

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

MENENJİTLİ HASTALARDA BEYİN OMURİLİK SIVISINDAKİ BEYAZ KÜRE
SAYISI, PROTEİN, FERRİTİN VE CRP DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Ayşegül BAKIRCI
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hayrettin AKDENİZ

VAN-2007

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

1. ONAY	i2
2. TEŞEKKÜR	i3
3. ÖZET	i4-5
4. SUMMARY	i6-7
5. KISALTMA VE SİMGELER	i8
6. GİRİŞ VE AMAÇ	1
7. GENEL BİLGİLER	3
7.1. Menenjit	3
7.1.1. Tanımı ve Tarihçesi	3
7.1.2. Etyoloji ve Epidemiyoloji	5
7.1.3. Patogenez	10
7.1.4. Klinik Belirti ve Bulgular	14
7.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı	17
7.1.6. Tedavi	22
7.1.7. Komplikasyonlar	29
7.1.8. Prognoz	30
7.2. C-Reaktif Protein	31
7.3. Ferritin	34
8. MATERYAL VE METOD	37
9. BULGULAR	38
10. SONUÇLAR	45
11. TARTIŞMA	46
12.KAYNAKLAR	51

ONAY

Etik kurulunun, mevcut üyelerinin katılımı ile 16.06.2005 tarihinde yaptığı toplantıda “Menenjitli hastalarda beyin omurilik sıvısındaki beyaz küre sayısı, protein, ferritin ve CRP düzeylerinin belirlenmesi” isimli çalışmamız incelenmiş olup; 2005/05-03 karar sayısı ile çalışma bitiminde çalışma ile ilgili raporun tanzim edilerek etik kurul başkanlığına sunulması koşuluyla katılan tüm üyelerin oy birliği ile kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Dört yıllık asistanlık sürem içersinde bana her konuda yardımlarını esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. Hayrettin Akdeniz'e, Prof. Dr. Pekcan Demiröz'e, Yrd. Doç. Dr: Hasan İrmak'a, Yrd. Doç. Dr. Turan Buzgan'a ve Yrd. Doç. Dr. Mustafa Karahocagil'e sabır ve desteğini her zaman hissettiğim değerli eőim Uz. Dr. Yaőar Bakırcı'ya ve sevgili kızım İrem'e, enfeksiyon hastalıkları kliniğinde beraber çalıőtıęım değerli doktor arkadaşlarım ile servis sorumlu hemőiresi Emine Uçar'a teőekkürü borç bilirim.

Dr. Ayşegül BAKIRCI

ÖZET

Menenjitli Hastalarda Beyin Omurilik Sıvısındaki Beyaz Küre Sayısı, Protein, Ferritin ve CRP Düzeylerinin Belirlenmesi

Vücutta büyük yıkımlara yol açan bakteriyel menenjit gibi hastalıklarda mortalite ve morbiditeyi en aza indirmek için erken tanı ve uygun tedavinin büyük önemi vardır.

Menenjitlerin tanısı için birçok yöntemler geliştirilmiştir. Semptom ve klinik bulgular tanıda önemli olmakla birlikte beyin omurilik sıvısının rutin biyokimyasal ve mikrobiyolojik tetkikleri tanıyı koydurabilir. Ancak bazen beyin omurilik sıvısının rutin tetkikleri tanı için yeterli olmayabilir. O halde erken ve uygun bir tedaviye başlamada mikrobiyolojik sonuçları beklemeden hekime yol gösterebilecek; erken tanıda daha çabuk ve güvenilir laboratuvar yöntemlerinin geliştirilmesinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu yöntemler arasında beyin omurilik sıvısı C-reaktif protein ve ferritin ölçümü sayılabilir.

Bakteriyel infeksiyonlarda beyin omurilik sıvısı C-reaktif protein artışının saptanması, erken tanıda güvenilir ve pratik bir metot olarak gösterilmiştir. İnflamasyona uğramış meninkslerden, pasif difüzyon şeklinde serumdan beyin omurilik sıvısına geçen C-reaktif proteinin tesbiti, menenjitin bakteriyel kaynaklı olduğunun göstergesidir.

Günümüzde akut faz cevap çalışmalarında ferritin de önemli bir marker olarak göze çarpmaktadır. Son çalışmalarda, infeksiyon hastalıklarının seyri esnasında ferritinin serum ve diğer vücut sıvılarındaki miktarının önemi belirtilmiştir. Özellikle menenjitin erken tanısında beyin omurilik sıvısında ölçülen ferritin düzeyinin faydalı olabileceği bildirilmektedir.

Bu çalışmada bölgemizde infeksiyon hastalıklarının ve özellikle menenjitlerin çokluğu, hastaların sağlık kuruluşlarına geç müracaatı ve gelişigüzel antibiyotik kullanılması sonucu santral sinir sistemi infeksiyonlarının tanısında karşılaştığımız güçlükler nedeniyle bakteriyel menenjitli hastaların beyin omurilik sıvılarında C-reaktif protein ve ferritin düzeylerini araştırıp, tanıdaki dağelerini tespit etmeyi amaçladık.

Bu Çalışmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi infeksiyon hastalıkları kliniği, acil servis ve polikliniğine başvuran menenjit tanısı almış 30 hastanın beyin omurilik sıvılarındaki ferritin ve C-reaktif protein düzeylerini tespit ettik. Çalışmamızda Yüzüncü Yıl Üniversitesi infeksiyon hastalıkları kliniği, acil servis ve polikliniğine başvuran lomber ponksiyon yapılmış ve menenjit tanısı almamış 30 hastanın beyin omurilik sıvılarındaki ferritin ve C-reaktif protein düzeylerini de ölçtük. Lomber ponksiyon ile aldığımız tüm beyin omurilik sıvı örneklerinde beyaz küre sayısını, protein ve glukoz düzeylerini saptadık.

Bulguları istatistiksel olarak karşılaştırdık. Menenjitli hastalarda beyin omurilik sıvısı ferritin ve CRP düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bularak; menenjit gibi önemli bir hastalıkta beyin omurilik sıvısında ferritin ve CRP düzeylerinin hastalığın tanısında yol gösterici olabileceğini gösterdik.

Çalışmamıza aldığımız menenjitli hasta grubundaki beyin omurilik sıvısı beyaz küre sayısı ve protein düzeyleri hasta grubunda ferritin ve CRP düzeylerine paralel olarak yüksek saptandı. BOS glukoz düzeyleri ise hastalarda anlamlı derecede düşük saptandı.

BOS'da da CRP ve ferritinin tespiti, menenjitin bakteriyel kaynaklı olduğunun göstergesidir. Hastalarımızdaki yüksek CRP ve ferritin değerleri olayın bakteriyel kaynaklı olduğunu ispatlıyor; bu iki marker'ın tanısal kriter olarak kullanılabileceğini açıklıyor.

Anahtar Kelimeler: C-Reaktif Protein, Ferritin, Menenjit

SUMMARY

Cerebrospinal Fluid Leukocyte, Protein, Ferritin and CRP Levels Determination in Meningitis.

Early diagnosis and appropriate treatment has great importance on prevention of mortality and morbidity in diseases like bacterial meningitis which causes great destruction in the body.

There are a lot of methods to diagnose meningitis. In addition to symptoms and clinical findings, routine biochemical and microbiological detection help for diagnosis, but sometimes routine cerebrospinal fluid analysis is not enough for diagnosis. There should be some laboratory methods which is quick and safe, and the measurements of the C reactive proteins and ferritin in cerebrospinal fluid is one of these methods which will help speed the results.

In bacterial infections, increased amount of C reactive protein is a safe and practical way of early detection of diagnosis from inflammed meninxes, detection of C reactive protein which passes from serum to cerebrospinal fluid by passive diffusion signs that there is meningitis caused by bacteria.

Nowadays in acute phase response studies, ferritin is an important marker, recent studies show that during infectious disease course, measuring ferritin amounts in serum and in other body fluids is important also.

Due to increased number of infectious diseases such as meningitis, as a result of late admission of patients to hospitals and unconsciously use of antibiotics, we have difficulties in diagnosing central nervous system infections, thus we examined levels of C reactive protein and ferritin levels in cerebrospinal fluid and we tried to detect a relation between these two markers and diagnosis.

In this study performed in Yüzüncü Yıl University Department of Infectious Diseases on 30 patients who have been diagnosed with meningitis, we measured C reactive proteins and ferritin levels in cerebrospinal fluid and in addition to this we measured C reactive proteins and ferritin in 30 people who had lumbar puncture but had no meningitis, we measured cell numbers, protein and glucose levels from samples which we got via lumbar puncture.

We compared our findings of C reactive protein and ferritin levels in meningitis patients with a control group, we observed that C reactive protein and ferritin in cerebrospinal fluid is important markers for meningitis.

In this group of patients, cell numbers and protein levels increased parallel to C reactive protein and ferritin levels and the cerebrospinal fluid were significantly lower in all meningitis patients.

Detection of C reactive protein and ferritin in cerebrospinal fluid is a marker of bacterial cause of meningitis. This high levels of C reactive protein and ferritin proves that meningitis has a bacterial origin and these markers can be used as diagnostic criteria.

Keywords: C-reactive protein, Ferritin, Meningitis

KISALTMA VE SİMGELER

Lomber Ponksiyon: LP

Beyin Omurilik Sıvısı: BOS

Merkezi Sinir Sistemi: MSS

Amerika Birleşik Devletleri: ABD

Herpes Simpleks Virus: HSV

Sitomegalovirus: CMV

Human Immune Deficiency Virus: HIV

Haemophilus influenzae tip B: Hib

Immunglobulin: Ig

Gram: Gr

Miligram: mg

İntravenöz: İ.v.

Milimetre: mm

Bilgisayarlı Tomografi: BT

C-Reaktif Protein: CRP

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin ve spinal kordonu çevreleyen pia ve araknoid zarın inflamasyonuna menenjit denir. İnflamasyon sonucu araknoid zardaki kılcal damarların bütünlüğünün bozulması ile kan-beyin bariyerinin geçirgenliği artar; sıvı, protein ve lökositlerin beyin omurilik sıvısına (BOS) geçmesi kolaylaşır. Bu arada BOS'a geçen bakteriler, savunma mekanizmasının olmayışından dolayı hızla çoğalır. Sonuç olarak %10-%60 ölümlerle sonuçlanabilecek akut ve ciddi serebral infeksiyon tablosu ortaya çıkar(1,2).

Hemen her bakteriyel menenjitli hastada az veya çok beyin parankimide hastalığa iştirak edebilir, ventrikülit gelişebilir. Menenjit, erken tanı ve tedavinin son derece önemli olduğu bir hastalıktır; saatlerin önemi vardır. Uygun antibiyotiklerle hemen başlanacak tedavi ile komplikasyonsuz iyileşme ve ölüm oranının azaltılması mümkündür(1,3).

Ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma ve bilinç değişiklikleri olan bir hastada menenjit düşünerek hareket etmek bir zorunluluktur. Tanı lomber ponksiyon (LP) yapılarak alınan BOS'un incelenmesi ile konur. BOS analizi merkezi sinir sistemi (MSS) infeksiyonlarının tanısında, komplikasyonlarında ve sağaltımında önemli rol oynamaktadır. BOS, biyokimyasal ve hücrel değişiklikleri ile subaraknoidal ve yaygın leptomeningeal infeksiyon konusunda bize çok önemli bilgiler verebilir(1,3).

MSS infeksiyonu BOS'da hücre çoğalması, protein artışı ve glukoz düzeyinde düşme gibi değişikliklere neden olur. Menenjit gibi hayati öneme sahip infeksiyon hastalıklarının erken tanısı için laktik dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP), laktat, ferritin ve sitokinler gibi çeşitli biyokimyasal parametreler incelenmişlerdir(4,5,6).

Bu biyokimyasal parametreler içinde bulunan ve BOS'da bakılan laktat ve LDH düzeylerinin spesifitesi düşüktür; sitokinlerin rutin ölçümü ise pek çok hastanede mümkün değildir. Bununla beraber BOS'da ferritin ve CRP düzeyi ölçümü kolay, hızlı ve özgüllüğü yüksek yöntemlerdir(5,6).

Mikroorganizmaların, menenjit gibi infeksiyon hastalıklarının seyri esnasında immun sistemi indüklemeleri sonucunda, konakçı savunma mekanizmaları aktive olmakta ve ferritin ile CRP akut faz proteinleri olarak yüksek bulunmaktadır. Biz de menenjitli hastaların BOS'unda ferritin ve CRP düzeylerini ölçmeyi planladık. Ayrıca acil servise ve infeksiyon hastalıkları polikliniğine menenjit şüphesi ile başvuran; LP yaptığımız ancak menenjit tanısı almayan kişilerin BOS ferritin ve CRP düzeylerini de ölçmeyi amaçladık. Tüm hastalarda BOS protein ve glukoz düzeyleri de ölçüldü.

Menenjitli hastalardaki sonuçları, menenjit tanısı almayan hastalardaki BOS bulguları ile karşılaştırarak; menenjitli hastalarda erken tanıda ve tedavinin yönlendirilmesinde BOS ferritin ve CRP düzeylerinin saptanmasının tanıdaki değerlerini tespit etmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Menenjit

2.1.1.Tanımı ve Tarihçesi: Menenjit, çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu, beyin zarlarının akut veya süregen inflamatuvar bir hastalığıdır. SSS inflamasyonu menenjit, ensefalit ve meningoensefalit olmak üzere üç farklı patolojik durumu meydana getirebilir. Bakteriler, viruslar, mantarlar, kimyasal ajanlar, intravenöz immunglobulin gibi ilaçlar, sitokin akışını uyarak SSS içersinde inflamasyon başlatabilir(7,8).

SSS infeksiyonlarının patogenezi ve gidişi, beyin ve omuriliğin anatomisinin yanı sıra beyin ve omuriliğin damarlarla, kafa çiftleri ile, spinal sinir kökleri ile, meninkslerle ve üzerlerini örten iskelet yapısı ile olan ilişkilerinden büyük ölçüde etkilenmektedir(9,10).

Beyin, BOS içinde asılı durumdadır ve üzerini üç tabakadan oluşmuş meninksler sarmıştır. Piamater ve araknoide leptomeninks, duramatere pakimeninks adı verilir. Piamater beynin ve omuriliğin üzerini manşon gibi sarmıştır ve dördüncü ventrikül ile ilişki halindedir. Araknoid beyni ve omuriliği daha gevşek sarmıştır ve pia ile araknoid arasında BOS ile dolu subaraknoidal boşluk bulunur. Normal koşullarda kafatası içindeki tek meningeal aralık subaraknoidal boşluktur. Bu aralıkta oluşan infeksiyon leptomeninksin, beyin ve beyin sapını saran bütün yüzeyine yayılabilir ve lusckha-magendie deliklerinden geçerek ventrikülit oluşturabilir. Mikroorganizmalar genelde ilk üredikleri yerden kan aracılığı ile meninkslere ulaşarak, infekte eden ajana ve konakçının immun durumuna göre akut veya subakut olabilen menenjitleri oluştururlar(1,11).

Yüksek mortalitesi ve dikkat çekici klinik özellikleri ile, menenjit tablosu yüzyıllardır bilinmesine rağmen tam bir tanımlaması yapılamamıştır. Hipokrat iç kulak infeksiyonlarının intrakraniyal sonuçlarını belirtmiş, ancak ilk tanımlamalar 16. yüzyılda ortaya konulmuştur. Kıta Avrupası'nda menenjit ilk kez 1805 yılında "serebrospinal ateş" şeklinde Cenevre'de küçük bir epidemi sırasında, Kuzey Amerika'da da bir yıl sonrasında 1806'da "benekli ateş" olarak Massachusetts'de tanımlanmıştır. Ancak menenjitin tanısız olarak kabul edilen meningismus bulgusu 1910 yılında bir tıp öğrencisi olan Nathan Strong tarafından mezuniyet çalışması sırasında ortaya konulmuştur. Bugün klinik değerlendirmede kullanılan meningeal irritasyon bulgusu Vladimir Mihailovich Kernig tarafından 1882'de tanımlanmıştır. Meningismusun değerlendirmesi de Josef Brudzinski tarafından 1909'da yapılmıştır. Kesin tanı için gerekli BOS örneğinin alınması ilk kez Heinrich Quincke tarafından menenjitli bir hastada yapılan LP ile gerçekleştirilmiş ve LP'nin tanımı yapılmıştır(7,8,11,12).

2.1.2.Etyoloji ve Epidemiyoloji: Çok farklı etkenler leptomeningeal inflamasyona neden olabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yıllık bakteriyel menenjit insidansının 100.000'de 5.4-7.3 arasında olduğu bildirilmektedir(12-14).

Menenjitlerin etyolojik dağılımı; yaş gruplarına, coğrafi farklılıklara, mevsimlere, toplumun çeşitli etkenlere karşı aşılı olup olmamasına göre değişiklik gösterir. Toplumun genetik yapısı ve sosyoekonomik koşulları da, toplumdan topluma sık görülen etkenlerin farklı olmasında etkili olmaktadır(12-14).

Menenjit esas olarak bir pia-araknoidit'tir. Menenjit çok çeşitli mikroorganizmalar ile oluşabildiği gibi infeksiyon dışındaki hastalıkların bir belirtisi de olabilir(15).

Menenjite neden olan infeksiyon ve infeksiyon dışı nedenler aşağıda sınıflandırılmıştır(1,3,15).

Tablo 1:Menenjite Neden Olan Etkenler

1)İnfeksiyöz Etkenler

A)Bakteriler

Neisseria meningitidis

Haemophilus Influenzae

Streptococcus pneumoniae

Listeria monocytogenes

Streptococcus agalactiae

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Enterococcus faecalis

Aerobik gram negatif basiller (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*,

Pseudomonas aeruginosa)

Salmonella spp

Brucella spp

Nocardia spp

Actinomyces spp

Mycobacterium tuberculosis

B)Viruslar

Nonpolio enteroviruslar (Echo, Cocksackie viruslar)

Arboviruslar (St. Louis ensefalit virus, Kalifornia ensefalit viruslari, Doğu, Batı ve Venezuela beygir ensefalit viruslari ve Kolarodo kene ateşi)

Kabakulak virusu

Herpes viruslar (Herpes Simpleks virus (HSV) tip 1 ve 2, Varisella Zoster virus (VZV), Sitomegalovirus (CMV), Ebstein Barr virus (EBV), Human Herpes virus (HHV 6 ve 7)

Lenfositik koriomenenjit virus

Human immunodeficiency virus (HIV)

Adenovirus

İnfluenza A ve B virus

Parainfluenza virus

Rubeola virus

Rubella virus

Polio virus

Rota virus

C)Mantarlar

Candida spp

Cryptococcus neoformans

Aspergillus spp

Histoplasma capsulatum

Coccidioides immitis

Blastomyces dermatitidis

Sporothrix schenckii

Sporothrix spp

Pseudallescheria boydii

Cladosporium spp

Zygomycetes spp

D)Spiroketler

Treponema pallidum

Borrelia burgdorferi

Leptospira spp

Borrelia recurrentis

Spirillum Minus

E)Riketsiyalar

Rickettsia rickettsii, Coxiella burnetti, Rickettsia prowazekii, Rickettsia typhi, Rickettsia tsusugamushi

F)Protozoer ve Helmintler

Naegleria fowleri

Acanthamoeba spp

Toxoplasma gondii

Taenia solium

Trichinella spiralis

Trypanosoma spp

Paragonimus spp
Echinococcus granulosus
Strongyloides stercoralis
Schistosoma spp
Entamoeba histolytica

G)Diğer İnfeksiyöz Durumlar

Parameningeal infeksiyonlar (beyin absesi, otit, sinüzit, mastoidit, subdural abse, epidural abse, venöz sinüs tromboflebiti, kranial osteomyelit)

İnfektif endokardit

Bakteriyel toksinler (Streptokoksik farenjit, kızıl, toksik şok sendromu, difteri, boğmaca)

Viral postinfeksiyöz sendromlar

Aşı sonrası (kabakulak, kızamık, polio, boğmaca, kuduz aşıları)

2)İnfeksiyon Dışı Nedenler

A)Sistemik Hastalıklar

Sistemik lupus eritematozus

Sarkoidoz

Behçet hastalığı

Sjögren sendromu

Mikst konnektif doku hastalığı

Romatoid artrit

Polimiyozit

Wegener's granulomatosis

Lymphomatoid granulomatosis

Poliarteritis nodosa

Granulomatöz anjiit

Ailevi akdeniz ateşi

Kawasaki sendromu

B)İlaçlar

Antimikrobiyal ajanlar (trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin, penisilin, izoniazid)

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (ibuprofen, naproksen)

Azathioprine

Cytosine arabinoside

Carbamazepine

İmmunglobulin

Phenazopyridin

C)Çeşitli Uygulamalar

Postnöroşirurjik işlemler

Spinal anestezi

İntratekal injeksiyonlar

D)İntrakraniyal Tümör ve Kistler

E)Maligniteler

F)Diğerleri
Serum hastalığı
Yumuşak metal zehirlenmesi

ABD’nde 1978-1981 yılları arasında 27 eyalette yapılan bir araştırmada bakteriyel menenjit olgularının %80 nedenini *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* ve *Streptococcus pneumoniae* oluşturmuştur. Ancak son 15 yıl içerisinde bakteriyel menenjitin epidemiyolojisinde büyük değişiklikler meydana gelmiştir. 1995 yılında yapılan bir çalışmada bakteriyel menenjit insidansında dramatik bir düşüş olduğu izlenmiştir. Bu düşüşün en önemli nedeni konjugat *Haemophilus influenzae tip b (Hib)* aşısının rutin bebek aşılama programına girmiş olmasıdır. Hib aşılamasından sonra bakteriyel menenjit insidansı yarı yarıya azalmıştır. Aşılanmanın bir diğer etkisi olguların yaş dağılımında izlenmiştir. Hib aşılamasından önce olguların 2/3’ü ilk 5 yaş içinde görülürken artık çoğunluğu erişkin yaş grubunda gelişmektedir(15,16).

Sosyoekonomik koşulların menenjit insidansı üzerine etkisi iyi bilinmektedir. Yoksulluk, kalabalık yaşam, sağlık hizmetlerine ulaşmadaki güçlük ve ebeveynlerin düşük eğitim düzeyi, menenjit insidansını artıran faktörlerdir(17,18).

Son 15 yılda bakteriyel menenjit epidemiyolojisindeki bir diğer önemli değişiklik adolesan ve genç erişkin yaş grubunda meningokokkal menenjit vakalarındaki kümeleşmedir. Kümeleşme, zaman aralığı ve mesafe olarak gözlem altındaki popülasyon veya grupta beklenenden daha yakın olan 2 veya daha fazla olgunun bulunması (örneğin bir okulda aynı serogruptan birkaç olgu) şeklinde tanımlanabilir. Kümeleşmenin büyük kısmı lise düzeyindedir. Hastalık

prevalansının adolesan ve genç erişkinlerde en yüksek olması bu yaş gruplarında meningokok taşıyıcılığının sıklığı ile ilişkilidir(15,19).

Pnömonokok menenjit, pnömoni, otitis media, mastoidit, sinüzit, endokardit gibi pnömonokok infeksiyonlarının seyri esnasında komşuluk veya kan yoluyla uzak bir odaktan kaynaklanabilir. Splenektomi, multipl myeloma, hipogamaglobulinemi, malnütrisyon, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olanlarda infeksiyon ciddi seyretmektedir(1,20).

Listeria monocytogenes infeksiyonu yenidoğanlarda çok yaygındır. Gebelerin genital sistemi ve rektumunda asemptomatik olarak bulunabilir. Vakaların %10'u yenidoğanlarda görülmektedir. Yaşlılar, alkolikler, kanserli hastalar, *immunosupresif yetişkinler*, diabet hastaları, kollajen vasküler hastalığı olan kişiler, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı olanlar, *Listeria monocytogenes* menenjiti riskine sahiptirler(1,15,21).

Streptococcus agalactiae, asemptomatik gebe kadınların %15-40'ının vajinal veya rektal kültürlerinde izole edilmiştir. Anneden bebeğine bu yolla geçmektedir. Altta yatan hastalığı olan yetişkinlerde de görülebilir(12,14).

Gram negatif aerobik bakteri menenjitleri, kafa travması veya nöroşirurjik operasyonlar sonrası ve yaşlı, immunsupresif, gram negatif bakteri sepsisli hastalarda sık görülmektedir(3,22).

Staphylococcus aureus menenjiti, genellikle nöroşirurjik işlemler ve travma sonrasında görülmektedir(23).

Tüberküloz menenjit, toplumda tüberkülozun yaygınlığına paralel olarak görülür. Çocukluk çağında, özellikle ilk 5 yaşta sıktır ve genellikle primer infeksiyonun komplikasyonu olarak gelişir. Erişkin yaş grubunda her yaşta görülebilir, en fazla 25-45 yaşları arasında rastlanmaktadır(21,24,25).

Viruslar aseptik menenjitin en önemli nedenidir. ABD'de aseptik menenjitler yılda 10.9/100.000 kişide görülmektedir. Aseptik menenjit olgularının %80-85'inden enteroviruslar ve bütün aseptik menenjit olgularının %0.5-3'ünden HSV tip 1 ve tip 2 sorumludur(3,25).

2.1.3.Patogenez

Menenjitler çok sık olmamalarına rağmen, halen normal konakta gelişen en ciddi infeksiyonlardır. Mortalite ve morbidite oranları çok yüksektir; her 10 vakadan biri kaybedilmekte ve her 7 vakadan birinde ciddi sekeller kalmaktadır(12).

Bakteriyel menenjitin gelişmesi için patojen mikroorganizmaların subaraknoid boşluğa kadar ulaşması gereklidir. Genellikle bakterilerin, korunma mekanizmalarının oldukça sınırlı olduğu bu vücut boşluğuna gelişleri, hematojen yolla olur. Özellikle nazofarenkste kolonize olan bakterilerin çeşitli nedenlerle (sıklıkla viral üst solunum yolu infeksiyonundan sonra) dolaşıma geçişleri ile hematojen yayılımları gerçekleşir(26,27).

Menenjit gelişimi için mikroorganizmaların dört ana aşamayı gerçekleştirmesi gerekir. Bunlar kolonizasyon ve mukozal invazyon, dolaşıma geçiş ve vücut savunma mekanizmalarından kurtulma, kan-beyin engelini geçiş, BOS içinde yaşamını sürdürme ve çoğalmadır. Bu basamaklara karşı avantajlı morfolojik veya fonksiyonel özelliği olan mikroorganizmalar daha sık menenjit etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır(27,28).

Bakteriyel menenjitlerin en sık etkeni olan *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis* gibi bakteriyel menenjit etkenlerinin nörotropik potansiyelleri konakçının defansından kurtulma yeteneği ile ilişkilidir. Etken patojen, konakçının mukozal epitelinde kolonize olduktan sonra intravasküler boşluğa geçer ve orada canlı kalır, daha sonra da kan-beyin bariyerini geçerek BOS içinde yaşamaya başlar(28-30).

Patojen mikroorganizmanın konakçı mukozasına yerleşmesinden BOS içinde çoğalmasına kadar gelişen bakteriyel nörotropizm mekanizması **tablo 2**'de gösterilmiştir(27-29).

Tablo. 2: Bakteriyel nörotropizmin patogenetik mekanizması

Nörotropik Durum	Konağın Savunması	Patojenin Stratejisi
Kolonizasyon veya Mukozal invazyon	Sekretuar IgA Silier aktivite Mukozal epitelyum	IgA proteaz sekresyonu Siliostaz Adeziv pili
İntravasküler Yaşama	Alternatif kompleman yolu	Polisakkarid kapsülleriyle
Kan-beyin bariyerinin geçilmesi	Serebral endotel	Adeziv pili
BOS içinde yaşama	Zayıf opsonik aktivite	Bakteri çoğalması

Konağın plazma hücreleri tarafından salgılanan immunglobulin A'yı, *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* ve *Neisseriae meningitidis* gibi mikroorganizmalar IgA proteaz salgılayarak etkisiz hale getirir. *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* nazofaringeal infeksiyona neden olduklarında silier epitel hücrelerini hasara uğratar ve silier aktivite kaybolur(31).

Mukus bariyeri ve silier aktiviteyi geçen meningokoklar ve *H. influenzae*, aynı dokuda siliası bulunmayan epitel hücrelerine bağlanır. *Neisseria meningitidis* ve birçok gram negatif mikroorganizma pilileri aracılığı ile nazofarinks mukoza epiteline tutunur. Tutunma ve mukozal invazyondan sonra damar içine giren menenjit etkenlerinin çoğunda polisakkarit yapıda bir kapsül vardır; bu kapsül nötrofillerce fagosite edilmeyi önleyerek ve klasik

komplemana bağlı bakterisid etkinliğe direnç sağlayarak kan dolaşımında bakterinin varlığını kolaylaştırır. Daha sonra meninks invazyonu olur(28,29).

Buğün için menenjit patogenezinde en az bilinen basamak, bakterilerin kan-beyin engelini geçip BOS'a ulaşmalarıdır. Kan-beyin engelinde, özellikle koroid pleksus içerisinde yer alan epitel hücrelerinin fenestrasyon gösteren yapıda olması nedeniyle; koroid pleksus geçişin en uygun olduğu bölgedir. SSS içerisinde vasküler yapıların en yoğun bulunduğu ve kanlanmanın en fazla olduğu bölge olan koroid pleksus bu özelliği ile BOS yapımının gerçekleştiği alandır. Dolaşımda bulunan mikroorganizmalar kolaylıkla bu bölgede yoğunlaşabilir. Ayrıca son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalarda koroid pleksus ve serebral vasküler dokuda yer alan hücrelerin bakteriler için reseptör görevi yapan yapılar içerdikleri gösterilmiştir(29,30).

Patojen mikroorganizmalar BOS'a geçtikten sonra savunma mekanizmalarının hemen hemen bulunmadığı, besin kaynaklarının bol olduğu bir ortama girmiş olur. Subaraknoid aralıktaki nötrofiller ve diğer kan hücreleri, kompleman komponentleri ve immunglobulinler (Ig) olmadığı için bakteri BOS içine girdiğinde menenjit kaçınılmazdır. Deneysel infeksiyonlar, subaraknoid aralıktaki inflamasyonun oluşumunda bakterinin subkapsüler yüzey komponentlerinin (hücre duvarı ve lipopolisakkaritler), bakteriyel yüzey bileşenlerinden (polisakkarit ve pili) daha önemli olduklarını ortaya koymuştur. BOS içine pürifiye edilmiş hücre duvarı bileşenlerinin verilmesi canlı organizmanın oluşturduğu inflamasyon ve protein eksdasyonuna benzer bir reaksiyona yol açarken, kapsüler polisakkaritin hastalığa yol amadığı gösterilmiştir(28-30).

Bu bulgular antibiyotik etkisi ile bakterinin parçalanması sonucu açığa çıkan pnömokok hücre duvarı ya da lipopolisakkaridin inflamasyona yol açabileceğini göstermektedir. Pnömokok hücre duvar bileşenleri ya da lipopolisakkaridi, BOS'da tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) ve interlökin-1 beta (İL-1 beta) gibi çeşitli inflamatuvar sitokinlerin salınmasını sağlar. Bu sitokinler de BOS'ta inflamasyonun oluşumuna yol açar. Tavşanlarda meningokok lipopolisakkaridi intrasisternal verildikten 1-3 saat sonra TNF-alfa, İL-1 beta ve İL-6 BOS'a geçerek inflamasyon oluştururlar(32,33).

Lökositlerin, özellikle de nötrofillerin endotelden BOS'a geçişlerinin, sitokinler üzerinden sağlandığı üzerine pek çok deneysel çalışma vardır. Adezyon, endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve nötrofillerin yüzeyinde de karşılığı olan spesifik transmembran glikoproteinler aracılığıyla yönlendirilir. Özellikle İL-1, İL-6 ve TNF gibi lokal inflamatuvar sitokinlerin aktiviteleri sonucu endotel ve lökositlerde adezif glikoprotein kompleks dizisinin ortaya çıkması ve bunu takiben lökositlerin diapedezi ile BOS'a geçişi görülmektedir. BOS'a geçen nötrofiller, yine lokal olarak üretilen TNF, İL-1, İL-6, İL-8 gibi sitokinler aracılığıyla uyarılırlar ve toksik oksijen metabolitleri ile diğer inflamatuvar ürünlerini salgırlar. Serebral mikrodolaşımda oluşan hasar ve BOS'taki inflamasyon beyin ödemi kolaylaştırmakta, hem vazojenik (kan-beyin bariyerinin bozulması) hem de interstisiyel mekanizma (BOS rezorbsiyonunun azalması) ile intrakraniyel basınç artmaktadır. İleri dönemde serebral kan akımının azalması ve serebrovasküler otheregülasyonun bozulması sonucu nörolojik sekeller oluşur(32-34).

2.1.4.Klinik Belirti ve Bulgular

Klinik belirti ve bulgular hastanın yaşı ve hastalığın şiddetine göre oldukça değişiklik gösterir. Erken dönemde tanı ve tedavi, prognoz açısından son derece önemli olduğundan bulguların çok dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir(7,35).

Bakteriyel menenjitin başlangıcı genellikle ani ve yavaş olarak iki şekilde görülür. Ani başlangıç gösteren şeklinde, semptomlar akut olarak ortaya çıkar ve hızlı bir seyir gösterir. Hastalarda genellikle beyin ödemi, transtentoriyal ve serebellar herniasyon vardır. Yavaş başlangıç gösteren hastalarda ise semptomlar 1-7 gün içinde tedricen ortaya çıkar. Sıklıkla üst solunum yolu infeksiyonunun bazı semptomları da birlikte bulunur. Daha nadir olmak üzere bazı hastalarda respiratuar hastalıklardan 1-3 hafta sonra semptomlar ortaya çıkar(36,37).

Ateş, baş ağrısı, kusma (özellikle fışkırır şekilde), dalgınlık, konfüzyon, sık rastlanılan ilk belirtiler ise de bazı hastalarda konvülsiyon veya fokal nörolojik bulgular menenjitin ilk belirtileri olabilir. Menenjit tanısı atlanıp yanlış antibiyotik tedavisi uygulananlarda bu semptomlar maskelenebileceği gibi, çok hızlı seyir gösteren vakalarda bu semptomlar görülmeyebilir(1,38,39).

Hastalarda bulantı, kusma, iştahsızlık, fotofobi gibi belirtilerle birlikte, menengial inflamasyona bağlı olarak ense sertliği bulunur. Ense sertliği, subaraknoid boşlukta pürülan eksüdanın yarattığı irritasyona bağlı olarak ortaya çıkan menenjitin patognomonik bulgusudur. Ense sertliği veya bir diğer ifade şekli ile meningismus, boyun pasif fleksiyona getirilirken ortaya çıkan dirençtir. Fleksiyona direnç tüm hareket boyunca olabileceği gibi, hareketin sonunda çene sternuma değerken de olabilir. Ense sertliği her hastada bulunmayabilir ve genellikle hastalığın ilerlemiş evresinde görülür(35,39).

Tek başına ense sertliği yeterli bir bulgu olmakla birlikte Kernig ve Brudzinski belirtilerinin de müspet oluşu meningeal irritasyonun varlığını destekler. Kernig belirtisi, kalçası ve dizi fleksiyonda sırt üstü yatan hastada dizler ekstansiyona getirilmek istendiğinde, hastanın buna direnç göstermesi ve lomber bölgede ağrı olmasıdır. Brudzinski belirtisi ise; sırt üstü pozisyonda düz olarak yatan hastanın boyundan tutulup oturtulmaya çalışılırken kalça ve diz eklemlerinin spontan fleksiyona gelmesidir(40).

Akut bakteriyel menenjitli hastalarda bakteriyeminin kaynağına ait bulgu saptamak çoğunlukla mümkün olmaz. Bu kaynak genellikle üst ve alt solunum yollarıdır. Meningokok menenjitinde solunum sistemine ait bulgu, pnömokok veya *Haemophilus influenzae* menenjitinden çok daha azdır. Pnömokokkal menenjitlerin %50 kadarı pnömoni, otit gibi primer infeksiyonlardan sonra gelişen sekonder infeksiyonlardır. Bu nedenle akciğerler ve infektif endokardit yönünden kalp iyi değerlendirilmelidir. Aynı durum *H. influenzae* için de geçerlidir(1,3).

Boyun, göğüs ve konjonktivada peteşi görülmesi meningokok menenjitinin lehine yorumlanacak bir bulgudur. Diğer taraftan meningokoksemi sırasında eklem ve perikart tutulumları olabilir ve SSS belirtileri ortaya çıkmadan önce ekstremitelerde daha yaygın olmak üzere tüm vücutta purpura, peteşi ve geniş kanamalar olabilir. Hipotansiyonla birlikte seyreden, surrenal nekrozuna bağlanan Waterhouse-Friederichsen sendromu aslında bakterinin lipopolisakkaridinin tetiklediği bir endotoksik veya septik şok sonucu gelişen dissemine intravasküler koagülopati sendromudur(1,15,41).

Akut bakteriyel menenjitli hastalarda burun ve ağız çevresinde, mukoza ile deri arasında, herpes labialis'e diğer yüksek ateşle seyreden infeksiyonlardan

daha sık rastlanır. *N. meningitidis* menenjitinde pek ender, *H. influenzae* menenjitinde daha sık subdural steril efüzyon ve serebral venöz trombozis gelişebilir. *H. influenzae* menenjitinde hastalığın başlangıcında işitme kaybı gelişebilirse de, bilinci yerinde olmayan hastada bunu saptamak zordur(1,42).

Hastaların %15'inde kalıcı veya geçici kraniyal sinir paralizileri, hemiparezi gibi fokal nörolojik bulgular görülebilir. Optik sinir tutulumuna bağlı görme alanı kaybı nadir görülebilirse de hastalığın erken döneminde 6. sinir paralizisi ve fasial paralizisi gibi genellikle geçici kraniyal sinir paralizilerine rastlanabilir. Fokal nörolojik belirtiler beyin ödemeine bağlı olabileceği gibi, sekonder venöz ve arteriyel trombozlara da bağlı olabilir(43).

Tablo 3: Bakteriyel Menenjitli Hastalarda Belirti ve Bulgular

Belirti ve Bulgular	Sıklığı
Baş ağrısı	>=90
Ateş	>=90
Ense sertliği	> 80
Bilinç değişikliği	> 80
Kernig	>=50
Brudzinski	>=50
Bulantı	35
Konvülsiyon	30
Fokal nörolojik bulgular	10-20
Papilla ödemi	<1

2.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tanı: Ateş, başağrısı, bulantı-kusma ve bilinç değişikliği olan bir hastada menenjit düşünerek hareket etmek bir zorunluluktur. Tanı LP yapılarak alınan BOS'un incelenmesi ile konur. Dikkatli yapılan LP'nin kontrendikasyonları oldukça azdır(1,44).

LP için hastanın pozisyonu önemlidir. Hasta mümkün olduğu kadar yatağın kenarına çekilmeli, sırtı yatak kenarına paralel duruma getirilmelidir. Hastanın crista iliaca posterior'larını birleştiren çizgi 3-4. lomber aralığa uyar. Bu nokta parmakla yoklanarak iki spinal çıkıntı arası tırnakla işaretlenir. Bölgenin genişçe sterilizasyonu tamamlandıktan sonra lokal anestezi yapılır. En çok 3 dakika kadar beklenir ve ponksiyon iğnesi spinal çıkıntılarının ekseni yönünden ileri ve hafif yukarı doğru ilerletilir. Skolyozu olan hastalarda spinal çıkıntının ekseni sağa veya sola kaymış olabilir. Başarısız ponksiyonlarda bu özellik hatırlanmalıdır. İğne sırasıyla cildi, cilt altı dokusunu, supraspinal, interspinal ve sarı ligamentleri, epidural yağ dokusunu, durayı ve araknoidi geçerek subaraknoid aralığa girer. Bunlar arasında iğnenin durayı geçişi hissedilebilir. Erişkinlerde bu uzaklık deriden 5-6 cm kadardır. İğnenin yönü ponksiyon sırasında değiştirilmemelidir. Gerekiyorsa çekilmeli, yeniden yapılmalıdır. Dura delindikten sonra mandren çekilir. BOS gelmiyorsa mandren yerine konur, birkaç milimetre (mm) daha iğne ileriye itilir. BOS gene gelmezse iğne çekilmeli, baştan yeni bir yön verilerek ponksiyon tekrarlanmalıdır. İğneden kan gelirse yeni bir iğne ile ve başka bir aralıktan ponksiyon tekrarlanmalıdır. BOS elde edilmişse önce manometreyle basınç ölçülür. Hastanın sakin bir durumda olması doğru değerlendirme için gereklidir. Öksürme ve ıkınma ile

basınç artar. Yatar durumda normal BOS basıncı yaklaşık 200 mm su, oturur durumda ise 300 mm su'dur(44).

LP kontrendikasyonları: Serebral kitle oluşturan lezyon, nörolojik bulguların varlığı, bradikardi, hipertansiyon ve göz dibi bulgularının yüksek BOS basıncını düşündürmesi, trombositopeni ($<50.000/mm^3$), koagülasyon bozukluğu ve LP yapılacak bölgede deride inflamasyon bulunmasıdır. Bu kontrendikasyonların bir kısmında, hasta yan yatırılarak ve 3-4 ml'den fazla sıvı almamak kaydıyla LP yapılabilir. Bazı hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) çekirmek, BOS basıncını düşürmek için intravenöz (i.v) manitol ve steroid vermek uygun görülebilir(1,44).

Her LP yapılışında mutlaka önce basınç ölçülmeli, sonra hücre sayımı, biyokimyasal inceleme (şeker, protein) ve mikrobiyolojik incelemeler için örnekler alınmalıdır. Menenjitte BOS renginin bulanık olması, şekerin düşük olması ve parçalı nüveli lökositlerden zengin pleositoz olması temel bulgulardır(3,35).

BOS normalde berrak görünümündedir. Mililitrede (ml) 200'den fazla lökosit, ml'de 400'den fazla eritrosit veya protein miktarının fazla olması BOS'un bulanık görünümde olmasına yol açar(15).

Normal BOS glukoz konsantrasyonu 45 mg/dl'den fazladır. BOS içindeki glukoz miktarının düşmesi "hipoglikorazi" olarak adlandırılır. Hipoglisemi varlığında BOS glukozu düşük, hiperglisemi olduğunda yüksek bulunacağından LP'den hemen önce kan alınarak BOS/serum glukoz oranı değerlendirilmelidir. Kan glukoz düzeyi normal (70-120 mg/dl) olduğunda normal BOS/serum glukoz oranı 0.6'dır. BOS/kan glukoz oranının 0.5'den küçük olması anormal kabul edilir. Bakteriyel menenjitlerde bu değer genellikle

0.3'den küçüktür. BOS protein düzeyinin 50 mg/dl üzerinde olması anormal kabul edilir. LP travmatik olduğunda BOS'taki her 1000 eritrosit için 1 mg/dl protein artışı olduğu göz önüne alınmalıdır. Çocuklarda BOS'ta 0-5 mononükleer hücre (lenfosit ve monosit) olabilir. Normalde BOS'ta polimorfonükleer lökosit (PMNL) yoktur. Bakteriyel menenjitli vakaların %90'ında BOS'ta lökosit sayısı 100/ml'den, %65-70'inde 1000/ml'den fazladır ve PMNL hakimiyeti (total hücrenin %75-95'i PMNL'dir) vardır. Hastalığın erken döneminde lenfosit hakimiyeti görülebilir. Viral menenjitli vakaların %20-75'inde de hastalığın erken döneminde PMNL hakimiyeti görülür. Yenidoğan, çocuk ve erişkinlerdeki normal BOS bulguları tablo 4'de gösterilmiştir(39,45,46).

Tablo 4:Normal Beyin Omurilik Sıvısının Özellikleri

Görünüm	:berrak, su gibi
Renk	:renksiz
Dansite	:1.006-1.008
pH	:7.31
Hücre sayısı	:0-5 lenfosit/mm ³
Protein	:lomber 20-40 mg/dl, sisternal 15-25 mg/dl, ventrikül 5-10 mg/dl
Albumin	:%50-55, gamaglobulin %8-10, 6 günlüğe kadar olan çocuklarda 70 mg/dl 4 yaşına kadar olan çocuklarda 24-25 mg/dl
Glukoz	:Açlık kan şekerinin ¹ / ₂ - ² / ₃ kadarı. 45-60 mg/dl. Diabetlilerde daha yüksektir.
Klorür	:113-127 mEq/L
Sodyum	:117-137 mEq/L
Potasyum	:2.3-4.6 mEq/L
Kalsiyum	:2.3 mEq/L
Magnezyum	:2.2 mEq/L
Üre	:8-28 mg/dl
Laktik dehidrogenaz	:8-50 ünite/L

Yukarıdaki patolojik ifade ve rakamlar çoğunluk için geçerlidir. Ancak bunlar, bazen hastalığın erken dönemlerinde görülmeyebilir; bu sebeble şüpheli durumlarda 12-18 saat sonra yeniden LP yapılarak değerlendirilmesi faydalı olur. Tablo 5'te menenjitli hastalardaki BOS bulguları verilmiştir(1,47).

Tablo 5: Menenjitli Hastalarda BOS Bulguları

	Akut bakteriyel	Viral aseptik	Tbc menenjit
Görünüm	Bulanık	Berrak, opakt	Berrak, opakt
Renk	Samani, yeşilimsi	Renksiz	Ksantokromik
Lökosit sayısı	>1000/mm ³	<1000/mm ³	<1000/mm ³
Lökosit tipi	PMNL	Lenfosit	Lenfosit
Protein	100-400mg/dl	45-100mg/dl	100-500mg/dl
Glukoz	<40mg/dl	Normal	<40mg/dl

Akut bakteriyel menenjitli bir hastada ilk 12 saat zarfında BOS bulanık olmayabilir. Tüberküloz menenjitli hastaların BOS'larını da her zaman ksantokromik renkte görmek mümkün olmayabilir. Bazı aseptik viral menenjitli hastaların BOS'unda ilk etapta PMNL'lerin çoğunlukta olduğu görülebilir. Aksine listeria, brusella akut bakteriyel menenjitlerinde BOS'ta lenfositler PMNL'lerden fazladır, görünüm bulanık değildir. Glukoz konsantrasyonu normal kalabilir(35,47).

BOS alındıktan sonra ilk yapılması gereken işlemlerden biri de 1 ml BOS'un santrifüje edilerek tüpün dipinden yayma yapıp, gram boyası ile boyanmasıdır. BOS'ta bakteri görünme oranı bakteri sayısına bağlıdır. Direkt boyalı preparatlarda bakteriyi görme şansı %50-80 civarındadır(1,35).

Akut bakteriyel menenjitli hastalarda BOS'un rutin olarak ekilebileceği en uygun besiyeri, Castaneda yöntemi ile hazırlanmış, difazik yani sıvı ve katı besiyerinin bir şişede hazırlandığı, kalp-beyin agar ve buyyonu (Brainheart broth-agar)dur. *Haemophilus influenzae*'nin üremesini sağlamak için aynı besiyerine hematin ve nikotinamid içeren "Haemophilus supplement" eklenmesi yeterlidir. BACTEC aerobic medium içeren şişelerde bakterinin kolonilerini görme olanağı yoktur, pasaj gerekir, bu ise zaman kaybına neden olur(35,48-50).

İnkübasyonun %10 karbondioksit içeren ortamda yapılması *N. meningitidis* ve *B. abortus*'un üremesini kolaylaştırır, diğer bakterilerin üremesini ise engellemez. *N. meningitidis* kolayca otolize uğrayacağından BOS bekletilmeden ekim yapılmalıdır(35,48).

Akut bakteriyel menenjitli hastalarda tüm infeksiyonlarda olduğu gibi tam kan, idrar, dışkı ve balgam incelemeleri indirekt olarak tanıya yardımcı olur. Bakteriyel menenjitte genellikle lökositoz ve sola kayma vardır. Hastalığın ilk 48 saati içinde lökositoz görülmeyebilir. Uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı olan hastalarda hiponatremi, serum ozmolaritesinde azalma, idrarla sodyum kaybında artma ve yüksek idrar ozmolaritesi görülür(46,48).

BOS'ta yapılan özel tetkikler Counter immünelektroforez ve latex partikül aglütinasyon testi ile kapsüler polisakkarit antijenlerinin aranması, BOS'ta akut faz reaktanlarının, LDH ve laktik asit düzeylerinin saptanması olarak sayılabilir. Bir diğer özel tetkik polymerase chain reaction (PCR)'dir. PCR özellikle kültür negatif bakteriyel menenjitlerde etkenin tespiti için kullanılabilir(49,50).

Ayırıcı Tanı: Ayırıcı tanıda viral aseptik menenjit ve ensefalitler, fungal menenjit, amip meningoensefalitleri, subaraknoid kanama, intraserebral anevrizma perforasyonu ilk düşünülmesi gereken hastalıklardır. Ayrıca nörosifiliz, Lyme hastalığı, MSS belirtilerinin ağır seyrettiği tifo, infeksiyöz mononükleozis, riketsia infeksiyonları akut bakteriyel menenjitleri taklit edebilir. BOS bulguları herhangi bir infektif menenjite uymayan hastalarda serebral lösemik tutulum, meningeal karsinomatosis, glioma sarkoidosis, vaskülit, infektif endokarditli hastada septik emboli hatırlanması gereken diğer hastalıklardır(49,50).

2.1.6. Tedavi

Enfeksiyon hastalıkları içerisinde, modern tedavi yaklaşımları ve antimikrobiyal tedavi başarısının en belirgin olduğu hastalık gruplarından biri menenjitlerdir. Antimikrobiyal ajanlarla menenjitlerin mortalitesinde belirgin düşüşün sağlanmasına rağmen, morbiditesi bugün için de ciddi problem olmaya devam etmektedir. Bu nedenle hastanın hayatta kalması kadar, sonraki yaşam kalitesini arttırmak için yapılan çalışmaların önem kazandığı günümüzde, etkili ve hedefe yönelik tedavinin erken dönemde başlanmasının önemi daha açık olarak ortaya çıkmaktadır(51).

MSS, gerek anatomik yapısı, gerekse kan-beyin engelinin fizyolojik özellikleri nedeniyle kapalı bir alandır. Bu özellikler enfeksiyondan korunmada avantaj sağlarken, bakteriyel menenjitte bir bakıma, immün sistem fonksiyonlarının sınırlandırılması nedeni ile dezavantaj oluşturmaktadır(52,53).

Akut bakteriyel menenjit tedavisinde antibiyotikler iv yoldan uygulanmalı, bakterisidal antibiyotikler tercih edilmelidir. Altta yatan hastalığı, immün yetersizliği olanlarda, travmatik ve postoperatif gelişen menenjitlerde ampirik tedavide daha geniş antibakteriyel spektrum sağlayacak antibiyotik kombinasyonu düşünülmelidir ve BOS'a iyi geçtiği bilinen antibiyotikler tercih edilmelidir. İyi bir menenjit tedavisi için kullanılan antibiyotiğin, üretilen bakteri için saptanan minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerinin 10-30 kat konsantrasyonu BOS'ta elde edilebilmelidir. Genel olarak kabul görmüş tedavi sürelerinden önce tedavi kesilmemelidir(54,55).

Ampirik antibiyotik seçimi: LP yapılamayan bir sağlık kurumunda hastayı bir hastaneye sevk etmeden önce ilk gören hekimin menenjit düşünüyorsa iv seftriakson vermesi uygundur; çünkü komplikasyonları ve

mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir. Seftriakson erişkinde 2 gram (gr), 150-200 ml %5'lik dekstroz içinde infüzyon şeklinde verilmelidir. Seftriakson hastane dışında gelişmiş, altta yatan hastalığı olmayanların akut bakteriyel menenjitinde sorumlu olan *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*'ya etkilidir. Bu uygulama daha sonra yapılacak BOS kültüründe bu bakterilerin üremesini engelleyecektir. Ancak erken tedaviye başlamanın faydaları yanında bu dezavantaj her zaman göze alınmalıdır. Yukarıda adı geçen üç bakteriye *Listeria monocytogenes*'i ilave etmek isteyenler seftriakson'a ampisilini kombine edeceklerdir. Seftriaksonun yarılanma ömrü uzun olduğu için hastaya 12 saat kazandırır(42).

3. kuşak sefalosporinlerin olmadığı devrelerde ampisilin ve kloramfenikol kombinasyonu uzun yıllar bu amaçla kullanılmıştır. Halen alternatif tedavide yer alır(51,56,57).

Kan-beyin engeli, sadece lipid çözünürlüğü iyi olan veya taşıyıcı aracılıklı özgün geçiş mekanizmalarının izin verdiği moleküllerin geçişine olanak tanıyan oldukça etkili bir fizyolojik engeldir. Bir antibiyotiğin BOS'a geçişi ve etkinliğine tesir eden faktörler arasında,

- a) Kan-beyin-bariyerindeki bozukluğun derecesi,
- b) Antibiyotiğin moleküler büyüklüğü,
- c) Antibiyotiğin proteine bağlanma özelliği,
- d) Antibiyotiğin lipid içerisinde çözünürlük derecesi,
- e) Antibiyotiğin hafif asit ortamda etkili olabilmesi (menenjitli bir hastanın BOS'u hafif asittir) bulunur(58,59).

Seftriaksonun bu özellikler arasında en olumsuz yönü proteine bağlanma kapasitesinin yüksek oluşudur. Ancak bu bağlantı reversibl'dir. BOS'a geçişi ve

serbest şekilde dönüşü yüksektir. Antimikrobiyal ajanlar BOS'a geçişlerine göre Tablo 6'da gruplandırılmıştır(51,60).

Tablo 6: Antimikrobiyal Ajanların beyin-omurilik sıvısına geçişleri

I.Normal şartlarda BOS'a geçişleri iyi olanlar

Kloramfenikol

Sulfanamidler

Trimetoprim-sulfometaksazol

II.Meninks enflamasyonu varlığında geçişi iyi olanlar

Penisilinler

Penisilin G

Ampisilin

Tikarsilin

Azlosilin

Mezlosilin

Piperasilin

Sefalosporinler

Sefuroksim

Sefotaksim

Seftriakson

Sefdizoksım

Seftazidim

Karbapenemler

İmipenem

Meropenem

Glikopeptidler

Vankomisin

Teikoplanin

Kinolonlar

Rifampisin

III. Meninks enflamasyonu varlığında bile geçişi iyi olmayan ajanlar

Aminoglikozidler (yenidoğan döneminde BOS geçişleri vardır.)

Gentamisin

Tobramisin

Netilmisin

Amikasin

Klindamisin

Eritromisin

Fusidik asit

Tetrasiklin

Gram boyama zaman geçirilmeden hemen hazırlanabilen ve hızlı tanı koymada son derece faydalı olabilen bir yöntemdir. Bakteriyel menenjitte henüz tedavinin başlanmadığı dönemde gram boyama ile etken patojen % 70-90 oranında gösterilebilir ve bunların %80'i kültür yöntemleri ile üretilebilir(55).

LP yapıp BOS metilen mavisi ve gram boyası ile boyandıktan sonra mikroskopta görülen bakteriye göre antibiyotik seçimi:

1-Gram pozitif diplokok (*S. pneumoniae*):

Vankomisin+Seftriakson veya Sefotaksim.

2-Gram negatif diplokok (*N. meningitidis*): Kristalize Penisilin G veya ampisilin. Penisilin alerjisi olanlarda kloramfenikol.

3-Gram pozitif basil (*Listeria monocytogenes*): Ampisilin (veya Kristalize Penisilin G)+Gentamisin.

4-Gram negatif kokobasil (*H. influenzae*): Sefotaksim veya Seftriakson.

5-Gram negatif basil: Seftazidim+Amikasin veya gentamisin olabilir(1,61,62).

Aşağıda BOS kültüründe üreyen bakteriye göre antibiyotik seçim ilkeleri verilmiştir:

I-S. *pneumoniae*: Vankomisin+Seftriakson veya Sefotaksim. Eğer bakteri penisilin (MİK:≤0.1mcg/ml) ve seftriaksona (MİK:≤0.5mcg/ml) duyarlı ise bunlardan biri ile tedaviye devam edilebilir, eğer sadece seftriaksona duyarlı ise seftriakson tek başına kullanılır. Eğer her iki antibiyotiğinde MİK değerleri yukarıda belirtilen değerlerin üzerinde ise ve aynı zamanda deksametazon kullanılacak ise vankomisin+rifampisin veya seftriakson+rifampisin tercih edilmelidir.

II-*N. meningitidis*: Kristalize Penisilin G kristalize veya ampisilin.

III-*H. influenzae*: Seftriakson, veya sefotaksim(Ampisilin+kloramfenikol uzun yıllar kullanılmıştır, ancak seftriakson veya sefotaksim BOS'u çabuk steril hale getirir ve işitme kaybını daha aza indirir).

IV-*L. monocytogenes*: Ampisilin+gentamisin.

V-B grubu streptokok: Ampisilin+gentamisin.

VI-*Enterobacteriaceae*: Seftriakson veya sefotaksim (alternatif: sefepim, meropenem).

VII-*Staphylococcus aureus*: Nafsilin, Oksasilin veya vankomisin.

VIII-*Pseudomonas aeruginosa*: Seftazidim+amikasin+pefloksasin.

IX-Brusella: Rifampisin+doksisiklin+seftriakson (alternatif: rifampisin+TMP-SMZ+seftriakson, rifampisin+doksisiklin+streptomisin).

X-*Staphylococcus epidermidis*: Vankomisin.

XI-*Troponema pallidum*: Penisilin G.

XII-*Leptospira*: Penisilin G (alternatif doksisiklin).

XIII-*Borrelia burgdorferi*: Penisilin G, alternatif kloramfenikol, siprofloksasin, vankomisin, doksisiklin.

XIV-*Bacillus anthracis*: Penisilin G (alternatif: kloramfenikol, siprofloksasin, vankomisin, doksisiklin).

XV-Amip (*Naegleria fowleri*): Metronidazol, lipozomal amfoterisin B (1,3).

Menenjitli hastalarda steroid tedavisi: Akut bakteriyel menenjit, antibiyotik teknolojisindeki gelişmeler ve modern yoğun bakım birimlerine karşın, halen dünyada bulaşıcı hastalıklara bağlı ölüm nedenleri sıralamasında ilk 10 içerisinde yer almaktadır. İyileşen olguların %30-50'sinde nörolojik sekel kalması, sorunun bir diğer önemli yanını oluşturmaktadır. Davranış değişiklikleri, mental-motor gelişme geriliği, nöbetler, hidrosefali, *H. influenzae tip B*'ye bağlı menenjitlerde %38'e kadar ulaşan işitme bozuklukları ile akut bakteriyel menenjitlerin geniş bir komplikasyon çizelgesine sahip olması, antibiyotikler dışında ek tedavi olanaklarına yönelik arayışı kamçulamış; kortikosteroid kullanımında bu açıdan önemli bir tartışma konusu olmuştur(63-65).

Kortikosteroidlerin akut bakteriyel menenjitteki kullanımında amaç, subaraknoid bölgedeki inflamasyonu önleyerek beyin dokusunda oluşabilecek zedelenmeyi engellemektir. Bu alanda ilk klinik çalışmalar 1960'lı yıllarda başlamıştır. İlk çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmemiş, ancak 1988'de iki çift-kör plasebo kontrollü çalışmada deksametazon kullanımının özellikle *H. influenzae tip B* menenjitlerinde işitme kaybını belirgin olarak azalttığı gösterilmesi çalışmalara hız vermiştir. Erişkin hastalarda yakın döneme kadar bu alanda çok az çalışma bulunduğu görülmektedir. Van de Beek ve arkadaşları (66) akut bakteriyel menenjit tedavisinde deksametazon kullanan çift-kör plasebo kontrollü toplam 623 hastayı kapsayan 5 çalışmayı analiz ettiklerinde, belirgin yan etki görülmesiz steroid kullanımının ölüm oranını ve nörolojik sekel oranını anlamlı düzeyde azalttığını göstermişlerdir(66,67).

Akut bakteriyel menenjitte steroid kullanımında bir başka kaygı inflamasyonun baskılanmasıyla antibiyotiğin subaraknoid aralığa yeterli geçmeyeceğidir. Yapılan çalışmalarda seftriakson BOS düzeyinin, steroid kullanımından etkilenmediği gösterilmiş; yine vankomisin BOS düzeyinin de steroid kullanımından etkilenmediği, fakat bu grupta tedavi başarısızlığı olan olgular olması nedeniyle, akut bakteriyel menenjitte vankomisin ve steroidi birlikte kullanılan hastaların yakın izlemi önerilmiştir(68).

Ülkemiz koşulları göz önüne alındığında, pek çok bölgede hastanın ikinci ya da üçüncü basamak bir hastaneye ulaşmasına kadar geçecek sürenin menenjitin klinik seyri açısından kritik önem taşıdığı ortadadır. Deksametazon solüsyonunun oda ısısında 3 yıl kutu ömrü olması ve gerektiğinde kas içi de uygulanabilmesi nedeniyle birinci basamakta menenjit kuşkusu durumunda ilk

doz antibiyotik tedavisine başlanacak ise deksametazon da birlikte verilebilir(68,69).

Sık görülen etkenlerin neden olduğu toplumdan kazanılmış akut bakteriyel menenjitte, tıbbi öyküsünde bilinen kronik bir hastalığı ya da bağışıklık sistemini baskılayan bir hastalığı olmayan gerek çocuk, gerekse erişkin hastalarda erken dönemde verilen steroid destek tedavisinin olumlu etkileri gösterilmiştir(69,70).

2.1.7. Komplikasyonlar

Subdural ampiyem, bebeklerde menenjitin komplikasyonu olarak %2 civarında gelişebilir. Erişkinlerde ve çocuklarda ise menenjit oluşmadan mastoidit veya sinüzitin yayılımı ile meydana gelebilir(1,71).

Vasküler komplikasyonlar, çok kez fatal seyirlidir. Septik veya aseptik arteriyol ve venöz tromboz beyin kökünde enfarktlara neden olur. Kavernoöz sinus, lateral sinus, süperior sagital sinus trombüsleri şiddetli baş ağrısı, konvülsiyon, konfüzyon ve hemi veya kuadriparezi veya paralizilere neden olur. Serebral ödem ve hidrosefali gelişebilir(3,72).

Akut bakteriyel menenjit geçiren hastalarda geçici veya kalıcı olabilen diğer komplikasyonlar arasında kranial sinir paralizileri, işitme kaybı, görme kaybı ve zeka geriliği sayılabilir(1,15).

Menenjitli hastalarda antidiüretik hormon (ADH) salgılanması artabilir, bunun sonrasında sitotoksik serebral ödem oluşabilir. MSS infeksiyonlarında %5 civarında diabetes insipidus gelişme riski vardır. Öğrenme güçlüğü kalıcı olabilir(73,74).

2.1.8. Prognoz

S. pneumoniae, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* göz önünde tutulduğunda mortalitesi en yüksek menenjit pnömokok menenjitidir (% 20-40). Meningokok menenjitinde bu oran %10-30, *H. influenzae* menenjitinde ise %5-10 civarındadır. Mortalite oranları yenidoğan ile çok yaşlılarda daha yüksektir. Mortaliteyi bu üç bakteri dışındaki etkenler ile hastada altta yatan hastalıkların varlığı etkiler. Ayrıca erken tedaviye başlamanın önemi büyüktür. MSS operasyonları sonrası gelişen *Pseudomonas aeruginosa* menenjitlerinde uygun antibiyotik kombinasyonu tedavisine rağmen ölüm oranı çok yüksektir(1,15,71).

Prognozu kötü yönde etkileyen faktörler şunlardır:

1. Hastanın bir günden fazla tedavisiz kalması,
2. Periferik kan lökosit sayısının düşük oluşu,
3. BOS'ta lökosit sayısı düşük olmasına rağmen kültürde bakterinin üremesi,
4. Hb konsantrasyonunun düşüklüğü,
5. BOS glukoz konsantrasyonunun çok düşük olması,
6. Kan kültüründe bakterinin üremesi,
7. BOS'un geç sterilizasyonu,
8. Hastanın hastaneye getirilişinde şok veya komada oluşu,
9. Meningoensefalit,
10. Yaş (yenidoğan, ileri yaş),
11. İmmun yetersizlik, lösemi, organ transplantasyonu, diabet, pnömoni ve endokardit gibi altta yatan hastalıkların varlığı,
12. Etken olan mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık paterni,
13. Menenjitin MSS operasyonundan sonra gelişmiş olması,
14. LP sırasında serebral herni gelişmesi(1,73).

2.2. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, pnömokokların C kapsül polisakkaridine karşı oluşan proteinlere benzeyen ve inflamatuvar ve infeksiyöz hastalıklarda kanda yükselen alfa-globulin yapısında bir akut faz reaktanıdır. CRP, mol ağırlığı 120.000 dalton olan homojen bir proteindir. Birbirine özdeş ve nonkovalan olarak bağlı, siklik simetrik 5 subunitten oluşmuştur. İnsanda CRP üretimini denetleyen genin 1 nolu kromozomun üzerinde bulunduğu saptanmış ve lokusu belirlenmiştir. CRP yapısal olarak Ig'lerden farklı olmasına rağmen bazı fonksiyonları bakımından immunglobulinlere benzemektedir. CRP ve Ig sentezini stimüle eden uyaranların farklı olması yanında, sentez yerleri de farklıdır(75,76).

CRP hepatositler tarafından sentez edilir ve plazmada normalde eser miktarda bulunur. Normal serum konsantrasyonu 1 mg/ml değerinden düşük olan CRP düzeyi, akut faz cevabı sırasında birkaç yüz kat artar. CRP, C1q ile başlayan klasik kompleman yolunun önemli bir aktivatörüdür. Kompleman aktivasyonu en az IgG antikor ile olduğu kadar etkilidir. Sonunda eğer ligand hücre yüzeyinde ise hücrenin lizisine neden olur. Bu arada komplemanın sıvı fazda aktif olan fragmanları da meydana gelir ve böylece CRP antikorlar gibi ligandlara bağlanabilir, fagositoz için opsonizasyon yapabilir. Hücre hasarı ve inflamasyon reaksiyonları başlatır(77,78).

CRP için tarif edilen diğer aktiviteler, T-lenfositlerine selektif bağlanma ve bunların bazı fonksiyonlarını değiştirme; platelet agregasyonu ve aktivasyon reaksiyonlarını aktive etme; fagositik hücrelerin aktivite ve mortalitesini değiştirmeyi içerir(75,78).

CRP'nin normal fonksiyonu organizmaya faydalıdır ve bu da patolojik mikroorganizmaların ürünlerini erken tanıma mekanizması gibi davranmakla gerçekleşebilir. CRP'nin esas rolü zedelenmiş dokulardan salıverilen ve toksik potansiyeli bulunan maddeleri tanımak, onları bağlayarak zararsız hale getirmektir. CRP kompleman sisteminin klasik yolunu aktive ederken, alternatif yolu baskılar. CRP'nin asıl düzenleyici faktörünün İL-6 olduğu düşünülmektedir. CRP'nin yükselmiş serum konsantrasyonu, aktif doku hasarı yapan bir olayın kesin bir kanıtıdır. CRP ölçümü böylece organik hastalık için kolayca yapılabilen bir test sağlar. İnflamatuvar hastalıklarda CRP cevabı genellikle yüksektir ve hastalık aktivitesi için bir objektif indeks olarak ya da tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılabilir. Ancak CRP üretimi doku hasarına nonspesifik bir cevap olduğundan; CRP değerleri ayrıntılı klinik bilgilerin ışığı altında yorumlanabilir(79,80).

Görünüşte benzer olan inflamatuvar hastalıklardaki değişik CRP cevaplarının nedeni açık değildir. Bu yalnızca doku hasarının natürünü ve/veya genişliğini yansıtabilir veya CRP'nin kendisinin üretimindeki genetik varyasyona bağlı olabilir. Ayrıca primer hastalığın kendisinin ve/veya tedavisinin hastalıkla beraber bulunabilecek bir enfeksiyonda klasik klinik ve patolojik kanıtların maskelenebildiği Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) ve lösemi gibi hastalıklarda, serum CRP ölçümü tabloya eklenen enfeksiyonu tanıma kolaylığı sağlar. CRP seviyeleri her büyük operasyondan sonra yükselir, ancak komplikasyon olmadan postoperatif iyileşme gerçekleşirse 7-10 günde normal seviyesine iner. Bu düşüş olmaz veya ikinci bir yükselme olursa bu durum sekonder enfeksiyon ya da tromboembolik komplikasyonlar açısından erken uyarı sağlar(81-83).

CRP cevabı steroidler de dahil olmak üzere genel antienflamatuar ya da immünsüpresif ilaçlardan, bunlar altta yatan hastalığın aktivitesini etkilemediği sürece etkilenmez(81,84).

Artan CRP üretimi bir çok enfeksiyon türüne oldukça erken ve duyarlı bir cevaptır. CRP'nin özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda hızlı bir artış gösterdiği, bu artışın serumda olduğu gibi enfeksiyondan etkilenmiş olan doku ile ilişkili sıvılarda, örneğin periton, sinovya ve BOS'ta olabileceği bildirilmiştir(85,86).

MSS enfeksiyonunun akut döneminde serum CRP tespitinin tanısal değeri söz konusudur, çünkü CRP artışı pürülan bir olayın göstergesidir. Özellikle menenjit olgularında, bakteri ve virus enfeksiyonlarının birbirinden ayırt edilmesinde, BOS CRP düzeyi kullanılabilir. BOS CRP düzeyindeki yükseklik genellikle bakteriyel enfeksiyon lehine bir göstergedir. Kısa sürede sonuç alınabilmesi de acil koşullarda önemli bir avantaj sağlamaktadır(85,86).

Serum CRP'nin menenjitlerin ayırıcı tanısında kullanılacak bir test olduğu bir çok çalışmada vurgulanmıştır(78).

2.3. Ferritin

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar sonucu bozulan homeostazı yeniden sağlamak için konakta bir çok fizyolojik değişiklikler olur. Bu sistemik biyokimyasal değişiklikler genel olarak akut faz yanıtı olarak bilinir. Akut faz yanıtı metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik olayları içerir. Bu değişikliklerin çoğu enfeksiyon başladıktan saatler ve günler sonra görülür. Enfeksiyon etkeninin yaptığı uyarıya bağlı olarak aktive olan makrofajlar

salgıladıkları sitokinlerle (TNF, İL-1, İL-6) bahsedilen değişiklikleri başlatır(87,88).

Akut faz proteinlerinin sentezi TNF, İL-1, İL-6 tarafından düzenlenir. Akut faz yanıtı ateş, vasküler geçirgenlikte değişiklik ve bir çok organda metabolik ve katabolik değişikliklerle karakterizedir(89,90).

Sitokin uyarısı sonucu karaciğerde yapı ve işlevsel olarak heterojen bir grup protein üretilir. Bakteriyel uyarı sonucu düzeyleri artan bu proteinlere pozitif akut faz proteinleri denir. Pozitif akut faz proteinlerinden birisi de ferritindir. Serum ferritin düzeyleri, demir eksikliği anemisinde azalır; karaciğer hastalıkları, hemokromatozis, akut ve kronik enfeksiyonlar, çeşitli malign tümörler ve kronik enflamatuvar hastalıklarda artar(90,91).

Ferritin demir depolanması ve metabolizmasında anahtar rol oynayan izometrik bir proteindir. Ferritinin büyük çoğunluğu dokularda bulunup, ancak çok az bir kısmı serumda bulunmaktadır(91,92).

Ferritin dokuya özel isoferritinler olarak bulunduğu bilinen demir depo eden bir glikoproteindir ve serumda radioimmünassay (RIA) ile ölçülebilir. Çoğu laboratuvarında normal sınırları 30-300 ng/ml arasında değişir ve geometrik ortalama erkeklerde 88, kadınlarda 49'dur(93).

Ferritinin elektron mikroskobu incelemelerinde görülen şekli kübiktir. Yüksek miktarda demiri olan merkezsiz bir çekirdek kısmı ve etrafında her biri 18.500 kadar moleküler ağırlık gösteren 4 alt birimden oluşan bir protein kabuğu vardır. Ferritin ultrasantrifüj incelemelerine göre homojen değildir. Fakat eriyiği kadmiyum klorür ile muamelede kristalleşir ve homojenlik gösterir(93).

Günümüzde akut faz cevap çalışmalarında ferritin önemli bir gösterge olarak göze çarpmaktadır. Son çalışmalarda, enfeksiyon hastalıklarının seyri

esnasında ferritinin serum ve diğer vücut sıvılarındaki miktarının önemi belirtilmiştir(91,92).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde 01.01.2005-30.06.2006 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen menenjitli hastalar ile Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine ve acil servise başvuran, menenjit şüphesi olan hastalardan alınan beyin-omurilik sıvıları ile yapılmıştır.

Yukarıdaki tarihler arasında enfeksiyon hastalıkları servisinde bakteriyel menenjit tanısı ile takip edilen 30 hastanın BOS'unda hücre sayısı, protein, glukoz, CRP ve ferritin düzeyleri ölçülmüştür. Yine aynı tarihler arasında menenjit şüphesi ile acil servise ve enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran, menenjit tanısı almayan 30 hastanın alınan BOS'unda hücre sayısı, protein, glukoz, CRP ve ferritin düzeyleri belirlenmiştir, bu grup kontrol grubu olarak seçilmiştir.

BOS protein ve glukozu Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında, İntegra 800 adlı cihazda kolorimetrik yöntemle ölçülmüştür. BOS ferritini yine Araştırma Hastanesi hormon laboratuvarında İmulite 2000 adlı cihazda, Chemiluminescent-immunoassay yöntemiyle ölçülmüştür. BOS CRP ise, nefelometrik yöntemle, Dade Behring-BN 2000 adlı cihazda ölçülmüştür. BOS hücre sayısı enfeksiyon hastalıkları kliniği laboratuvarında sayılmıştır.

Sonuçlar bilgisayarlı istatistik programı SSPS 13.0 for Windows kullanılarak student-t testine göre değerlendirildi. Hasta grubunun BOS'taki hücre sayısı, protein, glukoz, CRP ve ferritin düzeyleri, kontrol grubu sonuçları ile karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Aşağıdaki tabloda çalışmamıza aldığımız menenjitli hastaların BOS hücre sayısı, protein ve glukoz düzeyi, ferritin ve CRP değerleri verilmiştir.

Tablo7: Bakteriyel menenjitli 30 hastanın BOS bulguları

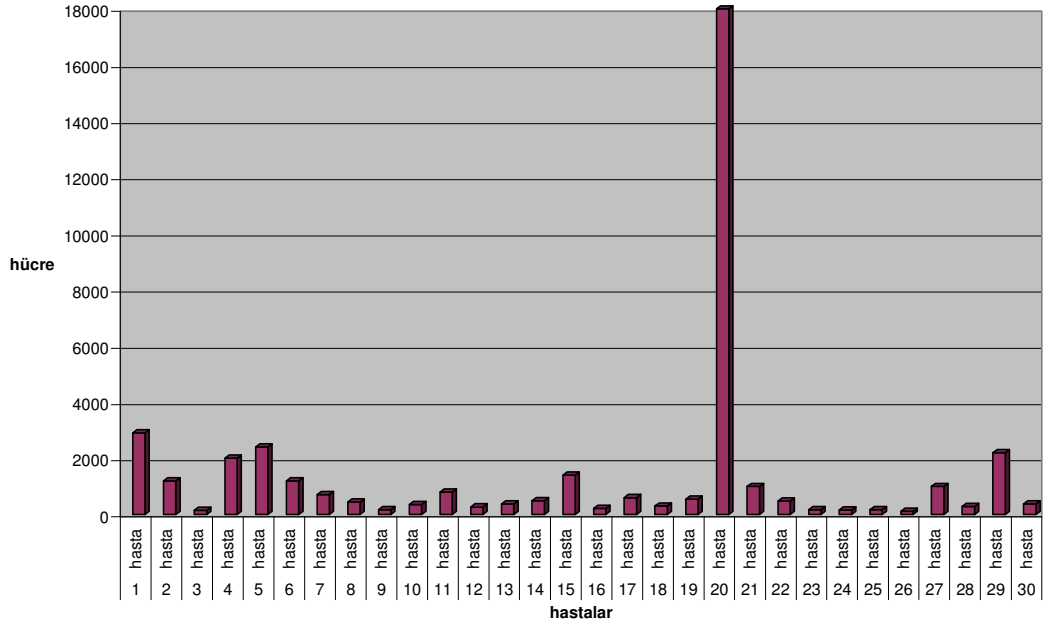
Ad Soyad	Hücre Sayısı (mm ³)	Protein mg/dl	Glukoz mg/dl	Ferritin ng/ml	CRP mg/dl
M.D	2900	2478	4	17.8	8
Z.A	1200	1344	37	38	5.8
F.A	150	554	37	13.2	5.7
E.D	2000	2004	18	19	12.7
M.Ö	2400	3034	0	17.4	9
M.G	1200	1000	52	42	40
A.Ç	700	1800	34	22	14
N.T	450	1100	31	22	4
S.K	170	1920	30	21	14
N.İ	350	540	28	28	23
S.D	800	1118	36	136	6.8
A.İ.Ç	270	596	30	25.6	43
Ö.T	370	1108	24	15.2	2.98
C.İ	490	1411	37	93	15
İ.T	1400	892	25	25	6
A.K	220	372	40	34	8
K.Ö	600	564	26	38	7
K.B	300	642	8	13	5
S.Y	550	649	34	17	6
Z.E	18000	1746	14	619	15
M.Ş.T	1000	1399	7	28	3
İ.B	480	585	36	22	15
F.Y	170	451	48	6	3
G.B	160	550	38	15	8
A.A	170	680	22	332	21
A.A	110	934	46	166	9
N.A	1000	763	19	15	6
N.Ç	280	1600	33	19	15
F.T	2200	1121	35	17	5
F.K	380	760	7	131	22

Aşağıdaki tabloda çalışmamıza aldığımız kontrol grubu hastaların BOS hücre sayısı, protein ve glukoz düzeyi, ferritin ve CRP değerleri verilmiştir.

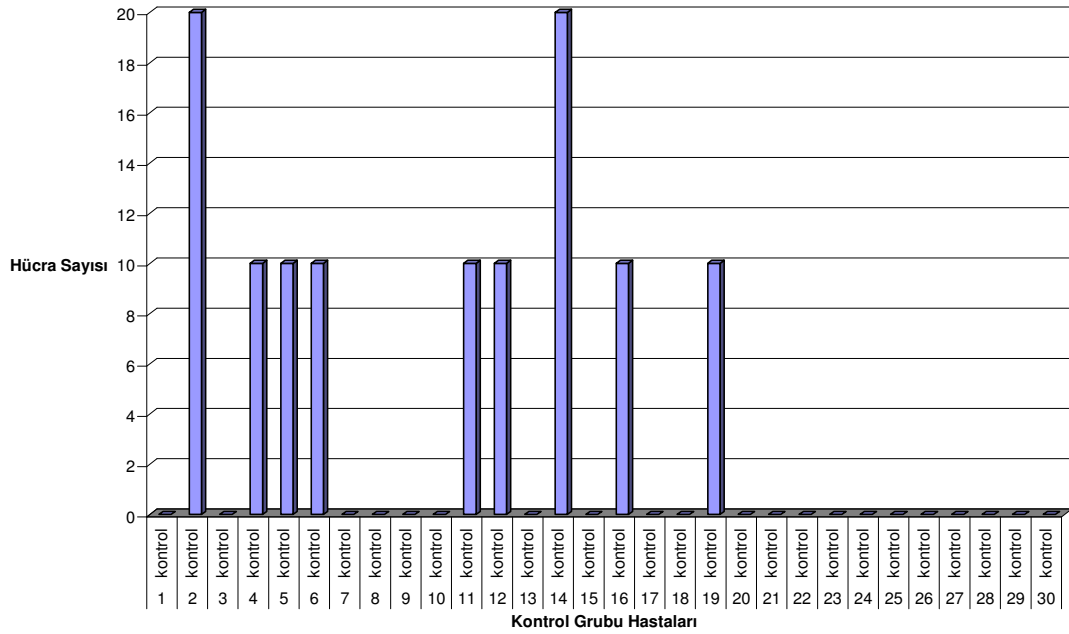
Tablo 8: Kontrol Grubu 30 hastanın BOS Bulguları

Ad Soyad	Hücre Sayısı (Mm ³)	Protein mg/dl	Glukoz mg/dl	Ferritin ng/ml	CRP mg/dl
A.B	0	444	62	6	2
D.Y	20	357	46	5	3.5
A.T	0	430	59	3	4
K.Ç	10	400	44	2	3
Ş.B	10	300	42	1	4
S.A	10	158	45	2	2
H.G	0	151	51	1	2
M.K	0	202	41	1	4
N.K	0	161	38	4	3
M.U	0	170	56	4	5
E.Y	10	170	47	3	4
R.Ş	10	191	61	14	2
N.D	0	209	52	8	2
S.U	20	176	35	6	3
R.Ö	0	159	52	5	2
F.T	10	167	40	4	4
U.K	0	226	49	2	3
Z.Y	0	409	70	5	2
N.E	10	174	48	7	3
M.H	0	359	54	5	2
B.V	0	422	47	8	2
N.T	0	341	42	7	2
G.C	0	384	41	5	2
Y.T	0	280	54	2	2
A.T	0	301	51	7	2
Y.Y	0	330	60	6	2
H.D	0	250	48	9	2
E.D	0	203	57	6	2
H.K	0	303	43	5	2
Y.G	0	157	59	7	2

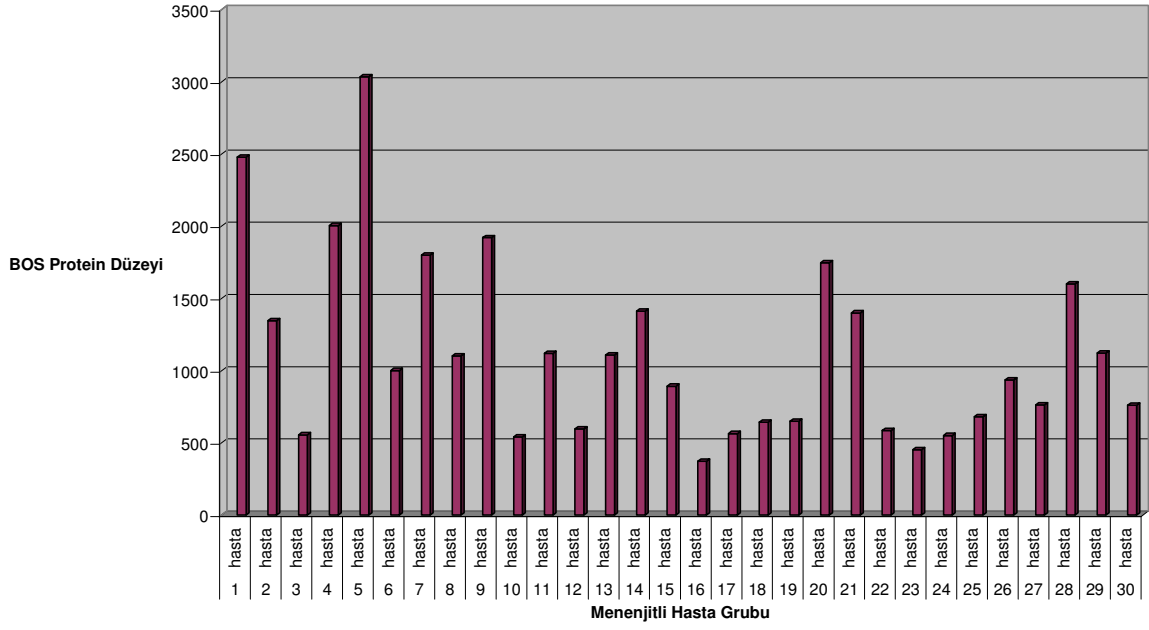
Menenjitli hastalarda BOS hücre sayısı



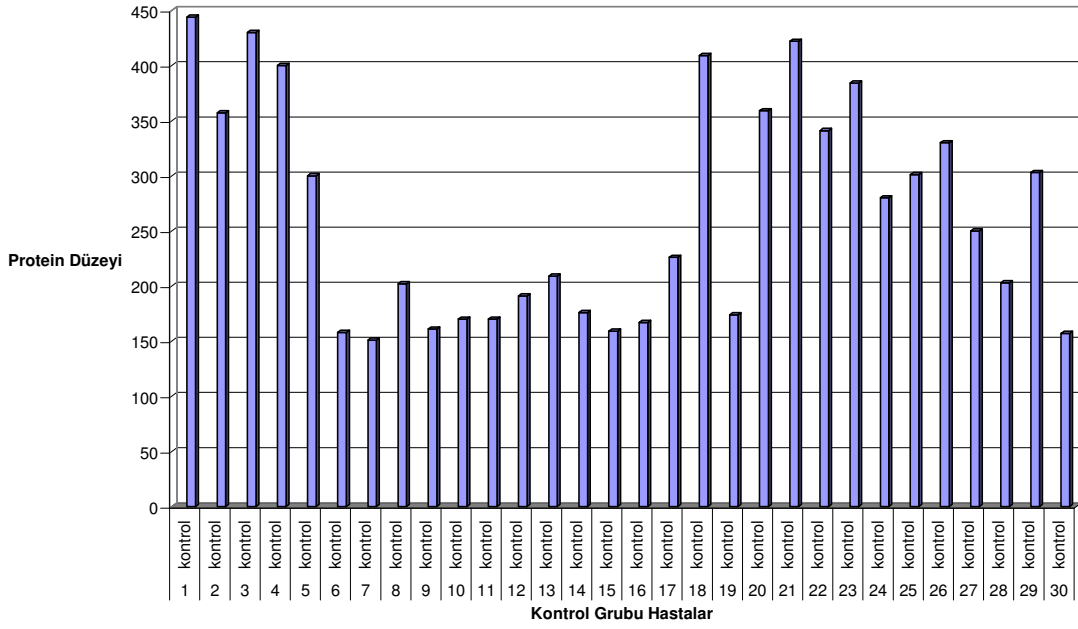
Kontrol grubu BOS hücre sayısı



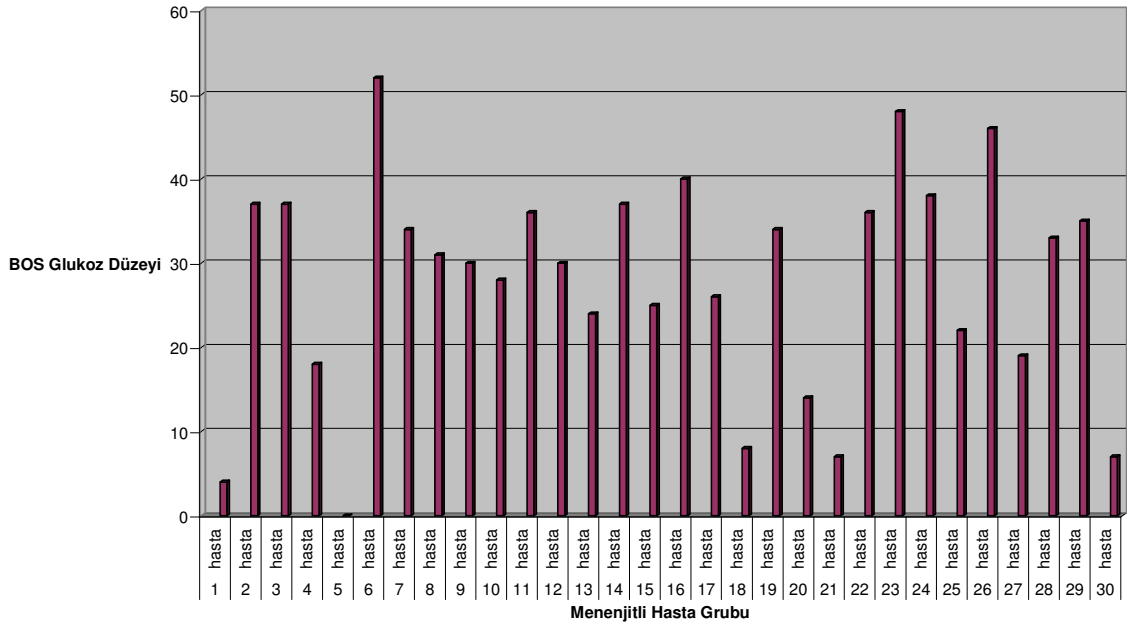
Menajitli Hastalarda BOS Protein Düzeyi



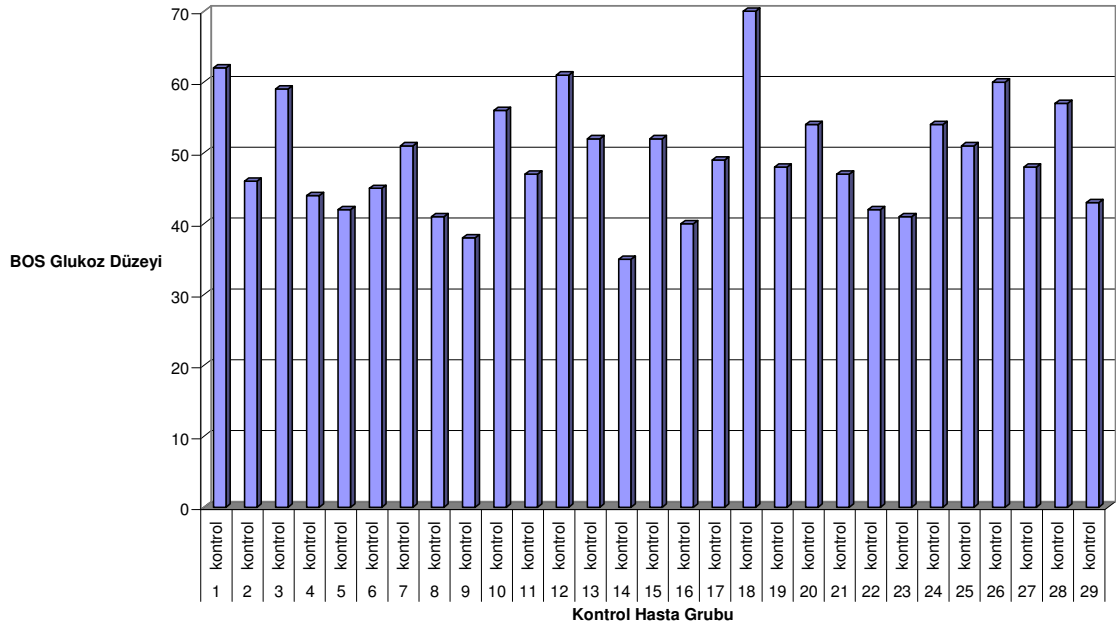
Kontrol Grubu BOS Protein Düzeyi



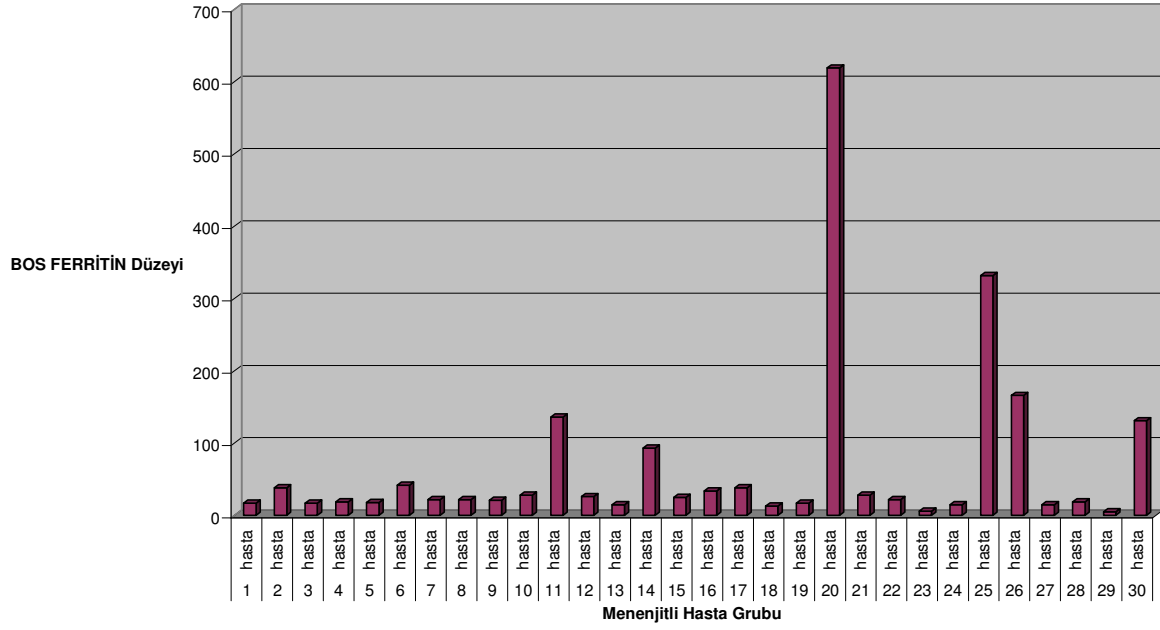
Menenjitli Hastalarda BOS Glukoz Düzeyi



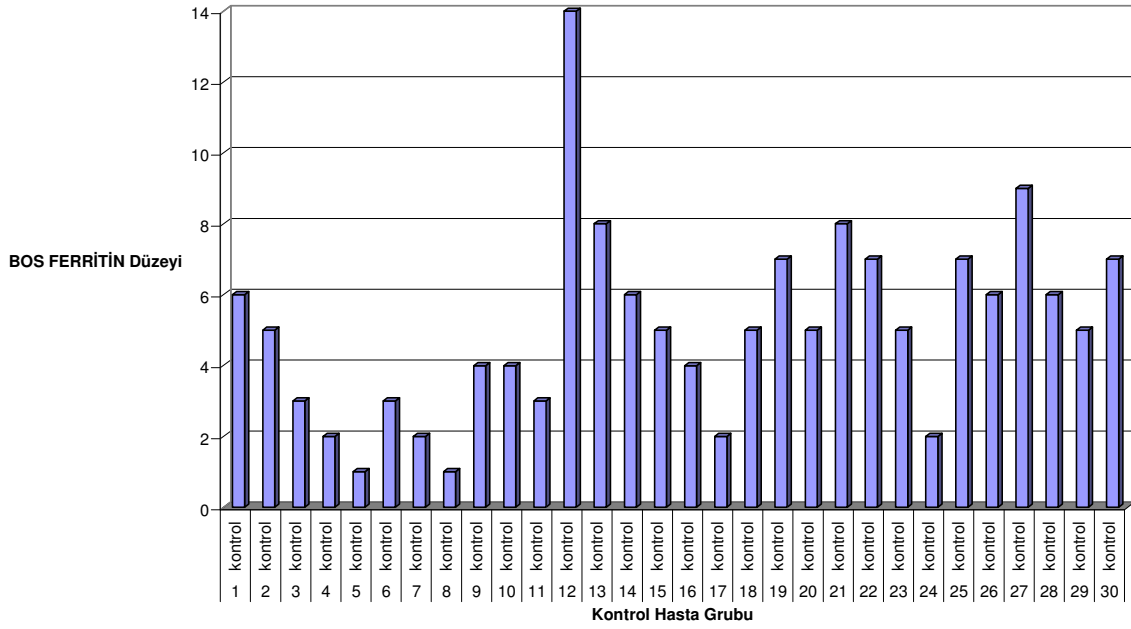
Kontrol Grubunda BOS Glukoz Düzeyleri



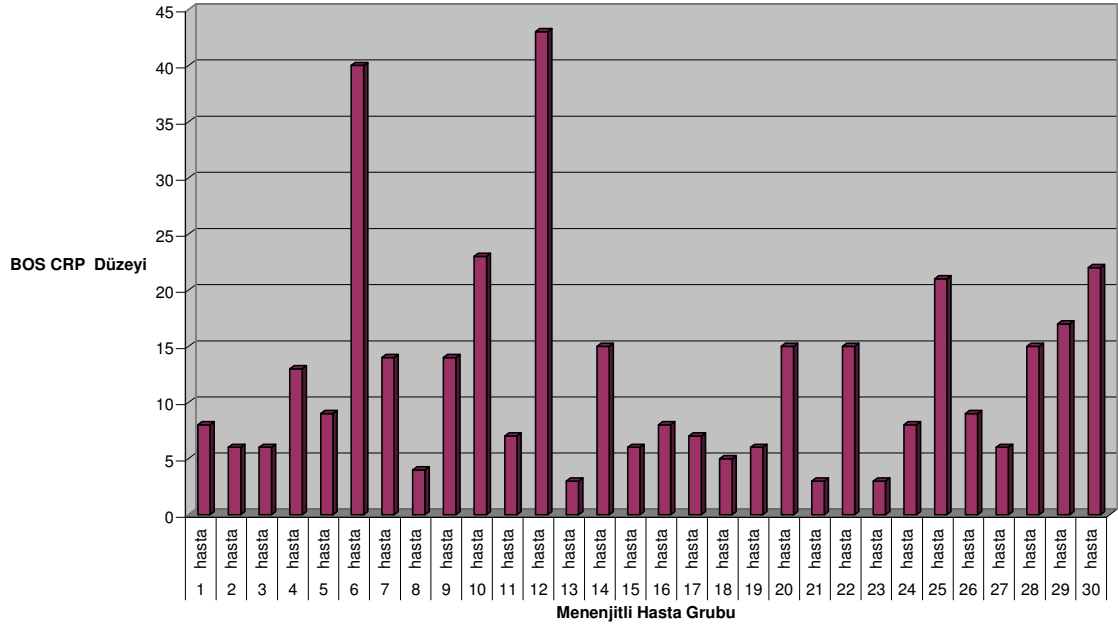
Menajitli Hastalarda BOS FERRİTİN düzeyleri



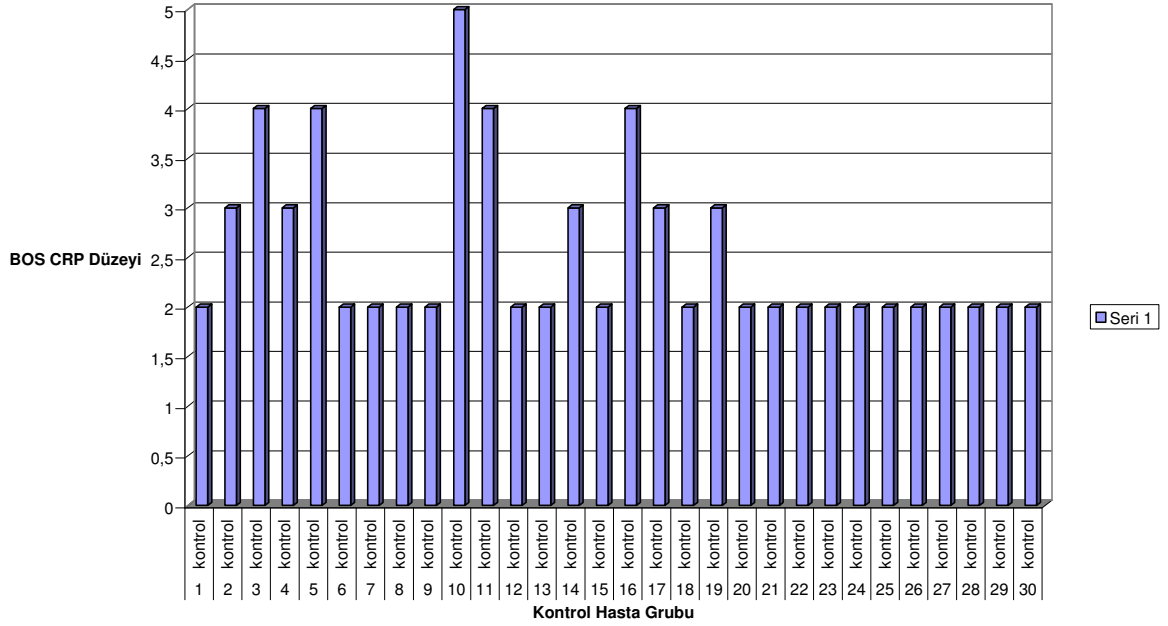
Kontrol Grubu BOS FERRİTİN Düzeyi



Menenjitli Hastalarda BOS CRP Düzeyleri



Kontrol Hasta Grubu BOS CRP Düzeyleri



5. SONUÇLAR

	Grup					
	Kontrol		Hasta		Total	
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	t	P
Hücre	3,67	6,15	1349,00	3230,04	-2,281	,026
Protein	266,13	99,77	1123,83	645,60	-7,191	,000
Glukoz	49,80	8,23	27,87	13,34	7,664	,000
Ferritin	5,07	2,74	66,63	123,93	-2,720	,009
CRP	2,53	,86	12,37	9,76	-5,495	,000

BOS Parametreleri İçin Bağımsız Gruplar Arası T-Testi Analiz Tablosu

BOS Parametreleri	Grup		
	Kontrol	Hasta	t
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
Hücre	33.67 ± 6.15	1349.00 ± 3230.04	-2.281*
Protein	266.13 ± 99.77	1123.83 ± 645.60	-7.191**
Glukoz	49.80 ± 8.23	27.87 ± 13.34	7.664**
Ferritin	5.07 ± 2.74	66.63 ± 123.93	-2.720**
CRP	2.53 ± 0.86	12.37 ± 9.76	-5.495**

*:p<0.05; **:p<0.01

Yukarıdaki tabloda çalışmamızın bağımsız gruplar arası T testi analiz sonuçları verilmiştir. Sonuçlar çalışılan tüm parametreler açısından anlamlı çıkmıştır.

Biz çalışmamızda menenjitli hastalarda BOS ferritin ve CRP düzeylerini saptamayı ve kontrol grubuyla karşılaştırmayı ve böylece menenjit gibi önemli bir hastalıkta BOS'da ferritin ve CRP düzeylerini ölçerek; hastalığın tanısında ve prognozunun takibinde bu parametrelerin yol gösterici olabileceğini göstermeyi amaçladık.

Çalışmamıza aldığımız menenjitli hasta grubundaki BOS ferritin ve CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. BOS hücre sayısı ve protein düzeyleri hasta grubunda ferritin ve CRP düzeylerine paralel olarak yüksek saptandı. BOS glukoz düzeyleri ise tüm hastalarda anlamlı derecede düşük saptandı.

6. TARTIŞMA

Vücutta büyük yıkımlara yol açan bakteriyel menenjit gibi hastalıklarda mortalite ve morbiditeyi en aza indirmek için erken tanı ve tedavinin önemi büyüktür(94,95).

Menenjitlerin tanısı için bir çok yöntem geliştirilmiştir. Semptom ve klinik bulgular tanıda önemli olmakla birlikte BOS'un rutin biyokimyasal ve mikrobiyolojik tetkikleri tanıyı koydurabilir. Ancak bazen BOS'un rutin tetkikleri tanı için yeterli olmayabilir. Bu nedenle BOS'un elektroforetik, immunolojik ve serolojik çalışmalarına kadar değişik yöntemler geliştirilmiştir. Son zamanlarda akut faz proteinleri olan CRP ve ferritinin MSS enfeksiyonlarının tanısındaki değerleri hakkında çalışmalar bildirilmiştir(96,97).

CRP'nin özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda hızlı bir artış gösterdiği bilinmektedir. Bu artışın serumda olduğu gibi enfeksiyondan etkilenmiş olan doku ile ilişkili sıvılarda örneğin periton, sinovya ve BOS'ta da olabileceği belirtilmiştir. Biz kliniğimizde yaptığımız çalışmada 30 menenjitli hastanın BOS, CRP ve ferritin düzeylerini ölçerek; bu düzeyleri kontrol grubunun BOS, CRP ve ferritin düzeyleri ile karşılaştırdık.

BOS'ta CRP'yi araştırmış olan Corral ve arkadaşları (98) %100 duyarlılıkla bakteriyel olaylarda BOS'ta CRP düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardı.

Biz de çalışmamızda bakteriyel menenjitli hastalarda, Corral ve arkadaşlarının tespit ettikleri gibi BOS CRP düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptadık($p<0.05$).

CRP'nin yükselmiş serum konsantrasyonu, aktif doku hasarı yapan bir olayın kesin bir kanıtıdır. CRP ölçümü böylece organik hastalık için kolayca yapılabilen bir

test sağlar. Hem hızlı hem de kesin labarotuvuar metodlarıyla saptanabilme kolaylığı CRP'nin klinik çalışmalardaki onemine katkıda bulunur(99-102).

Philip ve Baker(103) nefelometri yöntemi kullanarak bakteriyel menenjitli 11 yenidoğanın sadece 2'sinde BOS'ta CRP'nin yükseldiğini göstermişlerdir. Öte yandan bir grup araştırıcı menenjitte BOS'ta CRP'yi araştırmışlar ve bakteriyel menenjitli hastalarda önemli bir farklılık bulamamışlardı(104).

Donald ve arkadaşları(105) bakteriyel, viral ve tüberküloz menenjitli hasta gruplarında kontrollü olarak radial immun difüzyon yöntemi ile BOS'ta CRP bakmışlar ve yüksek CRP düzeyleri saptamışlardır.

Ambramson ve arkadaşları(106) ise yaptıkları çalışmada 74 bakteriyel menenjitin 72'sinde, menenjiti olmaksızın ateşi olan 80 hastanın 6'sında yüksek BOS CRP düzeyleri tespit etmişlerdir.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde yapılan bir çalışmada, menenjitli hastaların serum CRP düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmaya 61 hasta alınmış ve olguların 28'i akut bakteriyel, 13' tüberküloz ve 20'si aseptik menenjit tanısı almışlardır. Akut bakteriyel menenjit ve tüberküloz menenjit olgularında serum CRP düzeyleri çok yüksek olarak belirtilmiştir(48).

Gray ve arkadaşları(107) solid faz radioimmun yöntem kullanarak yaptıkları çalışmaları ile menenjitli hastalarda BOS'ta CRP düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

Macrofarlane ve arkadaşları(108) 34 bakteriyel menenjitli hastanın 33'nde %97 duyarlılıkla BOS'ta CRP'yi pozitif bulmuşlardır.

etingl ve arkadaşlarının(109) radial immunodifüzyon yöntemi ile 28 bakteriyel menenjitli, 13 aseptik menenjitli hastada yaptıkları çalışmada BOS CRP değerleri yüksek olarak bildirilmiştir.

Yukarıda bahsettiğimiz tüm çalışmalar bizim elde ettiğimiz verilerle uyumludur. Artan CRP üretimi bir çok mikrobiyal enfeksiyon türüne oldukça erken ve duyarlı bir cevaptır. Böylece CRP ölçümü standart mikrobiyolojik testlerin zor uygulandığı durumlarda menenjit hastasına yaklaşımda kullanışlı bir metottur.

Biz çalışmamızda daha öncede söylediğimiz gibi BOS ferritin düzeylerini de ölçtük. Ferritin büyük, sferik bir moleküldür; çapı 120 angstrom ve moleküler ağırlığı 450.000 daltondur. Ferritin oligomerlerden oluşmuştur. BOS'ta bakılan biyokimyasal markerlar arasında ferritinin ölçümü kolay ve hızlıdır. Her hastanede yapılabilen bir yöntemdir ve bakteriyel menenjitler için spesifitesi yüksektir(5,6).

Tüm mikroorganizmaların gelişmesi için demire ihtiyaçları vardır. Ferritin inflamatuvar cevaplar sırasında sentez edilir, savunma sistemi harekete geçtiğinde artmış olarak saptanabilir. Bakteriyel menenjitlerin tanısında BOS ferritin seviyesi, diğer ölçümlerden kolay olması, sensitivitesinin yüksek olması ile işleri kolaylaştırır. Ayrıca ferritinin stabilitesi diğer proteinlerden yüksektir(5,6).

Young ve arkadaşları(5) menenjitli hastalarda BOS ferritin düzeyini, menenjiti olmayan ve viral menenjitli hastalardan anlamlı derecede yüksek olarak saptamışlardır. Onların çalışmalarında BOS ferritin düzeylerinin bakteriyel menenjitin erken tanısı için belirleyici olduğu gösterilmiştir.

Gruener ve arkadaşları(110) yine menenjitli hastalarda BOS ferritin seviyesini kontrol grubuna göre oldukça yüksek saptamışlardır.

Katnik(111) bakteriyel menenjitlerde ferritin ölçümünün erken yanıtta anlamlı olduğunu, BOS ferritin düzeylerinin %94 oranında tanıyı doğruladığını ispatlamıştır. Katnik Menenjit olmayan vakalarda ferritinin %100 negatif olarak saptandığını söylemiştir.

Takahasi ve arkadaşları(112) 7.5 ng/ml BOS ferritin düzeylerinin menenjit tanısı için anlamlı olduğunu; bu değerin sensitivitesinin %100 ve spesifitesinin %78 olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda bu bulgular ile uyumlu olarak, menenjitli hastalarda BOS ferritin düzeyleri, 7.5 ng/ml değerinin oldukça üstünde bulundu.

Youm ve arkadaşları(113) BOS'taki 9.2 ng/ml ferritin değerinin sensitivitesinin %92, spesifitesinin %81 olduğunu belirtmişlerdir.

Katnik(111) yaptığı çalışmada verileri 47 kültür pozitif menenjit vakasından elde etmiştir. Takahasi ve arkadaşlarının kültür pozitif vakaları sadece 5, Youm ve arkadaşlarının ise kültür pozitif vakaları 18 idi.

Young ve arkadaşları(5) bakteriyel menenjitlerde erken tanıda 15.6 ng/ml ferritin değerinin spesifitesinin %96.6 ve sensitivitesinin %96.2 olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda 28 hastanın BOS ferritin seviyesi 15.6 ng/ml üzerindedir.

Ferritin bilindiği gibi büyük bir sferik moleküldür ve bu nedenle kan-beyin bariyerinden geçmesi mümkün değildir. Menenjitli hastalarda bozulmuş kan-beyin bariyerini geçmesi ya da BOS'ta inflamatuvar hücreler tarafından lokal olarak sentez edilmesi; ferritinin yüksek olarak saptanmasını açıklayan hipotezlerdir(5,6).

Bakteriyel menenjitlerin erken tanısı, prognozları açısından çok büyük önem arz etmektedir. Bakteriyel menenjitli hastalarda ölüm oranı halen oldukça yüksek olarak gözlenmektedir. Bu hastalarda ölüm oranını düşürmede erken başlanan tedavinin önemi çok büyüktür. Spesifik tedavinin başarılı olması da sanılan veya kesinleşen etyolojiye uygun olmasına bağlıdır. Akut bakteriyel menenjitlerde, tanıda her ne kadar BOS nicelik ve nitelik yönünden incelenmekte ise de kesin tanı için mikrobiyolojik incelemeler gerekli olmaktadır. Ancak bu incelemelerden her zaman

olumlu sonuç alınmadığı gibi ayrıca gecikmeler de olmaktadır. O halde erken ve uygun bir tedaviye başlamada mikrobiyolojik sonuçları beklemeden hekime yol gösterebilecek erken tanıda daha çabuk ve güvenilir laboratuvar yöntemlerinin geliştirilmesinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bakteriyel infeksiyonlarda serum CRP artışı erken tanıda güvenilir ve pratik bir metot olarak gösterilmiştir. Aynı zamanda ferritin de bakteriyel infeksiyonlarda akut faz yanıtta önemli bir markerdir(111-114).

BOS'ta da CRP ve ferritinin tespiti, menenjitin bakteriyel kaynaklı olduğunun göstergesidir. Biz de çalışmamızda menenjitli hastalarda BOS ferritin ve CRP düzeylerini tespit ederek, ferritin ve CRP'nin erken tanıdaki önemini göstermiş olduk. Hastalarımızdaki yüksek CRP ve ferritin değerleri olayın bakteriyel kaynaklı olduğunu ispatlıyor; bu iki marker'ın tanısal kriter olarak kullanılabileceğini açıklıyor.

7. KAYNAKLAR

- 1- Wilke A, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Bölüm 7: MSS İnfeksiyonları. Nobel Tıp Kitabevleri Cilt 2, 2002:985-1006.
- 2- Kurt H. Akut bakteriyel menenjitler. Flora 1996;1:177-187.
- 3- Wilson R, Sande A. Current İnfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi, Bölüm 7: MSS İnfeksiyonları. Nobel Tıp Kitabevleri Cilt 1, 2004:65-85.
- 4- Somer A, Yalçın I, Salman N ve arkadaşları. Çocuklarda pnömokok menenjit: 46 Olgunun Değerlendirilmesi. Flora 1999;4:107-113.
- 5- Young OK, Ji Sun K, Mee-Hye Y et al. Diagnostic capability of CSF ferritin in children with meningitis. Pediatr Neurol 2003;28:271-276.
- 6- Branco RG, Pretto CG, Ramos Garcia PC et al. CSF ferritin as a marker for bacterial meningitis. Pediatr Neurol 2004; 31:309.
- 7- Çelebi G. Bakteriyel-viral menenjit ayırımında erken dönemde serum prokalsitonin ve akut faz yanıtlarının değeri. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İhtisas Tezi, İstanbul.2001.
- 8- Wubel W, Mccracken GH. Management of bacterial menengitis. 1998;19:78-84.
- 9- Negrini B, Kelly J. Cerebrospinal fluid findings in a aseptic versus bacterial meningitis. Pediatrics 2000;105:316-319.
- 10- Waisman Y, Lotem Y. Managment of children with aseptic meningitis in the emergency department. Pediatric Emergency Care 1999;15:314-317.
- 11 Stephen L, Martin G. Pathogenesis of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am 1999;13:527-548.
- 12- Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit I: Etiyopatogenez. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:8-16.

13- Van Deuren M, Brandtzaeg P, Van Der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. Clin Microbiol Rev 2000;13:144-166.

14- Güçlü AÜ, Kılıç A, Küçükarslan A ve arkadaşları. Beyin-omurilik-sıvılarından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Gülhane Tıp Dergisi 2005; 47:204-208.

15- Uzun Ö, Ünal S. Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları, Bölüm 10: MSS İnfeksiyonları. Bilimsel tıp yayınevi, Cilt 2, 2002:691-707.

16- Özyürek S, Yaylı G, Kazgöl N ve arkadaşları. 311 Menenjit olgusunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol. Cem. Derg. 1991;21:29-36.

17- Çoşkun D, Göktaş P, Özyürek S ve arkadaşları. Akut pürülan, viral ve tüberküloz menenjitlerde prognoz ile prognoza etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. Flora 1997;3:188-194.

18- Hussein AS, Shafran SD. Acute bacterial meningitis in adults. A 12 year review. Medicine 2000;79(6):360-368.

19- Karakartal G, Günhan C, Büke M. 1974-1986 Yılları arasında İzmir ve çevresindeki menenjit olguları. İnfeksiyon Dergisi 1987;1:1-9.

20- Özgüneş N, Aksoy Y, Doğru A ve arkadaşları. Pnömonokok menenjiti ile başvuran iki HIV/AIDS olgusu. Klimik Dergisi 2003;16:140-142.

21- Gray LD, Federko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev 1992;5:130-145.

22-. Çelik İ, Özden M, Kılıçoğlu A ve arkadaşları. Yüz yirmi bir menenjit olgusunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. Klimik Dergisi 2003;16:11-14

23- Arıbaş ET, Tekin B. Lenfomalı bir hastada postoperatif gelişen Staphylococcus aureus menenjiti. Genel Tıp Dergisi 2004;14:61-63.

- 24- Gülez P, Ersoy B, Atlıhan F ve arkadaşları. Tüberküloz menenjitli olguların değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 1994;8(3-4):103-106.
- 25- Çelik İ, Kalkan A, Felek S ve arkadaşları. Onüç tüberküloz menenjit olgusunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 1999;13(2):209-213.
- 26- Redington JJ, Tyler KL. Viral infections of the nervous system, 2002: Update on diagnosis and treatment. *Arch Neurol* 2002;59:712-718.
- 27- McGee ZA, Stephens DS, Hoffman LH et al. Mechanisms of mucosal invasion by pathogenic neisseria. *Rev Infect Dis* 1983;5:708-S714.
- 28- Leib SL, Tauber MG. Pathogenesis of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:527-548.
- 29- Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: Pathogenesis, pathophysiology and progress. *N Engl J Med* 1992;327:864-872.
- 30- Saez-Lioens X, Ramilo O, Mustafa MM et al. Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: Current concepts and therapeutic implications. *J Pediatr* 1990;116:671-684.
- 31- Syrogiannopoulos GA, Hansen EJ, Erwin AL et al. *Haemophilus influenzae* type b lipooligosaccharide induces meningeal inflammation. *J Infect Dis* 1988;157:237-244.
- 32- Tauber MG, Moser B. Cytokines and chemokines in meningeal inflammation: Biology and clinical implications. *Clin Infect Dis* 1999;28:1-12
- 33- Tuomanen E. Molecular Mechanisms of inflammation in experimental pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1987;57:1559-1562.
- 34- Tuomanen E, Liu H, Hengstler B et al. The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall. *J Infect Dis* 1985;151:859-868.

35- Şahin M. 1993-1996 yılları arasında kliniğimize yatırılan akut bakteriyel menenjit vakalarının retrospektif incelenmesi. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Hastanesi II. Çocuk Kliniği, İhtisas Tezi, İstanbul, 1997.

36- Horwitz SJ, Boxerbaum B, O'Bell J. Cerebral herniation in bacterial meningitis in childhood. *Ann Neurol* 1980, 7:524-528.

37- Pfister H, Fontana A, Tauber M. et. al. Mechanism of brain injury in bacterial meningitis: Workshop summary. *Clin Infect Dis* 1994; 19:463-479.

38- Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR et. al. Bacterial meningitis in the United States, 1986: Report of a multistate surveillance study. *J Infect Dis* 1990; 162:1316-1323.

39- Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit II: Klinik bulgular ve tanı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46:9-18.

40- Verghese A, Gallemore G. Kernig's and Brudzinski's signs revisited. *Rev Infect Dis* 1987; 9:1187-1192.

41-Attia J, Hatala R, Cook DJ et. al. The rational clinical examination. Does this adult patient..Have acute meningitis? *JAMA* 1999; 282:175-181.

42- Camcıoğlu Y. Santral sinir sistemi enfeksiyonları ve tedavisi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Pediatrik Aciller Sempozyumu 2001, İstanbul, Sayfa 99-105.

43- Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:389-394.

44- Kızıltan G. Lomber ponksiyon. İçinde: Zembilci N (yazar). Sinir sistemi hastalıkları. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basımevi, 1994:147-152.

45- Tauber MG, Sande MA. Pathogenesis of bacterial meningitis: Contributions of lactate and protein in experimental meningitis. *J Infect Dis* 1988; 157:456-459.

46- Goldacre MS. Acute bacterial meningitis in childhood. *Lancet* 1976; 1:28-31.

47- Swaiman KF. Spinal fluid examination. In: Pediatric Neurology: Principles and Practice St. Louis, MO Mosby-Year Book, 1989.

48- Yılmaz A, Arıbaş E. Menenjitlerin tanı ve izleminde serum C-reaktif protein. Genel Tıp Dergisi 2001; 11:99-103.

49- Güvenir T. Çocukluk çağı menenjitlerinde beyin omurilik sıvısında C-reaktif protein ve tümör nekroz faktör alfanın tanıdaki değeri. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İhtisas Tezi, Adana, 1990.

50- Bonsu BK, Harper MB. Fever interval before diagnosis, prior antibiotic treatment and clinical outcome for young children with bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2001; 32:566-572.

51- Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit III: Tedavi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46:217-223.

52- Zwahlen A, Nydegger UE, Vaudaux P et al. Complement-mediated opsonic activity in normal and infected human cerebrospinal fluid: early response during bacterial meningitis. J Infect Dis 1982; 145:635-646.

53- Huber JD, Egleton RD, Davis TP. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions in the blood-brain barrier. Trends Neurosci 2001;24:719-725.

54- Altunay H, Öncül O, Çavuşlu Ş. Reküran Menenjitler: 14 olgu nedeniyle. Klimik Dergisi 2001; 14:150-153.

55- Çavuşlu Ş. Akut menenjit sendromu. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri, Akılcı antibiyotik kullanımı ve erişkinde toplumdan edinilmiş enfeksiyonları sempozyumu 2002, sayfa 141-151.

56- Lutsar I, Friedland IR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid. Clin Pharmacokinet 2000;39:335-343.

57- Taylor EM. The impact of efflux transporters in the brain on the development of drugs for CNS disorders. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:81-92.

58-Cherubin CE, Corrado ML, Nair SL et al. Treatment of gram-negative bacillary meningitis: role of the new cephalosporin antibiotics. *Rev Infect Dis* 1982;4 :453-464.

59- Scheld WM. Theoretical and practical considerations of antibiotic therapy for bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:74-83.

60- Çokuğraş H. Bakteriyel menenjitte akılcı antibiyotik kullanımı. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Çocuklarda Akılcı Antibiyotik Kullanımı 2002; sayfa 51-57.

61- Kaplan SL. Management of pneumococcal meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J* 2002; 21:589-591.

62-Saez-Lioens X, McCracken GH Jr. Antimicrobial and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis. *Infect. Dis. Clin. North Am* 1999; 13:619-636.

63- Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H et al. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 ;360:211-218.

64- Chaudhuri A. Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. *Lancet Neurol* 2004 ;3:54-62.

65- Sırmatel F, Sırmatel Ö, Gökalp N et al. Seftriaksona dirençli iki pnömokoksik menenjit olgusu. *Klimik Dergisi* 2003; 16:143-146.

66- Van de Beek D, de Gans J, Prasad K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. *Lancet*. 2004; 4:139-143.

67- McIntyre PB, Berkey CS, King SM et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials *science* 1988. *JAMA* 1997; 278:925-931.

68- Buke AC, Çavuşoğlu C, Karasulu E et al. Does dexamethasone affect ceftriaxone penetration into cerebrospinal fluid in adult bacterial meningitis? *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21:452-456.

69- Vandecasteele SJ, Knockaert D, Verhaegen J et al. The antibiotic and antiinflammatory treatment of bacterial meningitis in adults: do we have to change our strategies in an era of increasing antibiotic resistance? *Acta Clin Belg* 2001;56:225-233.

70- Kaul A, Chandwant S. Dexamethasone in bacterial meningitis: to use or not to use? *Indian J Pediatr* 1996;63:583-589.

71- Singh UK, Sinha RK, Suman S et al. C-reactive protein as an indicator of complications in bacterial meningitis. *Indian Pediatr* 1996; 3:373-376.

72- Kanbak K. Menenjitli hastalarda BOS ve kanda, kreatin fosfokinaz, laktat dehidrogenaz ve aldolaz enzimlerinin değerlendirilmesi. Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir, 1988.

73- Yamazhan T, Arda B, Taşbakan M ve arkadaşları. Akut pürülan menenjitli 94 olgunun analizi. *Klimik Dergisi* 2004; 17:95-98.

74- Punar M, Özsüt H, Eraksoy H ve arkadaşları. Erişkin akut bakteriyel menenjitinde başlangıçta çekilen kraniyal bilgisayarlı tomografinin değeri. *Klimik Dergisi* 2000; 13:61-64.

75- Bakırcı Y. İskemik stroklu hastalarda fibrinojen ve C-reaktif protein düzeylerinin belirlenmesi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği, İhtisas tezi, Erzurum 2001.

76- Corral CJ, Pepple JM, Moxon ER. C-reactive protein in spinal fluid of children with meningitis. *J. Pediatr.* 1981; 99:365-369.

77- Philip GS, Baker JC. Cerebrospinal fluid C-reactive protein in neonatal meningitis. *J. Pediatr.* 1983; 102:715.

78- Tüysüz A. Beyin omurilik sıvısında C-reaktif protein ve laktat dehidrogenazın akut bakteriyel menenjit tanısındaki değerleri. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İhtisas Tezi, Erzurum,1990.

79- Agrawal A. CRP after 2004. *Molecular Immunology* 2005; 42:927-930).

80- Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980; 65:1036.

81- Öztürk A. Akut otitis mediada C-reaktif proteinin değerlendirilmesi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İhtisas Tezi, Erzurum 1988.

82- Kushner I, Kaplan MH. Studies of acute phase protein, an immunochemical method for the localization of CRP in rabbits. Association with necrosis in local inflammatory lesions. *J. Exp. Med.* 1981; 114:961.

83- Earl SF, Deborah AG, Cathleen G et al. C-reactive protein and body mass index in children: findings from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *The Journal of Pediatrics* 2001; 138:486-492.

84- Gendrel D, Raymond J, Coste J. Bakteri ve virus infeksiyonlarının birbirinden ayırt edilmesinde interlökin-6, C-reaktif protein ve interferon-Alfa ile prokalsitoninin karşılaştırılması. *Pediatric Enfeksiyon Hastalıkları Derg.* 1999; 18:875-881.

85- Martinez-Martin P, Herrenos A, Tellez A. Meningitis of viral or possible viral etiology in adults: study of 325 cases. *Neurologia* 1990;5:4-10.

86- Sormunen P, Markku JT, Kipli T et al. C-reactive protein is useful in distinguishing gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children.

87- Ballantyne C, Nambi V. Markers of inflammation and their clinical significance. *Atherosclerosis Supplements* 2005; 6:21-29.

88- Özcan C, Soylu L, Paydaş S ve arkadaşları. Baş boyun epidermoid kanserli hastalarda serum karsinoembriyonik antijen ve ferritin düzeylerinin diagnostik ve prognostik açıdan değerlendirilmesi. Türk Otolarengoloji Arşivi 2000; 38:109-115.

89- Bilaçeroğlu S, Koçyiğit Y, Ceylan C ve arkadaşları. Benign ve malign plevral efüzyonların ayırıcı tanısında plevral efüzyon ferritin düzeyinin önemi. Toraks Dergisi 2001; 2:35-40.

90- Sarıbeyoğlu ET. Pediatrik yaş grubunda sepsis, pürülan menenjit ve pnömoni tanısı ve takibinde prokalsitonin ve interlökin-6'nın yeri. İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, İhtisas Tezi , İstanbul 2001.

91- Cardeiro MB, Antonelli EJ, Cunha DF. Oxidative stres and acute-phase response in patiens with pressure sores. Nutrition 2005; 21:901-907.

92- Rogalska J, Danielisova V, Caputa M. Effect of neonatal body temperature on postanoxic, potentially neurotoxic iron accumulation in the rat brain. Neuroscience Letters 2006; 393:249-254.

93- Yenson M. İnsan Biokimyası, Beta Basım Yayım Dağıtım, 1988:611-612.

94- Gül G. Beyin-omurilik sıvısı laktat düzeyinin menenjitlerin ayırıcı tanı ve tedavisindeki yeri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ihtisas Tezi, Ankara 1990.

95- Davn BS, Siber GR, Kuman JS. Evaluation of a commercial latex particle agglutination test for rapid diagnosis of *Haemophilus Influenzae type b* infection. Pediatrics 1982; 69:466.

96- Joseph G, Canon E, Caplan S. Circulating interleukin I and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. The J. Inf Dis. 1990; 16:79-84.

97- Kavakami M, Cerami A. Studies of endotoxin induced decrease in lipoprotein hypoactivity. Journal Experimental Medicine 1981; 154:631-635.

98- Corral CJ, Pepple MJ, Maxan ER et al. C-reactive protein in spinal fluid of children with meningitis. *Journal Pediatr* 1981, 99:365.

99- Kushne J, Feldmann G. Control of the acute phase response demonstration of C-reactive protein synthesis and secretion by hepatocytes during acute inflammation in the rabbit. *Journal Experimental Medicine* 1978; 148:466-477.

100- Kevin JT. Anticachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteriemia. *Nature* 1987;330:662-664.

101- Leist TP, Frei K, Kam Hansen S. Tumor necrosis factor-alfa in cerebrospinal fluid during bacterial, but not viral meningitis; evaluation in murine model infections and patients. *J Exp Med* 1988;167:1743-1748.

102- Michalek SM, Moore RN, Mc Ghere JR et al. The primary role of lymphoreticular cells in the mediation of host responses to bacterial endotoxin. *J Infect Dis* 1980;141:55-63.

103- Philip AGS, Baker CJ. Cerebrospinal fluid C-reactive protein in neonatal meningitis. *J Pediatr* 1983;102:115-117.

104- Zegher FD, Gersham Bent. CRP in case of consecutive bacterial and viral meningitis. *The Lancet* 1984;29:1465-1467.

105- Peter R, Donald M. Cerebrospinal fluid C-reactive protein in infective meningitis in childhood. *J Lab Med* 1985;106:424-427.

106- Ambramson S. The use of C-reactive protein from cerebrospinal fluid for differentiating meningitis from other central nervous system. *Disease Journal Eng Dis* 1985, 151:854-858.

107- Gray BM, Simmons DR, Mason H. Quantitative levels of C-reactive protein in cerebrospinal fluid in patients with bacterial meningitis and other conditions. *J Pediatr* 1983;102:715.

108- Macrofarlane DE, Narla VB. Cerebrospinal fluid CRP in the laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Acta Pediatr Scand* 1985; 74:560-563.

109- Çetingül N, Çoker M, Tütüncüoğlu S. Santral sinir sistemi enfeksiyonlu olgularda akut dönemde BOS'ta C-reaktif protein değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Infection* 1989; 3:171-176.

110- Gruener N, Gozlan O, Goldstein T et al. Iron, transferrin and ferritin in cerebrospinal fluid of children. *Clin Chem* 1991; 37:263-265.

111- Katnik R. A persistent biochemical marker for partially treated meningitis/ventriculitis. *J Child Neurol* 1995; 10:93-99.

112- Takahashi S, Oki J, Miyamoto A et al. Beta-2 microglobulin and ferritin in cerebrospinal fluid for evaluation of patients with meningitis of different etiologies. *Brain Dev.* 1992; 21:192-199.

113- Youm MH, Kim EY, Woo YJ. Change of cerebrospinal fluid ferritin in children with meningitis. *J Korean Pediatr Soc* 2000; 43:1068-1073.

114- Anders W, Petter B. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. *Journal Experimental Medicine* 1989; 169:333-338.