel olarak hayvan modellerinde beyin ödemi azalttığı ancak artmış BOS basıncı ve laktat konsantrasyonunu etkilemediği gösterilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda pentoksifilin endotoksinin uyardığı mononükleer hücrelerden TNF- α üretimini; sitokinle aktive olmuş nötrofillerin endotele bağlanmasını; nötrofil süper oksit oluşumu ve granül salınımını azaltan kuvvetli anti inflamatuvar ajan olduğu gösterilmiştir. IB4 ve diğer monoklonal antikorlar da deneysel olarak inflamasyonu ve beyin ödemi azaltmada etkin bulunmuş ancak birbirini tutmayan etkiler ve potansiyel toksisiteleri nedeniyle henüz insanlarda kullanılma aşamasına gelmemiştir (39, 40).

2.1.8.3. Tüberküloz Menenjitte Tedavi

Erişkin ve çocuklarda izoniazid (300 mg/gün veya 10-20 mg /kg/gün p.o) ve rifampisin (900 mg/gün veya 10 mg/kg/gün p.o) ve pirazinamid (2 g/gün veya 15-30 mg/kg/gün p.o) tedavi şeması olarak seçilebilir. Bu kombinasyona streptomisin 1 g/gün veya 15 mg/kg/gün i.m. eklenebilir. İlk üç ilaç BOS'a iyi geçiş yaparlar. Streptomisin kalıcı işitme kaybına yol açabileceği için odyometrik kontroller ihmal edilmemeli, nefrotoksitesi nedeniyle renal yetmezlikte dikkatle kullanılmalıdır. Total streptomisin dozu 60 gramı geçmemelidir. Rifampisin izoniazid, ve daha seyrek olarak pirazinamid hepatotoksite yapabilirler. İzoniazid ayrıca seyrek olarak nörotoksite nedeni olabilir. Periferal nöropatiler 10 mg/gün pridoksin verilmesiyle önlenir. İki aylık uygulamadan sonra pirazinamid ve streptomisin tedaviden çıkarılır ve tedavi on ay daha izoniazid, rifampisin ile sürdürülür. Tedavinin olumlu sonuçları 2-4 haftada farkedilebilmelidir. Direnç veya etkiler nedeni ile sekonder grup antitüberküloz ilaçlardan (amikasin, kanamisin, etionamid, siprofloksasin) seçim yapılabilir (8, 26, 34).

Intrakraniyal basıncın arttığı (evre 2 ve 3) hastalarda tedaviye 4-6 hafta süre ile prednizolon (2mg/kg/gün veya ekivalan deksametazon) eklenmesi uygundur. Steroidler antitüberküloz ilaçların BOS'a geçişini azaltmazlar (25, 36).

2.1.8.4. Viral Menenjitte Tedavi

Viral menenjitlerin pek çoğunda etkili bir tedavi yoktur. İlk yapılacak asemptomatik tedavidir. Adenin arabinosid ve asiklovirin etkinliği *herpes simplex* ve *varisella zoster* ensefalitlerinde tedavide kanıtlanmıştır. *Herpes simplex* ensefalitinde 30mg/kg/gün asiklovir dozu üçe bölünerek kullanılır. Asiklovirin uygun kullanımı ile %70 olan fatalite %20-30'lara düşebilmektedir (33).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 1994- Haziran 1997 tarihleri arasında kliniğimizde menenjit ön tanısı ile yatan 91 hastada yapılmıştır. Hastaların yaşı, cinsi, öyküsü, fizik muayenesi, hemogram, biyokimyasal tetkik, BOS incelemeleri, tedavileri hazırlanan formlara işlenerek takip edildi.

Fundus muayenesi normal olarak değerlendirilen her hastaya lomber ponksiyon yapıldı. BOS öncelikle; görünüm, renk, hücre sayısı ve cinsi yönünden incelendi. BOS kanlı agar, çukulata agar, tioglikolatlı besiyerine ekilerek kültürü yapıldı. Tüberküloz düşünülen şüpheli olgularda BACTEC yöntemi ile kültür yapıldı. BOS santrifüj edildi, sediminden 4 tane yayma preparat hazırlandı. Bunlar metilen mavisi, gram boyası, giemsa boyası ve Ehrlich-Ziehl-Nielsen yöntemiyle boyanarak bakteri ve hücre cinsi bakıldı.

BOS biyokimyası değerlendirildi. BOS'dan bakteriyel antijen, anti-tüberküloz IgM ve G, anti HSV tip 1-2 IgM ve IgG , limulus amebocyte lizat (LAL) testi yapıldı.

Özellikle tüberküloz menenjit düşünülen hastalarda PPD testi değerlendirildi.

Bakteriyel antijen testinde lateks agglutinasyon yöntemi kullanıldı. Bu yöntemle *H.influenzae B*, *S.pneumoniae* 83 serotip, *N.meningitis grup A, B, C* *E.coli* K1 antijenleri bakıldı. Lateks agglutinasyon testi için kullanılan lateks agglutinasyon miyarları bakteriyel antijene karşı antikorlarla kaplı polystren lateks partikülleri içerirler. Bu partiküller homolog antijen varlığından kuvvetle aglutine olmaktadır. Bu çalışmada Slidex Reagenti kullanıldı.

EIA yöntemi kullanılarak tüberküloz tanısı için IgM ve IgG ve herpes virus için tip 1 ve tip 2 IgM ve IgG antikorları BOS'da araştırıldı.

Limulus amebocyte lizat testinde optimal şartlar altında limulus polyphemus amebocytelerinden elde edilen lizat, gram negatif bakteri hücre duvarında bulunan çok az miktardaki lipopolisakkarit ile karşılaştırıldığında bir saat içinde pıhtılaşır. Bu reaksiyonda bakteriyel lipopolisakkaritin aktif komponentinin lipit A segmenti

olduğu görülür. Lipit A'nın en az 0.1 ng'lik konsantrasyonu amebocyte lizati pıhtılaştırmaya yeterlidir.

Menenjit n tanısı olan gram boyama, kültür, bakteriyel antijen, hücre sayısı ve biyokimyasal tetkikleri yapılan hastalardan 2cc BOS rneđi ayrıldı. alışılana dek -40 ° C deep freezde saklanan bu BOS'lardan limulus lizat testi (E-toxate) yapıldı (Sigma Technical Bulletin No:210).

E-toxate içinde standart stok solüsyon ve saf su viyalleri mevcuttu. Standart stokdan çalışma solüsyonu hazırlandı. rnek pH'sı 6-8 olarak belirlendi.

Endotoksin standart dilüsyonları yapıldı. Bu dilüsyonlardan 0.1 ml alınarak E-toxate working solüsyonu 0.1 ml si ile karıştırıldı, sadece inhibitör testi için 0.1 ml saf su 0.01 ml'lik 4 EU/ml lik standart solüsyon kullanıldı. Örnekteki endotoksin inhibitör, negatif kontrol ve standart solüsyonları hazırlandı. Her rnek 1 saatlik 37 °C da inkübasyona tabi tutuldu. Her tüpün üzeri kontamine olmasın diye kapatıldı. Bir saat sonra tüpler çıkarıldı ve 180 derece ters çevrilerek jel oluşumuna bakıldı. 2 vakada sert jel oluşmuştu ve pozitif kabul edildi. Kalan 56 vakada sadece viskosite artışı olmuştu ve negatif olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Ocak 1994-Haziran 1997 tarihleri arasında kliniğimizde menenjit ön tanısı ile yatan 91 hastanın oluşturduğu ana çalışma grubumuzdaki hastaların yaş ortalaması 32.6 ± 16.1 'di. Bu yaşları etkenlere göre sıraladığımızda bakteriyel menenjit tanılı 38 olguda yaş ortalaması 33.6 ± 17.2 , tüberküloz menenjit tanılı 33 olguda 32.7 ± 15.7 ve viral menenjit tanılı 20 olguda 30.3 ± 15.1 idi. Tüm olguların 42 (%46.2)'si kadın 49(%53.8)'u erkekti. Yaş grupları ve cinsler karşılaştırıldığında gruplar arasında fark görülmemiştir ($p=0.7$) (Tablo-IX).

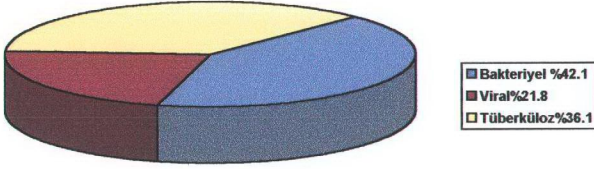
Tablo-IX Menenjitli olgularda türlere göre yaş ortalaması.

	Sayı	Yaş ortalaması
Bakteriyel	38	33.6 ± 17.2
Tüberküloz	33	32.7 ± 15.7
Viral	20	30.3 ± 15.1
Toplam	91	32.6 ± 16.1

Ana çalışma grubundaki 91 hastanın 38(%42,1)'i bakteriyel menenjit, 33(%36,1)'ü tüberküloz menenjit, 20(%21,8)'si viral menenjit olarak değerlendirildi (Tablo-X).

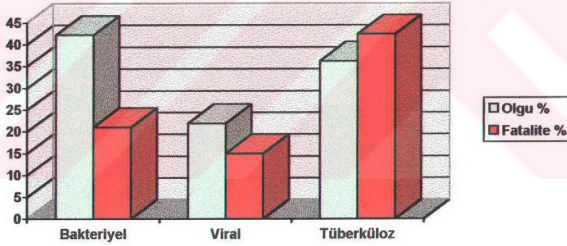
Tablo-X Çalışma grubunda menenjit tiplerinin sayısı, yüzdesi ve fatalite oranları.

Menenjit tipi	Olgu		Fatalite	
	Sayı	%	Sayı	%
Bakteriyel	38	42,1	8	21,05
Viral	20	21,8	3	15
Tüberküloz	33	36,1	14	42,42
Toplam	91	100.0	25	27,47



Şekil-2. Çalışma grubunda menenjit türlerine göre hastaların görülme oranları.

Tüm menenjitlerde fatalite hızı %27,47'dir. Bu gruplarda türlere göre fatalite hızları da bakteriyel menenjitte 8 (%21,05), tüberküloz menenjitte 14(%42, 42), viral menenjitte 3(%15) olmuştur (Tablo-X) (Şekil 3).

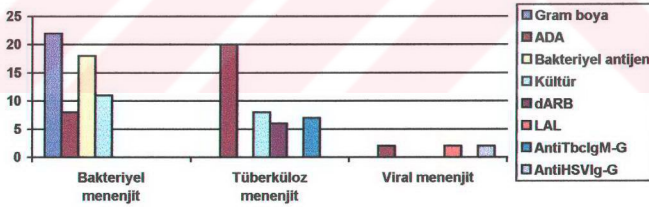


Şekil-3.Menenjit türlerine göre fatalite oranları

Tüm menenjit ön tanımlı hastalara yaptıkları anda tanısal amaçlı tetkikler yapılmıştır. Bunlar BOS biyokimyası, hücre sayımı, gram boyama, bakteriyel antijen testi, ADA, dARB, LAL, anti tüberküloz Ig M ve G, anti HSV tip 1-2 IgM ve G'dir. Antikor analizleri EIA ile yapılmıştır.

Tablo-XI Bakteriye, tüberküloz ve viral menenjitlerde BOS bulguları.

	Gram Boyası	ADA 10İU/L	Bakteriyel antijen	Kültür	dARB	LAL	AntiTbc IgM-G	AntiHSV IgM-G
Bakteriyel menenjit	22 %57,8	8 %21.05	18 %19.78	11 %28,94	-	-	-	
Tüberküloz menenjit	-	20 %60.0	-	8 %24,4	6 %18.1	-	7 %21.2	
Viral menenjit	-	2 %10.0	-	-	-	2 %10		2 %10



Şekil-4 Bakteriye, tüberküloz ve viral menenjitlerde BOS bulgularının kıyaslanması.

Bakteriyel menenjitte 22 vakada gram boyası pozitif bulunmuştur. Bunlardan 20'si gram pozitif diplokok, 1'i gram negatif diplokok ve 1'i gram pozitif küme yapan kok şeklindeydi. Bakteriyel menenjitli vakalarda BOS kültürü sonuçları: 1 *S.pneumonia*, 2 *S.aureus*, 1 *Edwardsiella ictaluri*, 1 *Xsantomonas*, 1 *Acinetobacter lwöfi* 1 *Enterobacter gergavis*, ve 3 *S.epidermidis* olarak üretilmiştir. Bakteriyel menenjitlerde LAL pozitifliği saptanmadığı için gram boyası ile korelasyonuna bakılamamıştır. Kültürde ve bakteriyel antijen tetkikinde gram negatif etken bulunan 4 vakada da LAL pozitifliği saptanmamıştır (Tablo-XI) (Şekil-4).

Bakteriyel antijen tayini, bakteriyel menenjitlerde 18 vakada pozitif. Bunlardan 14 tanesi *S.pneumonia*, 2 tanesi *H.influenzae*, 2 tanesi *N.meningitidis*'ti. Bakteriyel antijen ve gram boya pozitifliği 13 hastada ilişkili bulunmuştur (Tablo-XII).

Gram negatif bakterileri araştırmak için uyguladığımız LAL testi 2 vakada pozitif bulunmuştur. Ancak bu vakalarda yapılan gram boyamasında mikroorganizma görülmemiştir.

Tablo-XII Bakteriyel menenjitlerde bakteriyel antijen tiplendirme oranı ve gram boyama korelasyonu.

Bakteriyel antijen tayini	<i>S.pneumonia</i>	<i>H.influenzae</i>	<i>N.meningitidis</i>	Bakteriyel antijen negatif sonuçlar
Bakteriyel menenjit	14 (%36.84)	2 (%5.26)	2 (%5.26)	20 (%52.64)
Gram boyası	13 (%34.21)	-	-	25 (%65.79)

Bakteriyel menenjit nedenleri arasında travma sonucu 9 olguda menenjit gelişimi saptanmıştır. Bu olguların 2'si rekürren menenjit olarak değerlendirilmiştir. 1 olguda brusella menenjiti, 1 olguda da osteoma tanısı konulmuştur.

Tüberküloz menenjitte dARB 6 vakada pozitif bulunmuştur. 20 vakada ADA 10IU/L'nin üstündeydi. 7 vakada EIA yöntemi ile BOS'da anti tüberküloz IgM ve G pozitifliği mevcuttu. BOS'da tüberküloz kültürü 8 vakada pozitif bulunmuş ve antibiyotik duyarlılık testleri yapılmıştır (Tablo-XI) (Şekil-4)

Viral menenjitlerde 1 kabakulak, 1 su çiçeği, 1 herpes ensefaliti mevcuttu. Kabakulak ve su çiçeği ensefalitlerinde tanı klinik ve hikaye ile konmuştur. Herpes ensefalitinde tanı seroloji pozitifliği ile konmuştur.

Viral kültür yapılmamıştır. Viral menenjitlerde 1 vakada herpes simplex tip-1 IgM pozitif ve 1 vakada da herpes simplex tip-2 IgM pozitif bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Santral sinir sistemi enfeksiyonları insidansı yüksek olmamakla birlikte son derece ciddi seyirli hastalıklardır. SSS enfeksiyonlarının hızlı ilerleme göstermesi ve sürekli nörolojik hasar oluşturmaları spesifik tedaviye diğer enfeksiyon hastalıklarına göre daha çabuk başlamayı gerektirmektedir (26).

SSS enfeksiyonları, akut viral menenjitlerden, hızla ölüme götüren bakteriyel menenjitler, yavaş yavaş mental bozukluğa neden olan fungal, mikobakteriyel veya slow virus enfeksiyonlarına kadar değişen çeşitli formlarda karşımıza çıkmaktadır. Acil tedavi bu ciddi hastalıkların birçoğunda etkilidir zira bakteriyel menenjitlerde ölümün en çok hastaneye yattuktan sonraki ilk 48 saat içinde görülmesi tedavinin hızla başlanmasının önemini ortaya koymaktadır (26, 41).

Etkenler, bakteri, virus ve mikobakteriler olabilir. Tüberkülozun en ağır klinik formu olan, SSS tüberkülozunda menenjitin görülme sıklığı tüberkülozun prevalansına paraleldir, her yaşta görülebilir. Tüberküloz menenjitin nörolojik bulgularının çok ağır olması ve çok ağır sekeller bırakması nedeniyle hızlı tanı yöntemleri ile ayırıcı tanının çok çabuk yapılması gerekir (3). Tanının doğrulanması uygun ve zamanında tedavinin yapılması için ön koşuldur (26).

SSS enfeksiyonlarında tanı hızlı ve güvenilir yöntemlere gereksinim gösterir. Bu hastalıkların tanısında alınan BOS örneklerinin inceleme değeri oldukça önemlidir. Menenjit tanısında patogeneizde rol oynayan birtakım mediyatörlerin tespiti ve moleküler biyolojik yöntemlerin kullanılması denlenmekte ise de BOS örneğinden yapılan gram boyama ve kültür halen tanıdaki üstünlüğünü korumaktadır (2).

Acut bakteriyel menenjit değerlendirilmesinde antimikrobiyal hassasiyet, etken mikroorganizma ve teşhisi değerlendirmede BOS bulguları çok önemli olarak düşünülmektedir (29). Bununla birlikte bakteriyel menenjitlerde kültür hala altın standarttır ve %80 hastada pozitifdir. Ancak daha önce antibiyotik kullanılması bu oranı %30'a düşürebilmektedir (32). Bu çalışmada da hastaların çoğu antibiyotik

tedavisi olarak bize gönderildiği için kültür pozitifliği oranımız düşük bulunmuştur. Bu çalışmada hastalara menenjit tanısı, hastanın BOS biyokimyası ve gram ve giemsa boyama yapılarak konmuş ve sonuçlara göre ampirik antibiyotik tedavi başlanmıştır. Hastaya tedavi başlanırken kültür sonucu beklenmemiş, ancak çıkan kültür sonucuna göre tedavi gerektiğinde yeniden değerlendirilmiştir.

Neonatal dönem dışında bütün yaş grupları ortak olarak değerlendirildiğinde en sık rastlanan bakteriyel menenjit etkenleri *S.pneumoniae*, *N.meningitidis*'dir. Durand ve ark. tarafından 1993 yılında yayınlanan 296 vakalık akut bakteriyel menenjit serisinde en sık görülen patojenler *S.pneumoniae* (%37), *N.meningitidis* (%13) ve *L.monositogenes* (%10) olarak tesbit edilmiştir (3). Kliniğimizde de bakteriyel menenjit olarak ön tanı konup değerlendirilen vakalar gram boyama ile 13 vaka ve bakteriyel antijen tetkikine göre 14 (%36,84) vakada *S.pneumoniae* olarak tespit edilmiştir.

1995 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada, sürveyans alanlarında 248 vakada menenjit etiyojisi ve fatalitesi araştırılmıştır. Grup B streptokok yenidoğanlarda, *N.meningitidis* 2-18 yaş arasında ve *S.pneumoniae* erişkinler arasında predominant olarak bulunmuştur. Pnömonokokal menenjit en fazla ölüm hızına sahiptir (%21) ve %36 vakada etken organizma penisiline duyarlı bulunmamıştır (48).

Kliniğimizde menenjit ön tanısı ile izlenen 19 (%20,87) vakada üreme saptanmıştır. Bunlardan 11(%28,94)'i bakteriyel menenjitdir. Ancak bu menenjitler arasında kontaminasyon oranı da yüksek olup 3 adet *Staphylococcus epidermidis* üremesi olmuştur. 1 vakada *Streptococcus pneumoniae*, 2 vakada *Staphylococcus aureus* 1 vakada *Xantomonas maltophilia*, 1 vakada *Edwardsiella ictaluri*, 1 *Streptococcus bovis*, 1 *Acinetobacter lwöfii* ve 1 *Enterobacter gergavis* üremesi saptanmıştır. Stafilokok üreyen vakalarda şant enfeksiyonu mevcut değildir. Tüberküloz menenjit vakalarında da 8 (%24,24)'inde kültürde üreme saptanmıştır ve hassasiyet testleri yapılabilmektedir. Viral meningoensefalitlerde kültür yapılamamıştır. Kliniğimizdeki kültür sonuçlarının düşük pozitifliği hastaların dışarda tedavi alıp gönderilmeleri ile açıklanabilir. Bununla birlikte BOS kültürü

hasta başı ekim şeklinde yapıldığında kültür pozitifliğinin artması dikkati çekmektedir.

Bu sonuçlar, kültür sonuçlarının tedaviyi yönlendirmek açısından hem geç sonuç elde etmemiz hem de her zaman kültür pozitifliği saptayamadığımız için etiyolojiye yönelik hızlı ve yeni tanı yöntemleri kullanılmasının önemini vurgulamaktadır. Bu yöntemler ise gram boyası, bakteriyel antijen testi, limulus lizat testi olarak sıralanmaktadır.

Gram boyası tanıda önemini korumaktadır zira %75-90 BOS kültürü pozitif örneklerde, gram boyası da pozitifdir. Ancak bakteriyel menenjitte antimikrobiyal tedavi alanlarda gram boyası pozitiflik oranı %40-60'a düşebilmektedir. Gram boyası genellikle ml'de en az 10^5 bakteriyi bulmada güvenilirdir. Gram boyasının klinik yararlılığı bakteriyel patojene bağlıdır (12, 18, 34). Bu çalışmada da gram boyası bakteriyel menenjitlerde 22 (%57,89) oranında pozitifdir. Bu çalışmadaki gram boyama sonuçları diğer çalışmalardaki daha önceden tedavi almış olanlarla uyumludur. Bununla birlikte gram boyanın, hastanın etiyolojisi hakkında kültüre göre daha hızlı ve kesin olarak bize yön vereceği göz ardı edilemez.

Antijen araştırma test sonuçları kültür sonuçlarından yaklaşık 18 saat önce pozitif sonuçlanması tanı için değerli olabilir. Gram boyası ve kültür negatif olduğunda da aglütinasyon testleri pozitif sonuç verebilir. Bunun yansısı BOS'daki antijen miktarının, hastanın klinik gidişi için de bilgi verebildiği bildirilmiştir (14).

Bu çalışmada menenjitlerde bakteriyel antijen testi tüm vakalarda yapılmış, bunlardan 18 (%19.78)'i bakteriyel menenjitli hastalarda pozitif değerlendirilmiştir. Bakteriyel antijen konsantrasyonu ile menenjitin teşhisi, tedavi süresi ve fatalite hızları korelasyon göstermektedir. Ayaşhoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada kültürde toplam 21 olguda pozitiflik tesbit edilmiştir ve bunların 18'inde %90 oranında bakteriyel antijen teşhisinde lateks agglütinasyon yöntemi pozitif bulunmuştur. Kültürde meningokok üreyen 11 hastanın 9'unda, pnömokok üreyen 5 hastanın 5'inde ve *H. influenzae* üreyen hastanın 4'ünde lateks agglütinasyonu da pozitif bulunmuştur. Sadece gram boyaması ile etken tesbit edilen 3 olguda lateks agglütinasyonu da pozitif bulunmuştur (6). Bu çalışmada da gram boyama ile etken

tesbit edilen 13 olgunun tümünde bakteriyel antijen testi pozitif bulunmuştur. Lateks agglütinasyon için sensitivite değerlerini Rabalois ve ark. %90, Baker ve ark. %92 olarak bildirmişlerdir (14).

Singhal, Lalitha ve ark. yaptığı çalışmada menenjit düşünülen ve tedavi almamış olan 298 hastada bakteriyel antijen tayini için lateks agglütinasyon testi yapmışlardır. Pnömonokokal ve *H.influenzae tip B* antijenleri 41 hastada gösterilmiş ve bunlardan 32 tanesi kültür ile ve 2 tanesi gram boyama ile de doğrulanmıştır. Geri kalan 7 vakanın 5'i klinik ve sitolojik incelemelerle bakteriyel menenjit olarak tedavi edilmiştir. 2 vakada da yanlış pozitif sonuç çıkmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre bakteriyel antijen testinin sensitivitesi her iki mikroorganizma için %100 ve özgüllüğü pnömokok için %97,1 ve *H.influenzae* tip B için %99,6'dır. Ayrıca bakteriyel antijen testinin pozitifliği tanının kesinleşmediği ve gereksiz yere antitüberküloz tedavi alan olgularda tedavinin devamını da etkilemektedir (49).

Yacoob M Coovadio'nun Güney Afrika'da yaptığı çalışmada klinik ve laboratuvar bulgularıyla bakteriyel menenjit tanısı konan gram boyası ve kültürleri negatif tesbit edilen gelmeden önce antibiyotik tedavisi alan hastalarda lateks agglutinasyon ile pozitiflik araştırılmıştır. Lateks agglutinasyon testi ile *H.influenzae*, *S.pneumoniae* ve *N.meningitis* de %87 oranında agglutinasyon testleri pozitif bulunmuştur. Meningokok menenjitinde %26 oranında yanlış sonuçlar çıkmış ve tüm vakalarda yanlış pozitif sonuç %3 oranında bulunmuştur (9). Bizim çalışmamızda lateks agglutinasyon yöntemi ile tüm vakalar ele alındığında pozitif bulunan vaka oranı %19,78 ile düşük orandadır ancak bakteriyel menenjit ön tanılı olarak izlenen vakalarda değerlendirildiğinde oran %47.36'a çıkmaktadır. Bu oran da lateks agglutinasyon yönteminin tedaviye yol göstericiliği açısından önemli bulunmuştur.

Çalışmamızda viral ve bakteriyel menenjitlerden alınan BOS'lardan gram negatif etkenleri saptamak amacıyla limulus lizat testi yapılmıştır. Feldman ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada endotoksin saptamada, bakteri konsantrasyonunun antijen konsantrasyonundan daha önemli olduğu gösterilmiştir (14). Limulus lizat testinin endotoksini bulmada duyarlılığı bakterinin çok küçük konsantrasyonlarında

dahi mümkündür (30). Nachum, LAL analizi ile incelediği 4884 BOS örneğinin, duyarlılık ve özgülüğünü belirlemiştir. Gram negatif bakteri kültürleri ile karşılaştırıldığında LAL tekniğinin duyarlılığı %93 ve özgülüğü %99,4 bulunmuştur. Mc. Crocken ve Starf gram negatif neonatal menenjitli, pozitif kültürleri olan ve yanlış negatiflik oranı %14 olan BOS örneklerinde duyarlılığı %71 bulmuşlardır (43). Bu sonuçlarla LAL testinin neonatal gram negatif menenjit teşhisinde tanımlanan prosedür olarak yeterli derecede duyarlı olduğu sonucuna varmışlardır. Kliniğimizde yapılan çalışmada LAL testinde sadece 2 vakada pozitif sonuç bulunmuştur ve bu vakalarda gram boyama ve bakteriyel antijen testleri negatif saptanmıştır. LAL testinin negatif olmasında olguların erişkin yaş grubunda olmasının önemi olabilir.

Hoban DJ. ve ark. 1985 yılında 155 bakteriyel menenjitli hastada yaptıkları bir çalışmada lateks agglutinasyon testi ve LAL testi duyarlılık ve özgülüğünü *H.influenzae*, *S.pneumoniae* ve *N.meningitidis* için karşılaştırmıştır. Lateks agglutinasyon için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla *H.influenzae*'da %78-%100 *S.pneumoniae*'da %71-%96, *N.meningitidis*'de %30-%100'dür. LAL'in BOS'daki gram negatif endotoksini bulmada duyarlılığı %77 ve özgülüğü %86 bulunmuştur (21).

Soubolle MA, ve ark.'nın 1987'de 1504 BOS'da yaptığı retrospektif bir çalışmada LAL testi, gram boyası, bakteriyel antijen ve kültür ile karşılaştırılmıştır. *H.influenzae* ve *N.meningitidis* için kültür ve/veya antijen bulma testleri pozitif olan 127 BOS, LAL testi için de pozitif bulunmuştur (%100). Gram boyası, kültür ve lateks agglutinasyon pozitiflikleri sırasıyla %81, %91 ve %86 bulunmuştur. Diğer gram negatif basil menenjiti olanlarda BOS'da %67 LAL testi pozitifliği, gram negatif basil absesi veya ventriküli olanlarda %33 LAL pozitifliği. LAL duyarlılık ve özgülüğü %97 ve %99 bulunmuştur (51). Bu çalışmada 2 vakada LAL pozitifliği saptanmış ancak bu vakaların bakteriyel antijen ve gram boyaması negatif bulunmuştur.

Çalışmamızda 33 adet tüberküloz menenjit vakalarında dARB, ADA, anti tüberküloz IgM ve G bakılmıştır. Tüberküloz menenjit vakalarının 20

(%60,6)'sinde ADA 10 IU/L'nin üstünde bulunmuştur. Bu da tüberküloz menenjitleri kısa sürede yönlendirmek açısından bize yardımcı olabilecek nitelikte bir parametredir. Yapılan bir çalışmada Piras ve Gakis ile Ribera ve ark. yüksek BOS ADA seviyesinin tüberküloz menenjit tanısı için en iyi marker olduğunu, duyarlılığının %100, özgüllüğünün %99 tespit edildiğini bildirmişlerdir. Sadece pürülan menenjitli ve meninkslerin lenfomatöz infiltrasyonunda yanlış pozitif sonuçlar bulunmuştur (42). Lopez-Cortes ve ark.'nın çalışmasında BOS ADA seviyelerinin çok iyi özgüllüğü olduğu ve tüberküloz veya brusella menenjitinde önceden teşhis edici değeri olduğu gösterilmiştir. Ancak BOS ADA seviyesi pyojenik menenjitli %30 hastada da >10IU/L üstünde bulunmuştur (31). Bu çalışmada da BOS ADA seviyelerinde bakteriyel menenjitte 8(%21,05) ve viral menenjitte de 2(%10) vakada pozitif bulunmuştur.

Aynı zamanda tüberküloz menenjitin bir parametresi olan BOS'da dARB oranı %18.1 olarak bulunmuştur. Tüberküloz menenjit tanısında etkenin üretilmesi ve direkt boyalı preparatta gösterilmesi kesin tanı kriterleridir. Direkt boyalı preparatta asidorezistan basilin gösterilmesi %10-40 arasındadır. BOS'un asidorezistan basil yönünden, tekrar tekrar incelenmesi oranı yükseltmektedir. Kliniğimizde Taşova ve ark. yaptığı bir çalışmada tüberküloz menenjitli hastalarda BOS'da asidorezistan basil görülme oranı %29,4 bulunmuştur (54). Bizim oranımız biraz düşük olmakla birlikte %10-40 sınırları arasındadır. Tüberküloz kültüründe hızlı yöntem sayılan BACTEC yöntemi ile 0-11 gün arası üreme beklendiğinden hızlı ve güvenilir yöntemlerin geliştirilmesi büyük önem kazanmaktadır. Bu nedenle dARB ve ADA tüberküloz menenjitlerde bizi en kısa zamanda tanıya götüren testlerdir. BOS'da ADA değerleri kantitatifir ve tüberküloz menenjitte duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. Bu çalışmada da BOS ADA seviyesinde 10 IU/L'nin üstünde pozitiflik oranı %60'dır, bu da mortalite ve morbiditesi çok yüksek olan tüberküloz menenjitte hızlı tanı konulması tedavinin erken başlaması açısından değerlidir.

Santral sinir sisteminin *herpes simplex virus* enfeksiyonları yeterli antiviral tedavi verilse bile önemli morbidite ve mortalite ile birlikte dir. Beynin hayatı tehdit

eden *HSV* enfeksiyonları iki kategoriye ayrılır. Birincisi neonatal *HSV* enfeksiyonu genellikle *HSV-2* ile meydana gelir, ikincisi herpes simplex ensefalitidir, 3 aylıktan büyüklerde meydana gelir ve yaklaşık hepsi *HSV-1* ile oluşur. Santral sinir sisteminin *HSV* enfeksiyonları aseptik menenjit şeklindedir. 6 aydan büyük çocuklar ve erişkinlerde *HSV* ensefaliti batıda en sık görülen sporadik fatal ensefalit nedenidir (59). Bizim çalışmamızda viral ensefalit düşünülen 2 vakada anti HSV IgM pozitifliği BOS'da bulunmuştur.

HSV enfeksiyonlarına tanı koymakta cerebellar CT'de temporoparietal tutulum görülmesi ve EEG'de spike görülmesi tanı koydurucudur. Seroloji, EEG ve MRI tanıya götürür (59).

Bizim çalışmamızda 20 adet ensefalit ön tanılı vaka vardır, bunlarda tanı BOS biyokimyası ve hücreleri ile konmuştur. Hastalar geldikleri andan viral menenjit ön tanısı alınca tedaviye başlanmaktadır. Kesin tanı açısından CT veya MRI bulguları 5 günden sonra çıktığı için beklenmemektedir. Hastanın klinik gidişi ve kültür sonuçlarına göre tedavisi düzenlenmektedir.

Sonuç olarak kliniğimizdeki, menenjit olgularında bakteriyel ve tüberküloz menenjitleri eşit oranda değerlendirilmiştir. Viral menenjitlerin oranı da bunları izlemektedir. Fatalite hızları tüberküloz menenjitte diğerlerinden yüksek oranda bulunmuştur. Bu da tüberküloz menenjit ayırıcı tanısının hızlı ve güvenilir bir şekilde yapıp tedaviye erken başlanması gerekliliğini teyid etmektedir. Laboratuvar yöntemlerinden gram boyama ve lateks agglutinasyon testleri hızlı tanı yöntemleri olarak bakteriyel menenjitlerde ön tanının doğrulanmasına yardımcı olmaktadır. Tüberküloz menenjitlerde kültür oranı daha yüksek olmasına rağmen 11 güne kadar kültür (BACTEC) sonucu beklenebildiği için ADA pozitifliği hızlı tanı yöntemi olarak kullanılabilir. Viral menenjitlerde ise BOS'da anti HSV tip 1-2 IgM ve G bakılması tanıyı kolaylaştırmaktadır.

6. SONUÇLAR

1-Kliniğimizizde 3,5 yılda 91 adet menenjit ön tanımlı vaka tanı ve tedavi amacıyla izlenmiştir.

2-Menenjit ön tanımlı 91 vakanın yaş ortalaması 32.6 ± 16.1 'dir, 42(%46.1)'si kadın, 49(%53.8)'u erkekti. 38 (%42.1)'i bakteriyel menenjit, 33(%36.1)'ü tüberküloz menenjit ve 20(%21.8)'si viral menenjit olarak değerlendirilmiştir.

3-Tüm menenjitlerde mortalite hızı %27.47'di , tipe göre ayrımında ise tüberküloz menenjit %42.42 ile ilk sırada yer almakta bakteriyel menenjit %21.05, ve viral menenjit %15 olarak sıralanmaktaydı.

4-Bakteriyel menenjitte gram boyası %57.8, bakteriyel antijen testi %19.78 (*S.pneumonia* 14(%36.34), *H.influenzae* 2(%5.26) ve *N.meningitidis* 2(%5.6)) kültür %28.4 pozitif bulunmuştur.

5-Menenjit ön tanısı ile izlenen hastalarda LAL pozitifliği sadece viral menenjitte izlenen 2 hastada (%10) saptanmıştır. Ancak kültür ve lateks agglutinasyonu ile teyid edilmemiştir.

6-Tüberküloz menenjitte kültür %24.4 pozitif, dARB %18.1 pozitif ve ADA %60 oranında 10 IU/L'nin üstünde bulunmuştur.

7-Viral menenjitte tanı klinik bulgular, BOS serolojisi ve EEG ve/veya MRI pozitifliği ile tanı konmuştur. 2 vakada BOS'da anti HSV IgM pozitif bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Abigail A : Bacterial Pathogenesis, A molecular approach, Washington ASM Press, 1995, 307- 331
2. Akan Ö, Hayran M, Kanra G: Akut Bakteriyel Menenjitte Zenginleştirme Kültürünün Önemi. *Flora* 1996; 18-27
3. Akçay Y, Tuncer S: Tüberküloz tanısında yeni laboratuvar yöntemleri. *Flora* 1997; 4, 262- 266
4. Arditi M, Monoque KR, Caplan M: Cerebrospinal Fluid Cachectin/Tumor necrosis Factor-alfa and platelet activating factor concentrations and severity of bacterial meningitisin children. *J Infect Dis* 1993; 162, 139- 147
5. Anbaş TE, Özcan M, Ay M: Tüberküloz menenjitte BOS ADA düzeyinin tanı değeri. *Flora* 1997; 127- 131
6. Ayaşhoğlu E, Sözen TH, Özkan Ş: Beyin omurilik sıvısındaki bakteriyel antijenlerin belirlenmesinde, lateks aglutinasyon ve koaglutinasyon yöntemlerinin karşılaştırılması. *Mirobiyol Bült* 1993; 27, 185- 190
7. Bilgehan H: Beyin Omurilik sıvısının mikrobiyolojik incelemesi in Bilgehan H. (eds): Klinik Mikrobiyolojik Tanı, İstanbul, Barış Yayınları, 1995 ed 3 p:343- 349
8. Coşkun D, Göktaş P, Özyürek S: Akut pürülan tüberküloz ve bakteriyel menenjitlerde prognoz ile prognoza etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. *Flora* 1997; 3, 188- 194
9. Coovadia YM, Naidu KK: Evaluation of Bactigen Latex agglutination and Phadebact coagglutination for detection of bacterial antigens in cerebrospinal fluid. *J Clin Pathol* 1985; 38, 561- 564
10. Daniel TM: New approaches to the rapid diagnosis of Tuberculosis Meningitis. *J Infect Dis* 1987; 155: 4, 599- 602
11. Dodge PR, Feigin DH, et al.: Prospective evolution of hearing impairment as a sequele of acute meningitidis. *N Eng J Med* 1984; 311, 869-74
12. Doughterty JM, Jones J: Cerebrospinal Fluid Cultures and Analysis. *Ann Emerg Med* 1986; 15: 3 , 317- 323
13. Durand M et al : Acute bacterial meningitis in adults. *N Eng J Med* 1993; 328, 21- 8

14. Feldman WE et al.: Relation of concentrations of bacteria and bacterial antigen in cerebrospinal fluid to prognosis in patients with bacterial meningitis. **N Eng J Med** 1977; 296, 433- 438
15. Fijen CAP, Keijner EJ, Tijo HG: Complement deficiency predisposes for meningitis due to non-groupable Meningococci and Neisseria related bacteria. **Clin Infect Dis** 1994; 18, 780- 4
16. Friedland IR, Klingen KP: Antibiotic resistant pneumococcal disease in South Africa children. **AJDC** 1992; 146, 920- 923
17. Glimaker M, Kraggsberg P, Forsgen M : Tumor necrosis factor alfa in cerebrospinal fluid from patients with meningitis of different etiologies: High levels of TNF alfa indicate bacterial meningitis. **Clin Infect Dis** 1993; 167, 882- 9
18. Gray LD, Fedorko M : Laboratory Diagnosis of bacterial meningitis. **Clin Microbiol Reviews** 1992 ; 5, 130- 145
19. Greene GS, Demosi R: Case report: Penicillin resistant pneumococcal meningitis. **Am J Med Sci** 1996; 311(4), 180- 185
20. Hirsch DJ, Harris AA Levin S: Chronic Meningitis in: Gorbach SL, Bartlett JG Blacklow NR (eds): Principles and Practice of Inf. Dis, WB Saunders Company 1992, ed 5 p: 1181- 88
21. Hoban DJ, Witwicki E, Hommand GW : Bacterial antigen detection in cerebrospinal fluid of patients with meningitis. **Diag Microbiol Infect Dis** 1985; 3:5 p: 373- 9 (Abstr.)
22. Hot CA, Cuevas LE, Marzank O et al.: Management of bacterial meningitis. **Antimicrob Chemother** 1993; 32 (Suppl), 45- 55
23. John CC : Treatment failure with use of third generation cephalosporin for penicillin resistant pneumococcal meningitis case report and review . **Clin Infect Dis** 1994; 8(2), 188- 93
24. Kanra G: Bakteriyel menenjitler in Kanra G, Akalin E (eds) : Akut bakteriyel infeksiyonlara yaklaşım, Ankara; Güneş Yayınları 1991, ed 2 p: 44- 65
25. Kennedy DH, Falon RJ: Tuberculous meningitis. **JAMA** 1993; 241: 19, 264- 268
26. Kılıçtırgay K: Menenjitler in Topçu AW, Söyletir G (eds):İnfeksiyon Hastalıkları, Ankara; Nobel Tıp Kitabevi,1996, ed 1 p: 869- 879

27. Kılıçturgay K: Menenjitler in Öbek A (eds) İç Hastalıkları, Ankara; Güneş Yayınları, 1990 ed 3 p:124- 128
28. Kurt H: Akut bakteriyel menenjitler. **Flora** 1996; 3, 177- 187
29. Lessig MPA, Bowler IJC : The value of cerebrospinal fluid enrichment culture in the diagnosis of bacterial meningitis. **Eur J Clin Infect Dis** 1996; 15, 255- 260
30. Levin J, Poore TE, Oser RS : Detection of endotoxin in the blood of patients with sepsis due to gram negative bacteria. **N Eng J Med** 1970; 283:24, 1313- 1316
31. Lopez-Cortes et al : Adenosine Deaminase Activity in the CSF of Patients with Aseptic Meningitis Utility in the Diagnosis of Tuberculosis Meningitis or Neurobrucellosis. **Clin Infect Dis** 1995; 20, 525- 30
32. Maxson S, Lewno MJ Eschutze G: Clinical usefulness of cerebrospinal fluid bacterial antigen studies. **J Pediatr** 1994; 235- 238
33. Mc Gell ZA, Boringer JR: Acute meningitidis in: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. : Principles and practice of infectious diseases, New York, Churchill Livingstone, 1995; 831- 865
34. Moellering R.C: Meningitis. **Infect Dis Clin North Am** 1990, 4 : 4
35. Overtung GD: Bacterial meningitis in Hoeprich PD, Jordan MC (eds) Infectious Diseases 4th ed. Philadelphia: JB, Lippincott, 1989; 1114- 1132
36. Parsons M: Tuberculous meningitis. **Oxford University Press** 1979
37. Pfister HW, Borasio GD, Bauer M : Cerebrovascular complications of bacterial meningitis in adults. **Neurology** 1992; 1497- 1504
38. Pfister HW, Fontana A, Tauber MG: Mechanism of brain injury in bacterial meningitis: Workshop summary. **Clin Infect Dis** 1994; 19: 463- 790
39. Quaglionello VJ, Scheld WM: Bacteriel Meningitidis pathogenesis, pathophysiology and progress. **N Eng J Med** 1992; 327, 864- 72
40. Quaglionello VJ, Scheld WM: Perspectives on bacteriel meningitis. **Clin Infect Dis** 1993; 17, 603- 10
41. Quaglionello VJ, Scheld MV: Treatment of bacterial meningitis.; **N Eng J Med** 1997; 708- 716

42. Ribera E, Martinez JM, Cono S, et al.: Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid of the diagnosis at follow up tuberculosis meningitis in adults. **J Infect Dis** 1987; 155, 603- 7
43. Rinderknecht S, Langenecker L: Bacterial meningitis 11 year review. **Iowa Medicine** 1992; 263- 266
44. Schaad UB, Luis U, Grehm HE: Dexamethazone therapy for bacterial meningitis in children. **Lancet** 1993; 342: 21, 457- 61
45. Schaad UB, Kaplan SL, Mc Crocken GH: Steroid Therapy for Bacterial Meningitis. **Clin Infect Dis** 1995; 20, 85- 90
46. Schmidt T, Tauber MG: Pharmacodynamics of antibiotics in the therapy of meningitis: Infection model observations. **Antimicrob Chemother** 1993; (suppl 3), 61- 70
47. Schlech WF, Ward JI, Band JD, et al.: Bacterial meningitis in the United States 1978 through 1981 ; The national bacterial meningitis surveillance study. **JAMA** 1985; 1749- 1753
48. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al.: Bacterial meningitis in the United States in 1995. **N Eng J Med** 1997; 970- 976
49. Singhal A, Lalitha MK, John TJ : Modified latex agglutination test for rapid detection of *S.pneumoniae* and *H.influenzae* in cerebrospinal fluid and direct serotyping of *S.pneumonia*. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 1996; 15, 472-477
50. Spanos A, Frank EH, Durack TD: Differential Diagnosis of Acute Meningitis **JAMA** 1989; 262:19, 2700- 2707
51. Soubolle MA, Jorgensen JH: Use of Limulus ameocyte lysate test as a cost effective screen for gram negative agents of meningitis. **Diag Microbiol Infect Dis** 1987; 177- 83 (Abstr.)
52. Stevenson B, Murray EW, Saurubbi FA: Enterococcal meningitis: report of four cases and Review. **Clin Infect Dis** 1994; 18, 223- 9
53. Swatz M: Acute Bacterial Meningitis in Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds) Principles and Practice of Infectious Disease, Washington, WB Saunders Company 1992, ed 5 p:1161- 77
54. Taşova Y, Saltoğlu N, Yaman A: Erişkin tüberküloz menenjit : 17 olgunun değerlendirilmesi. **Flora** 1997; 55- 60

55. Thomas DG: Outcome of pediatric bacterial meningitis 1979-1989. **Med J Aust** 1992; 157:8, 519- 20
56. Tunkel AR: Bacterial meningitis; non antibiotic modes of therapy. **Cur Opin Infect Dis** 1993; 6, 638- 43
57. Tunkel AR: Bacterial Meningitis in; Robert E, Rohel (ed) Conn's Current Therapy W.B. Philadelphia, Saunders Company 1993, ed 4 p:105- 9
58. Wenger JD, Hightower AW, Faclam RR, et al. Bacterial meningitis in the United States 1986; Report a multistate surveillance study. **J Infect Dis** 1990; 1312: 1316
59. Whitley RC, Lakeman F: *Herpes Simplex Virus* Infections of the Central Nervous System: Therapeutic and Diagnostic Considerations. **Clin Infect Dis** 1995; 20, 414- 20