

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Mehmet BİTİRGEN

**MENENJİTLERİN TANI VE İZLEMİNDE SERUM
C-REAKTİF PROTEİNİN ROLÜ VE PROGNOZA
ETKİLİ FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdullah YILMAZ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Emel TÜRK ARIBAŞ

88718

KONYA-2000

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM ADI	SAYFA NO
GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	6
MATERYAL VE METOD.....	28
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	35
ÖZET.....	44
SUMMARY.....	45
KAYNAKLAR.....	46

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mehmet BİTİRGEN'e, tez danışmanım Doç. Dr. Emel TÜRK ARIBAŞ'a ve Doç. Dr. Onur URAL'a şükranlarımı sunarım.

Ayrıca tezimin hazırlanmasında yardım ve katkıları nedeniyle Sayın Prof. Dr. Sait BODUR'a, tüm asistan arkadaşlarım ve servis personeline teşekkürü borç bilirim.

Dr. Abdullah YILMAZ

KISALTMALAR

CRP: C-Reaktif Protein

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

TB: Tüberküloz

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

DIC: Dissemine Intravascular Coagulation

ADH: Anti- Diüretik Hormon

BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

LP: Lomber Ponksiyon

PMNL: Polimorfo Nuclear Leucocyte

PCR: Polimerase Chain Reaction

ARB: Aside Rezistan Basil

TNF: Tumor Necrosing Factor

IL: Interleukin

AFR: Akut Faz Reaksiyonu

GİRİŞ VE AMAÇ

Menenjit, çeşitli mikroorganizmaların sebep olduğu, beyin zarlarının akut veya kronik seyirli inflamatuvar hastalığıdır. Beyin omurilik sıvısında (BOS) hücresel ve biyokimyasal değişikliklerle birlikte, belirleyici nörolojik bulgular ortaya çıkar. Ayrıca beyin dokusunda zedelenmeye de yol açabilir (1).

Akut menenjit, saatler veya günler öncesi meningeal semptomların başlamasıyla karakterize bir sendromdur. Kronik menenjitte ise klinik tablonun oluşması, haftalar yada aylar içinde gerçekleşir. Menenjitlerin etyolojik dağılımı; yaş,coğrafi farklılıklar, mevsim, belirli etkenlere karşı aşılı olup olmama, genetik yapı, sosyoekonomik koşullar, lokal endemisite, konağın immünitesi, altta yatan bir hastalığın olması veya BOS sızıntısına neden olan bir travmanın varlığına bağlı olarak önemli değişiklikler gösterir (2).

Akut pürülan menenjitler genellikle bakteriyel, akut nonpürülan (aseptik) menenjitler ise çoğunlukla viral etkenlidir. Tüberküloz menenjit (TB menenjit), kronik seyirli menenjitlerin başında gelmekte, fungal menenjitlerden *Cryptococcus neoformans* menenjiti de bu grupta yer almaktadır (3). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, akut bakteriyel menenjit için ölüm oranı %10-23 arasında bulunmuştur (2). Viral menenjitte klinik seyir daha ılımlıdır; ölüm veya sekele az rastlanır. Oysa TB menenjitte ölüm veya sekele oranının yüksek olduğu bilinmektedir (2).

Menenjitlerde prognoza etki eden faktörlerin bilinmesi, menenjit şüphesi olan hastaya acil yaklaşımı tayin etmesi ve tedavi stratejimizi belirlemesi bakımından önemlidir. Prognoza etki eden en önemli faktörlerden birisi menenjitin türüdür. Ölüm veya sekele oranı en yüksek olan TB menenjittir ve bunu akut bakteriyel menenjitler izler (1). Hastanın yaşı, bilinç durumu, şok tablosunda olması, altta yatan sistemik bir hastalığın varlığı, konvülsiyon, hemorajik döküntülerin görülmesi, hastalığın başlangıç semptomları ile tedavinin başlangıcı arası geçen süre, etken mikroorganizmanın cinsi, BOS lökosit sayısı, glukoz ve protein düzeyi gibi parametrelerin tespiti ve takibi, hastalığın prognozu hakkında önemli ipuçları verebilmektedir (4). Menenjitlerde ölüm oranını azaltmak için gerekli öngörüler: Menenjitin tanısının erken konması, etyolojik ajan hakkında ön fikir sahibi olunması ve tedaviye erken başlanması, aseptik olmasına rağmen tedavi gerektiren olguların tanınması, sepsismi belirtilerinin tanısı ve tedavisinin hızla yapılması şeklinde özetlenmektedir (3). C-reaktif protein (CRP), doku hasarı, inflamasyon ve infeksiyon varlığında serum düzeyi yükselen klasik bir akut faz reaktanıdır (5). CRP tayini, ağır bakteriyel infeksiyonların dışlanması ve gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılmasında önem taşır (6).Bu çalışmanın amacı;

menenjit tanısı konulan hastaların tedavi öncesi bir kez ve sonrası seri serum CRP düzeyi ölçümüyle akut bakteriyel menenjit, viral menenjit ve TB menenjitlerin ayırıcı tanısını yapmak, empirik antimikrobiyal tedavinin başarısını takip etmek ve komplikasyon gelişimi durumunda, bunun tanısını erken koymaktır. Ayrıca, menenjitlerde prognoza etki eden diğer faktörlerin tespiti de amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

MENENJİTLER

TANIM: Menenjitler, çeşitli infeksiyon etkenleri ve infeksiyon dışı nedenlerle oluşabilen, beyin zarlarının akut veya kronik seyirli inflamatuvar hastalığıdır. BOS'da hücresel ve biyokimyasal değişikliklerle karakterizedir (1,7,8). Aynı kişide birden fazla menenjit atağı gözlenmesi, rekürren menenjit olarak tanımlanır (8).

ETYOLOJİ: Bakteriler, virüsler, funguslar ve parazitlerin de dahil olduğu çeşitli etkenler menenjite neden olabilir (9). Ayrıca infeksiyon dışı nedenlerle de , meninkslerde inflamasyon oluşabilmektedir (2). Epidemilerin olmadığı dönemlerde menenjit olgularının yaklaşık %70'inde etkenin bakteriler, %30'unda ise virüsler olduğu bildirilmektedir (9). Başlıca menenjit etkenleri ise Tablo 1'de gösterilmiştir (1).

Tablo 1: Akut bakteriyel menenjitde etkenlerin dağılımı.

YAŞ	SIK RASTLANAN BAKTERİYEL ETKENLER
0-4 hafta	- <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>E.coli</i> , <i>L.monocytogenes</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>Enterococcus spp.</i>
4-12 hafta	- <i>S.agalactiae</i> , <i>E.coli</i> , <i>L.monocytogenes</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>S.pneumoniae</i>
3ay-18yaş	- <i>H.influenzae</i> , <i>N.meningitidis</i> , <i>S.pneumoniae</i>
18-50 yaş	- <i>S.pneumoniae</i> , <i>N.meningitidis</i>
> 50 yaş	- <i>S.pneumoniae</i> , <i>N.meningitidis</i> , <i>L.monocytogenes</i> ,aerobik gram negatif basiller
PREDİSPOZAN FAKTÖRLER	
İmmün sistem	- <i>S.pneumoniae</i> , <i>N.meningitidis</i>
Baskılanması	<i>L.monocytogenes</i> ,aerobik gram negatif basiller
Kafa travması	- <i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i> ,aerobik gram negatif basiller (<i>P.aeruginosa</i> dahil)
Baziller kafa kırığı	- <i>S.pneumoniae</i> , <i>N.meningitidis</i>
BOS şanti	- <i>S.epidermidis</i> , <i>S.aureus</i> , aerobik gram negatif basiller, <i>Propionibacterium acnes</i>

Menenjitlerin etyolojik dağılımı; yaş, coğrafi farklılıklar, mevsim, popülasyonun belirli etkenlere karşı aşılı olup olmaması, genetik yapı, sosyoekonomik koşullar, lokal endemisite gibi risk faktörlerine bağlı olarak önemli değişiklikler gösterir. *E.coli*, yeni doğan menenjitlerinin en sık nedenidir (10). Neonatal dönemde etken olan diğer patojenler: *Klebsiella spp.*, *group-B streptococcus*, *Enterococcus spp.* ve *L.monocytogenes*'dir (2). Grup-B streptokok infeksiyonları, erişkinlerde sporadik olgular şeklinde görülür (diabetes mellitus, genitoüriner sistem anomalisi olanlarda daha sık) (11). Bu mikroorganizmalar esas itibarıyla doğum sırasında anneden yeni doğana geçerler. Üç aylıktan sonraki bebeklik ve çocukluk dönemi boyunca *N.meningitidis*, *H.influenzae tip b* ve *S.pneumoniae* başlıca etkenlerdir (2). Çocuklarda bakteriyel menenjitlerin % 90'ından fazlası 3 ay- 10 yaş arasında görülür. Erişkinlerde etyolojik profil büyük çocuklarınkine benzer. Kılıçturgay ve ark (2), akut bakteriyel menenjit olgularının % 90'ından fazlasında *S.pneumoniae* ve *N.meningitidis* (7,9,12), geri kalan az sayıda olguda ise *S.aureus*, *P.aeruginosa* ve *L.monocytogenes* izole etmiş, 153 olgunun hiçbirinden *H.influenzae tip b* izole etmemişlerdir. Ülkemizde yapılan birçok araştırmanın sonuçları da aynı paraleldedir (2). Bu durumun, *H.İnfluenzae*'nin rutin izolasyonundaki güçlüklerden kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Erişkinlerde *H.influenzae tip b* dışındaki gram negatif basil etkenli menenjitler, akut bakteriyel menenjitlerin %4-5'ini oluşturmaktadır (13). Bunların %60'ı beyin cerrahisi girişimleri ve kafa travmasıyla ilişkilidir. *E.coli*, gram negatif basille oluşan menenjitlerin %15-30'undan sorumludur ve sıklık açısından *Klebsiella spp.*'dan sonra ikinci sırada yer alır (10); bu grupta *Enterobacter spp.* menenjitleri ise %9'luk bir orana sahiptir (13).

Rekürren menenjite neden olan infeksiyöz etkenlerin başında *S.pneumoniae* gelmektedir (14); diğer etkenler ise *N.meningitidis* ve *H.influenzae tip b*'dir. *S.pneumoniae*'nin neden olduğu rekürren menenjitler sıklıkla kafa travması sonrası gelişen duramater defekti neticesinde görülen rinore veya otore ile birlikte (8).

Anaerop bakterilerin etken olduğu akut bakteriyel menenjit olguları oldukça nadirdir ve akut bakteriyel menenjitlerin %1'inden azını teşkil etmektedir. Etken çoğunlukla *Bacteroides spp.* ve *Fusobacterium spp.*'larıdır. Rutin incelemelerde BOS'un anaerop kültürü yapılmadığı için, anaerop menenjit olguları genellikle gözden kaçabilmektedir (9,12).

Viral menenjitlerde, saptanan patojenlerin % 80 kadarını enterovirüslerin oluşturduğu ve bunların da % 90'ından fazlasında grup-B coxsackie virüsleri ile echovirüslerin yer aldığı bilinmektedir. Poliovirüs, grup-A coxsackie virüsü, Lenfositik koriomenenjit virüsü ve Herpes virüslerinin seyrek olarak menenjite neden oldukları gösterilmiştir. Kabakulak virüsü ise özellikle erkek çocuklardan nispeten daha sık izole edilir ve bunların üçte birinde tükrük

bezi infeksiyonu bulguları yoktur. Ayrıca insan İmmün yetmezlik virüsü (HIV) de, meninksleri erken infekte ederek BOS'da kalabilmektedir (2).

Kronik menenjitlerden en fazla sorumlu olan ajan patojen *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis*)'dir. TB menenjit dışındaki diğer kronik menenjitlerde etken olarak *Brucella spp.* ' lar, *T. pallidum* ve daha çok immünitesi zayıf kişilerde bazı funguslar (*C. neoformans*, *C. albicans*) ülkemizde seyrek veya nadir olarak etyoloji de yer alırlar (2). Kronik menenjitlerde ülkemizde önce düşünülmesi gereken etken *M.tuberculosis* olmalıdır. Kılıçturgay ve ark (2)'nın incelediği 280 menenjit olgusunun % 55'ini akut bakteriyel menenjitler, % 18'ini viral (çoğu kabakulak menenjit) ve geri kalan % 27'sini TB menenjit olguları oluşturmuştur (2).

EPİDEMİYOLOJİ

İyi istatistiki verilere sahip ülkelerdeki saptamalar dikkate alınarak , akut bakteriyel menenjit insidansı 100 bin kişide 4.6-10 olarak hesaplanmıştır. Tüm olguların % 70 kadarını ise 5 yaşın altındaki çocuklar oluşturmaktadır. Dünyanın birçok ülkesinde *S.pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H.influenzae tip b* en sık görülen bakteriyel menenjit etkenleridir. Akut bakteriyel menenjit olguları, daha çok sonbahar sonu, kış ve ilkbahar başlangıcında görülür (2).

H.influenzae tip b, yeni doğan ile 6 yaş arasında en sık bakteriyel menenjit etkenidir. Daha büyük hastalarda etken olduğu durumlarda otitis media, parameningeal infeksiyon odağı, BOS kaçağı, hümorale immünitede bozukluk (diabetes mellitus, splenektomi, hipogammaglobülinemi) olup olmadığı araştırılmalıdır (1). *L.monocytogenes*, normal erişkinde menenjite sebep olabilse de en sık yeni doğan, yaşlı ve immün sistemi baskılanmış hastalarda görülür. Erişkinde bulaşma kaynağı, infekte kişiler, kontamine yiyecekler, sular ve hastanın kendi florasıdır (1). *S.pneumoniae*, erişkinde akut bakteriyel menenjitin en sık etkenidir. Pnömonik menenjitte splenektomi, hipogammaglobülinemi, malignite, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, karaciğer yetmezliği, kafa travmaları, kronik mastoidit, otitis media ve alkolizm gibi hazırlayıcı bazı faktörler önemli rol oynar (1). *S. aureus* da kafa travmaları, kafa kemiklerinde osteomyelit, epidural apse, infeksiyöz endokardit, beyin cerrahisi sonrası, ventriküler şant operasyonlarından sonra gelişen menenjitlerin en önemli etkenidir (1). *N.meningitidis*, menenjit epidemilerine neden olabilmesi ile diğerlerinden ayrılmaktadır. Yaptığı hastalığa bu nedenle epidemik menenjit de denir. *N.meningitidis*'in kaynağı taşıyıcı insanların nasofarenksidir. Etken patojen damlacık infeksiyonuyla geçer. Bu bakterinin, normal popülasyonun % 10'unda farenkste bulunduğu gösterilmiştir. Ancak

epidemi sırasında hastanın çevresindeki popülasyonda taşıyıcılık oranı hızla artarak % 40, hatta % 90'ı geçebilir. Buna rağmen sistemik infeksiyon oranı % 1 civarında kalır. Bu nedenle meningokoksik menenjit epidemileri, gerçekte birer “ taşıyıcı epidemisi” karakteri taşırlar. Taşıyıcılık mutad olarak 20 yaşın üzerindekilerde daha siktir, fakat en sık hastalanan çocuklardır (2).

Viral menenjitler, çocuk ve genç yetişkinlerde merkezi sinir sisteminin (MSS) akut infeksiyonları içinde sıklıkla yer alırlar. En sık izole edilen virüsler Enterovirüsler, Kabakulak virüsü, Herpes-simplex virüsü tip1 ve 2 , Varicella-zoster virüsü, Kızamık virüsü, Lenfositik koriyomenenjit virüsü ve Adenovirüslerdir (2).

Kronik menenjitlerin ülkemiz için en önemli örneği TB menenjittir. Çocuk yaş grubunda menenjit, tüberkülozun postprimer komplikasyonu olarak, yetişkinde ise çoğunlukla meningeal tüberküloz odaklarının geç reaktivasyonu sonucu , subepandimal ve subaraknoid granülomların subaraknoid mesafeye yayılması ile ortaya çıkar. Bu hastalarda akciğerde aktif tüberküloz bulguları genellikle yoktur. Primer infeksiyon sırasında hematojen yayılım olursa, TB menenjit, miliyer tüberkülozun beklenen sonucudur. TB menenjit, anlamlı sayılabilecek mevsimsel dağılım özelliği göstermez. Türkiye’de 1989 verilerine göre, akciğer dışı tüberküloz olgularının % 10’nunu, bildirimi yapılan tüm tüberküloz olgularının da % 0.25’ini TB menenjit oluşturmaktadır (2).

MENENJİTLERDE KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

1- Akut Bakteriyel Menenjitte Klinik

Akut bakteriyel menenjitli hastaların büyük çoğunluğunda etyolojiye bağlı olmaksızın genellikle tanı koydurucu benzer belirti ve bulgular mevcuttur. Sıklıkla ateş, baş ağrısı, menenjizm ve serebral fonksiyon bozukluğu belirtileri (konfüzyon, deliryum veya bilinç kaybı) bulunmaktadır.

Bakteriyel menenjitte başlangıç ani veya yavaş olarak iki şekilde görülür. Ani başlangıç gösteren menenjitte semptomlar 24 saat içinde akut olarak ortaya çıkar ve klinik seyir hızlıdır. Bu hastalarda genellikle beyin ödemi gözlenir. Bu şekilde başlangıç en sık meningokoksik menenjitlerde görülür. Yavaş başlangıçlı menenjitlerde ise semptomlar 1-7 gün içerisinde tedricen ortaya çıkar (1). Menenjitin akut belirtileri, infeksiyöz menenjitli hastaların % 10’unda bulunur. Menenjitin subakut belirtileri, virüsler, leptospira spp., tüberküloz basilleri, mantarlar ve parameningeal inflamasyona bağlı olarak gelişir. Viral

menenjitlerin hemen hemen tamamı, akut bakteriyel menenjitlerin ise % 75'inde subakut belirtiler görülür (7).

Bulgular ve semptomlar hastanın yaşına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Hastaların % 85'inden fazlasında ateş bulunur; yetişkinlerde çocuklardan daha sık ateşe rastlanır. Bunun yanı sıra ateş nadiren tek şikayet olabilir. İştahsızlık, bulantı, kusma her yaş grubunda görülebilen sık semptomlardandır. Yetişkinlerde ve büyük çocuklar da MSS'ne ait şikayetler daha sık görülür (baş ağrısı, fotofobi, sırt ve boyun ağrısı gibi). Konvülziyon, tanı öncesinde çocukların %20-30'unda, yetişkinlerin %0-12'sinde görülebilir. Nadiren yaşlı hastalarda işitme kaybı ve denge bozukluğu ile ilgili şikayetler olabilir (4).

Fizik muayene bulgusu olarak bilinç durumunda değişik düzeyde problemler tespit edilir. Bir çalışmada, olguların %21'inde bilinç durumu normal olarak bulunmuştur. Çocuklarda sıklıkla irritabilite ve letarji tanımlanmış, hastaların %10'unda koma tespit edilmiştir. Ense sertliği çocuk hastaların %60-80'inde görülürken, yetişkinler de %90 oranında bildirilmiştir. Kernig ve Brudzinsky gibi meningeal irritasyon bulgularının varlığı menenjit akla getirirken, yokluğu menenjit tanısını dışlamaz. İnfantlarda kabarık ve fluktuasyon veren bir fontanel kafa içi basınç artışı gösterir, fakat menenjit olmayan ateşli infantlarda da fontanel kabarıklığı olabilir (4).

Menigokoksik menenjitli yetişkinlerin yarısından fazlasında peteşi ve purpura tarzında döküntüler tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra *S.pneumoniae*, *H.influenzae tip b* gibi etkenlerin neden olduğu menenjitlerde de peteşi ve purpura gözlenebilir. Fokal nörolojik anormallikler, artmış kafa içi basıncı veya bozulmuş beyin kan akımı sonucu gelişen infarktüsler neticesinde ortaya çıkar. Nistagmus ve afazi, yetişkinlerde nispeten daha sık görülür. Ataksik yürüme, işitme kaybı olan hastalarda daha sık tespit edilmiştir; inflamasyonun bulunduğu iç kulakta hem işitme merkezi, hem de denge merkezi bulunması bu birlikteliği açıklamaktadır. Görme alanı defekti, oksipital lobdaki kan akımı yetersizliğini düşündürür. Papil ödemi, komplikasyona neden olmayan akut bakteriyel menenjitin erken döneminde sık görülmez. Genellikle venöz sinüs trombozu, beyin apsesi, BOS akımının tıkanması veya subdural empiyem gibi durumlarda papil ödemi gelişir. Konvülziyon, genellikle *S.pneumoniae* ve *H.influenzae tip b*'nin neden olduğu menenjitlerde daha sık tespit edilirken, % 20-30 olguda erken safha da gözlenebilir. Yapılan çalışmalardan çıkarılan sonuçlara göre, konvülziyon bir yaşından küçükler ile 60 yaşından büyüklerde daha sık görülür. Yetişkinlerde konvülziyon yüksek oranda alkolizm ile ilişkilidir. Çocuklarda ateş ve konvülziyon nadiren akut bakteriyel menenjitin ilk bulgusu olarak tespit edilebilir (4). Bilinç değişikliği ve fokal nörolojik bulguları olan hastalarda prognoz daha kötüdür. Tedaviye başladıktan sonra uzun süre

devam eden yada geç dönemde konvülziyon görülen olgularda kalıcı nörolojik sekel oranı daha fazladır (1).

Konvülziyon, ajitasyon, konfüzyon, koma, dışkılama bozuklukları, inkontinans, hemiparezi, kuadriparezi, görme alanı bozukluğu ve diğer serebral belirtiler, hastaların % 10-20'sinde görülebilir. Bu bozukluklar, genellikle subaraknoid boşluktaki kan damarlarının inflamasyonu ve trombozu neticesinde gelişen kortikal ve subkortikal iskemilere bağlı olarak oluşur. Hemiparezi, büyük subdural efüzyona bağlı kitle etkisinden de kaynaklanabilir; bu da komşu subaraknoid boşluktaki enfeksiyona bağlı olarak duvarın iç tabakasındaki ince ven ve kapillerlerdeki artmış geçirgenlikten kaynaklanır. Hastaların %30'unda epileptiform nöbetler görülebilir. Kranial sinir felçleri (özellikle 3,6, 7 ve 8.kranial sinir) sonucu palpebral pitozis, strabismus, pupillada anizokori, yüzde parezi, paralizi, işitme kaybı ve denge bozuklukları olgularının % 10-15'inde bildirilmiştir. Kafa çiftleri meniksleri beyin bazalinden terkeder ve etrafları araknoid membran ile çevrilidir. Kranial sinir felçleri, sinirin etrafını çevreleyen araknoid kılıf içinde eksuda birikiminin neden olduğu kafa içi basıncı artışının etkisiyle veya sekonder arteriyel ve venöz trombozlara bağlı gelişebilir. Akut bakteriyel menenjitte işitme kaybı %5-40 oranında gözlenir. En sık işitme kaybı pnömokoksik menenjitli hastalarda gözlenir. *L.monocytogenes* menenjiti olan hastalarda ise enfeksiyonun erken dönemlerinde nöbet ve fokal defisitlere meyil artmıştır (1).

Menenjitte kafa içi basıncının artması önemli bir problemdir. Baş ağrısının şiddetlenmesi, projektıl kusmalar, bradikardi, bradipne, hipertansiyon, epileptiform konvülziyonlar, respiratuvar aritmiler (Cheyne-Stokes solunumu) ve papıl ödemi, basınç artışının belirtilerini oluştururlar. Menenjitli hastalarda göz dibi muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Papıl ödemi enfeksiyonun erken safhasında hastaların %1'nde görülür ve varlığında subdural ampiyem, venöz sinüs trombozu ve beyin apsesi akla gelmelidir (1).

Menenjitli hastalarda şok ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) görülebilir. Bu durum meningokoksemili hastalarda daha sık görülür ve hızla ilerleyerek adrenal bezlerde hemorajik infarkt, renal kortikal nekroz, yaygın pulmoner mikrovasküler tromboz ile ölüme neden olabilir. Adrenokortikal nekroz gelişirse yaygın peteşi ve purpura, yüksek ateş, karın ağrısı ve şok tablosundan oluşan Waterhouse Friderichsen Sendromu gelişebilir. Viral ve TB menenjitte görülmemesine rağmen meningokoksik menenjitli hastaların %20'sinde herpes labialis gözlenebilir. Menengokoksik ve daha seyrek olarak da *H.influenzae tip b* menenjitinde artralji ve artrit görülebilir. Ayrıca bu olgularda perikardda seröz veya seröanjinöz sıvı toplanabilir (1).

Akut bakteriyel menenjitli hastaların bir çoğunda aşırı anti diüretik hormon (ADH) salınımına bağlı olarak hiponatremi ile ilişkili uygunsuz ADH sendromu gelişir ve bu da beyin ödemi daha da artırır. Uygunsuz ADH sıklığı, akut bakteriyel menenjitte %4-88, viral menenjitte ise %9-64 oranında görülmektedir. Çocukluk yaş grubunda erişkinlere oranla daha sık görülen bir durum olup immatür osmoregülatör sistem nedeniyle yaş küçüldükçe uygunsuz ADH sendromu riski artmaktadır (15). Menenjitli hastalarda reflekslerin şiddeti değişebilir; genellikle derin tendon reflekslerinin şiddeti artar ve patolojik refleksler ortaya çıkabilir. Akut bakteriyel menenjitli hastalarda babinski pozitifliği alınabileceği gibi, bazı olgularda herhangi bir cevap alınmayabilir (1).

2-Viral Menenjitte Klinik

MSS'nin viral infeksiyonları oldukça sık görülür. Her yaş grubunda görülmesine rağmen olguların %90'ından fazlası 30 yaş altındadır (16). Viral menenjitli hastaların %80-85'inde etken enterovirüslerdir. Viral menenjitlerde başlangıç akut olmakla birlikte menenjit belirtileri ortaya çıkmadan önce, hastalarda grip benzeri prodromal bir sendrom bulunabilir. Olguların %76-100'ünde ateş tespit edilir. Viral menenjitlerin başlangıcında nonspesifik semptomlar ile birlikte meningeal belirtiler ortaya çıkar; bunlar daha sonra kaybolabilir ve daha sonra tekrar meningeal belirtiler ortaya çıkabilir. Baş ağrısı sıklıkla tabloya eşlik eder ve frontal bölgede lokalize, şiddetli bir ağrı tarzındadır. Halsizlik, fotofobi, bilinç küntlüğü, uykuya meyil görülmekle birlikte ciddi bilinç bozukluğu genellikle yoktur. Kranial sinir paralizilerine ait bulgular genellikle görülmez (1).

Stupor ve koma nadiren görülür. Ateş genellikle 38-40°C arasında seyreder. Ense sertliği çoğunlukla tespit edilir. Kernig ve Brudzinsky bulguları olguların çoğunda tespit edilirken, meningeal bulguların minimal olduğu durumlarda alınmayabilir (16).

Nonspesifik semptom ve bulgular, kusma, iştahsızlık, ishal, öksürük, üst solunum yolu infeksiyonu bulguları ve miyaljiden oluşur. Ek olarak görülen spesifik klinik bulgular değişik enteroviral serotiplerle ilişkili olabilir. Örneğin yaygın makülopapüler döküntülerin varlığı Echovirüs tip 9'u, posterior orofarinkste ağrılı veziküllerle birliktelik gösteren herpanjina Coxackie-A virüsünü, perikardit veya plörezinin varlığı Coxackie-B virüsünü düşündürür. Parotis bezi şişliği söz konusu ise kabakulak menenjiti akla gelmelidir. Ebstein barre virüsü, Herpes-simpleks virüsü ve Varicella-zoster virüsü menenjitlerinde de MSS dışındaki bulgular tanıya yön verebilir (1).

Viral menenjitlerde klinik tablo, hastanın yaşına ve immünite durumuna bağlıdır. İmmünitesi sağlam olan erişkinlerde klinik tablo akut bakteriyel menenjite göre çok daha ılımlıdır. Yapılan lomber ponksiyon sonrası kafa içi basıncın azalmasına bağlı olarak hastanın

kliniğinde rahatlama ve 1 hafta içinde belirgin düzelme görülür. Agammaglobülinemik hastalarda, yıllarca sürebilen ve genellikle de ölümle sonuçlanan kronik viral menenjit veya meningoensefalit gelişebilir. Hümorale antikorların yokluğu, yeni doğan döneminde görülen viral menenjitlerin seyrini kötüleştirir ve bu hastalar, ölüm veya sekele açısından en riskli grubu oluşturmaktadır (1).

3-Tüberküloz Menenjitte Klinik Belirti ve Bulgular

TB menenjitin klinik belirti ve bulguları hastalara göre oldukça farklılık gösterir. Klinik özellikleri sistematize etmek amacı ile “ British Medical Council”, 1947’de TB menenjiti evrelendirme şeması önermiştir. Buna göre hastalık, klinik belirti ve bulgulara göre üç klinik evreye ayrılmıştır; Evre 1’de; bilinç açık, nonspesifik belirti ve bulgular var, fakat nörolojik bulgu yok. Evre 2’de; meninks irritasyon belirtileri, hafif bilinç değişikliği, minör nörolojik fonksiyon kaybı var. Evre 3’de ise stupordan komaya kadar değişen bilinç durumu, konvülsiyon, aşikar parezi ve istemsiz hareketler bulunur (2).

Hastaların çoğunda semptomlar 2-3 hafta önce başlar. Bazen hastalığın başlangıcı 2-3 güne kadar inebileceği gibi, 6-9 aya kadar da uzayabilir (2) . TB menenjitde klinik belirti ve bulgular çok sayıda ve değişken olabilir. Kronik bir baş ağrısı veya belli belirsiz mental durum değişikliğinden, ağır stupor veya komaya kadar gidebilen değişik klinik tablolarla ortaya çıkabilir. TB menenjitli bazı olgularda ateş olmayabilir. İncelenen olgularda en sık görülen belirtiler; bulantı veya kusma (%95), baş ağrısı (%77) ve ateş (%63) olarak bildirilmiştir. Daha nadir görülen belirti ve bulguların tümünün nörolojik kökenli olduğu saptanmıştır. En sık görülen fizik muayene bulgusu ense sertliğidir (%91). Brudzinsky pozitifliği %47, Kernig pozitifliği ise % 42 oranında tespit edilmiştir. TB menenjitde olguların yaklaşık %65’inde hastalığa eşlik eden aktif veya inaktif ekstrameningeal tüberküloz odağı bulunduğu bildirilmiştir (17); fakat bu odak olguların sadece %25-35’inde tespit edilebilmektedir (2).

Hastaların %20-30’unda kraniyal sinir paralizleri vardır. En sık 6.kraniyal sinir tutulur. Fasiyal sinir ve diğer kraniyal sinirlerin tulumu daha az gözlenir. İnflamasyonun optik siniri etkilemesiyle, optik atrofi ve körlük gelişebilir. Konvülsiyon çoğunlukla üçüncü evreyi temsil etmekle birlikte, nadiren diğer evrelerde de görülebilir. Hidrosefalus gelişimi ve kafa içi basıncının artmasıyla birlikte kliniğe baş ağrısı, papil ödemi, diplopi ile görme bozukluğu hakim olur. En sık görülen nörolojik defisit hemiparezi ve hemiplejidir. Terminal dönemde derin koma, deserebre veya dekortike postür, ekstansör rijidite ve spazm gelişir. Pupiller dilate ve fiks olur, nabız hızlanır, solunum düzensizleşir ve hasta ölür (18).

MENENJİTLERDE TANI

1-Akut Bakteriyel Menenjitte Tanı

Menenjitin tanısında en önemli işlem lomber ponksiyon (LP) dur. LP'den önce mutlaka göz dibi incelemesi yapılmalıdır. Papilla ödemi ya da fokal nörolojik bulguları olan veya komadaki hastalarda bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile kafa içi yer kaplayan bir lezyon olmadığı anlaşıncaya kadar LP yapılmamalıdır. Tanı amaçlı LP'nun , ölümcül beyin herniasyonu, subaraknoid aralığa derideki bakterilerin implantasyonu neticesinde bakteriyeminin menenjite dönüştürülmesi gibi riskler, gerekli önlemler alınarak büyük ölçüde azaltılabilir. Trombositopeni yada koagülopati söz konusu olduğunda LP yapılmadan önce pıhtılaşma kusurları düzeltilmeye çalışılmalıdır (19).

Menenjitli hastalarda BOS'da görülen hücresel ve biyokimyasal değişiklikler tanı koydurucudur. BOS lökosit sayısı genellikle ml'de 1000'in üzerindedir. Milimetrede 50000'in üzerinde hücre tespit edilmesi ventrikül içine rüptüre olmuş beyin apsesini düşündürür (ventriküler ampiyem). Çoğunlukla nötrofiller hakimdir ve iyileşmekte olan olgularda mononükleer hücrelerin oranı artar; olguların 1/3'ünde başlangıçta lenfositoz tespit edilebilir. Fulminan meningokoksik ve pnömokoksik menenjitlerde, bakteri varlığına rağmen hücresel yanıt minimal olabilir (20).

BOS basıncı genellikle artmıştır ve olguların % 5'inde 450-500 mm H₂O ve üzerinde tespit edilebilir. BOS protein düzeyi hastaların %95'inde artmıştır ve $\frac{1}{2}$ 'sinde 200 mg/dl ve üzerindedir (21). BOS glukoz konsantrasyonunun tek başına 30 mg/dl olması veya eş zamanlı kan düzeyinin %40'ından (normali 2/3'ü) da düşük olması, bakteriyel menenjit lehinedir (19). BOS görünümü bulanık, renginin sarımsı yeşil olması, akut bakteriyel menenjite özgü sayılabilir. BOS kültürü hasta başında alınmalı, hücre sayımı ve gram boyama yapılmalıdır. Gram boyaması, tedavi görmemiş olguların %75'den çoğunda özgül bir tanı koydurur. Lateks aglütinasyonu, BOS'daki bakteri antijenlerinin belirlenmesi için hızlı, duyarlı bir yöntemdir ve hasta da antimikrobik tedaviye başladıktan sonra da pozitif kalır (19). Lateks aglütinasyon testinin duyarlılığı, mikroorganizmanın cinsine göre değişiklik gösterir: *H. influenzae tip b* antijenleri olguların %95'inde tespit edilirken, *N. meningitidis* de % 64-78 hasta da ve *S.pneumoniae* antijenleri ise yaklaşık % 67 olguda tespit edilebilmektedir (21).

Akut bakteriyel menenjitli hastaların BOS'unda çeşitli kimyasal ve enzimatik değişiklikler tespit edilebilir ve bunların belirlenmesi viral menenjitlerden ayırımında yardımcı olmaktadır. Bu testler arasında CRP, laktat, laktik dehidrogenaz ve endotoksin düzeylerinin tespiti yer almaktadır. CRP'nin 100 ng/ml üzerinde olmasının veya kalitatif

olarak lateks aglütinasyon testi ile pozitiflik saptanmasının % 95'e varan duyarlılığı sözkonusudur (21). Diğer bir kaynağa göre CRP, bakteriyel infeksiyonların en önemli nonspesifik indikatörüdür; duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %98 dir (22).

Kimi kez BOS bulguları şaşırtıcı olabilir. Akut bakteriyel menenjitte olan kimi hastalarda erken dönemde ve pnömokoksik menenjitte olduğu gibi klinik tablonun ağır seyrettiği hastalarda lökosit yanıtı kusurlu ise belirgin bir pleositoz olmayabilir. Akut bakteriyel menenjitli hastaların %10'unda lenfositler bir pleositoz görülebilir. Kimi viral menenjitlerde ise, özellikle erken dönemde daha çok bir nötrofil hakimiyeti ile kendini gösterebilir (örneğin Lenfositler koriyomenenjit virüsü ve enterovirüs menenjit). Malign hipertansiyonda menenjizm ve çok yüksek bir pleositoz ile birlikte belirgin bir glukoz düşüklüğü söz konusu olabilir. Bu durum sarkoidoz da, granüloamatöz menenjitlerde, subaraknoid kanamada, karsinömatöz menenjitte ve başka nedenlerle hipoglisemisi olan hastalarda (merkezi sinir sistem malariası, Reye sendromu) da görülebilir (19).

Yaygın peteşiyal ve purpurik döküntüleri olan hastalarda koagülopatinin de araştırılması gerekir. Deri döküntüsü olan hastalarda unutulmaması gereken önemli bir noktada, döküntülerden alınacak kazıntıların gram boyamasının ve kültürünün yapılmasıdır. Ayrıca boğaz kültürü alınarak özellikle meningokoksik kolonizasyonu araştırılmalıdır (19).

2-Viral Menenjitte Tanı

BOS genellikle berraktır ve basıncı artmıştır. Hücre sayısı 10-100 /mm³ arasında değişir ve nadiren 3000/mm³'e kadar yükselebilir. Hücrelerin %75'inden fazlası lenfositler veya mononükleer hücrelerden ibarettir. Viral menenjitin erken safhasında PMNL hücre hakimiyeti görülebilir. BOS protein ve glukoz düzeyleri genellikle normaldir (16). Bazı durumlarda BOS proteini hafif yükselmiş, glukozu ise düşmüş olarak tespit edilebilir (1).

Spesifik viral tanımlar, BOS'daki virüsün doku kültürlerinde üretilmesine bağlıdır. Fakat kültürün enteroviral serotiplere karşı hassasiyeti %65-75'tir. Enterovirüslerin BOS'dan izolasyonunun zorluğu, BOS'da düşük titrelerde olmalarından kaynaklanabilir. Hızlı tanı amacıyla kullanılan monoklonal ve poliklonal antikorların kullanıldığı çalışmalarda oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır. Bazı testlerin özgünlüğünün yetersiz olmasına rağmen , özgün IgM enterovirüs antikorlarının tespiti de oldukça duyarlı bir yöntemdir. PCR kullanılan bir çalışma da viral menenjit tanısı konulan 12 hastanın hepsinde tiplendirme yapılabilmektedir. Tanıda en güvenilir testler kompleman fiksasyon, hemaglütinasyon inhibisyon testleridir. Akut ve konvelesan dönemi serumları incelendiğinde; antikor titresinde 4 kat ve üzerinde artış olması tanı koydurucu kabul edilmiştir. Etken virüslerin doku kültürlerinde üretilmesi yaklaşık 1 hafta içinde gerçekleşir ve duyarlılığı % 30-50'dir (1).

3-Tüberküloz Menenjitte Tanı

TB menenjit tanısında rutin laboratuvar testleri çok yardımcı olmaz. Hafif anemi gözlenebilir ve lökosit sayısı genellikle normaldir. Sedimentasyon hızı artmıştır ve uygunsuz ADH salınımına bağlı olarak hiponatremi ve hipokloremi görülebilir. PPD deri testi olguların çoğunda negatiftir. Akciğer grafisinde yetişkinlerde % 25-30 oranında yeni veya eski akciğer tüberkülozuna ait bulgular saptanır. Menenjit olgularında diğer organ tüberkülozu varlığının gösterilmesi TB menenjit olasılığını düşündürmelidir (23).

TB menenjit tanısında BOS tetkiki esastır. BOS basıncı artmıştır; görünüm berrak veya ksantokromik olabilir. Hücre sayısında orta derecede artış olur. Genellikle hücre sayısı $500/\text{mm}^3$ ün altındadır. Nadiren $1200/\text{mm}^3$ ve üzerine çıkabilir. Hücrelerin çoğunluğunu lenfositler oluşturur. Erken dönemde PMNL hakim olabilir; tekrar edilen ponksiyonlarda lenfositlerin arttığı gözlenir. Bir çok olguda BOS oda ısısında bekletildiğinde fibrin ağı oluşumu gözlenir. BOS'da protein düzeyi artar, genellikle % 100-500 mg/dl arasındadır; glukoz seviyesi ise düşer ve genellikle % 40 mg/dl'nin altındadır (15). BOS sedimentinde aside dirençli bakteri (ARB) gösterilmesi, erken tanı için çok önemlidir. BOS sedimentinin Ziehl-Neelsen metoduyla boyanan preparatlarında ARB pozitifliği % 10-40 arasında değişir (24). Üst üste dört ayrı BOS sedimentinin incelenmesi ile ARB pozitifliği oranı % 90'a kadar çıkabilmektedir. TB menenjitin kesin tanısı BOS kültüründe tüberküloz basilinin üretilmesiyle konur; ancak kültür yöntemi erken tanıda yardımcı değildir (18).

TB menenjit tanısında son zamanlarda geliştirilen radyoaktif bromid partitasyon testi, mikobakteriyel antijenlerin ELİSA ile tespiti, lateks aglütinasyon testi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile erken ve hızlı tanı imkanı sağlanmaktadır. Ayrıca, pürin metabolizmasında adenosinin deaminasyonunu katalizleyen adenosin deaminaz aktivitesinin (ADA), tüberkülozlu hastaların plevral, perikard ve periton sıvılarında ve menenjitli hastaların BOS larında arttığı rapor edilmiştir (25). Bunlar arasında PCR, en son geliştirilen, spesifik DNA sekanslarının çoğaltılmasına dayanan ve *M. tuberculosis*'in klinik örneklerden hızlı tespitini sağlayan oldukça hassas bir testtir (26).

Yeni tanısal görüntüleme yöntemleri olan BBT ve MRG; tüberküloz oluşumu, hidrosefalus gelişimi, basiller araknoidit ve beyin infarktüsünü görüntülemeye yardımcı yöntemlerdir.

MENENJİTLERDE AYIRICI TANI

Menenj irritasyon bulguları, özellikle çocuklarda birçok ateşli durumda görülür. Nazofarinks, boyun lenf gangliyonları, kaslar ve omurgadaki infeksiyonlar ense sertliğine neden olabilir. Tetanoz, sabit rijidite ya da reküran spazmlara dikkat edilmezse menenjitte karıştırılabilir. Bu durumların hepsinde BOS normaldir (19).

Subaraknoid kanama, ani baş ağrısı, ense sertliği ve bilinç bozukluğu ile kendini gösterebilir; kafa içi tümörü olan kimi hastalarda belirtilerin ilerleyişi menenjitteki kadar çarpıcı değildir. TB menenjit ve *C. neoformans* gibi mantarlara bağlı menenjitler, çoğunlukla akut bakteriyel menenjitten daha yavaş gelişir ve BOS incelemesiyle ayırt edilebilirler (19).

Menenjitlerin kendi aralarında etyolojik ayrımı gerektiği gibi, beyin apsesi ve tümörleri, lösemik infiltrasyonlar, kurşun ensefalopatisi, ensefalitler ve noninfeksiyöz menenjitlerden ayırımları dikkatle yapılmalıdır (2). Çoğunlukla viral etkenlerin neden olduğu aseptik menenjit olguları arasında, kısmen tedavi edilmiş bakteriyel menenjit ve subaraknoid aralığa irritan ajanların girmesinden ileri gelen kimyasal menenjitler de vardır. BOS glukoz konsantrasyonu çok düşük olabilir. Bir tüberkülozun açılması, steril bir tüberkülin reaksiyonu oluşturabilir ve bir kraniyofarinjiyoma veya epidermoid kistin içeriğinin BOS'a boşalması da kimyasal menenjitte sonuçlanabilir. Kurşun ensefalopatisi de menenjizm, lenfositler pleositoz ve BOS protein düzeyi artışıyla karşımıza çıkabilir (19).

Nadir görülen ve etyolojisi tam bilinmeyen Mollaret menenjiti, özellikle diğer rekürren menenjitlerle karıştırılabilir. Bu tablo, ateş, meningeal irritasyon bulguları, BOS'da mononükleer hücre ve PMNL artışı ve tekrarlayan epizodlarla karakterizedir. Nadir olgularda viral ve bakteriyel pnömoniler ile akciğer tüberkülozu sırasında görülebilen menenjizm bulgusu ve BOS basıncı artışı nedeniyle menenjitleri taklit edebilir (2).

TB menenjitin ayırıcı tanısında fungal menenjitler, iyi tedavi edilmemiş akut bakteriyel menenjitler, viral menenjit ve ensefalitler, beyin apsesi, nörosifiliz, listeria meningoensefaliti, MSS sarkoidozu, lenfoma ve lösemik infiltrasyonlar önemlidir (2).

MENENJİTLERDE TEDAVİ

1-Akut Bakteriyel Menenjitte Tedavi

Akut bakteriyel menenjit tanısı konulan hastalarda tedaviye erken başlanması başarı oranını arttırmaktadır (27). Bakteriyel menenjit hızlı seyir gösterdiği için yüksek bir ölüm oranına sahiptir. LP'dan sonra klinik tablo dikkate alınarak ve BOS lökosit tayini yapıldıktan sonra, hastanın yaşı da gözönünde bulundurularak en olası infeksiyöz etkene karşı empirik

antimikrobiyal tedaviye başlanmalıdır. Dahası, meningokoksik menenjit düşünülen olgularda, hastayı gören hekim, kan kültürü örneği aldıktan hemen sonra penisilin G tedavisine başlamalıdır; çünkü BOS'da antijen tespiti daha sonra da yapılabilir (28). Eğer papilla ödemi ve fokal nörolojik defekt varsa, BBT yapıncaya kadar kan kültürü ve diğer kültürler alındıktan sonra tedaviye hemen başlanmalıdır (27).

Kullanılacak antimikrobiyal ajanın seçimini birçok faktör etkiler. Birincisi antimikrobiyal ajanın BOS'a penetrasyonu ile ilgilidir ve bu büyük oranda kan beyin bariyerinin durumuna bağlıdır. Meningeal inflamasyon varlığında kan beyin bariyerindeki geçirgenliğin artmasıyla BOS'a penetrasyon da artar. İkinci faktör; BOS geçen antimikrobiyal ajanın bakterisidal aktiviteye sahip olmasıdır. Akut bakteriyel menenjitte BOS'da laktik asit artışından dolayı pH düşer, bu da aminoglikozidlerin bakterisidal aktivitesini inhibe eder. BOS protein konsantrasyonunun yükselmesi de, yüksek oranda proteine bağlanan antibiyotiklerin etkinliklerini azaltır, çünkü antibakteriyel etki için serbest haldeki ilaç konsantrasyonu önemlidir (1).

N.meningitidis, *S.pneumoniae*, *H.influenzae tip b* , *group-B streptococcus* ve *L.monocytogenes* menenjitlerinde, penisilin G (erişkinde 24 milyon Ü/gün, iv infüzyon) veya ampicilin (12 gr/gün,iv) öncelikle düşünülecek antibiyotikler olmalıdır. Penisilin yerine sefotaksim (12 gr/gün,iv) tercih edildiğinde koliform bakterilerde spektruma dahil olur. Penisilin veya ampicilin, kloramfenikol (4gr/gün,iv) ile kombine edilmesi de mümkündür. Beta laktamaz pozitif *H. influenzae tip b* menenjitinde tedavide seftriakson veya sefotaksim ile kloramfenikolün kombine edilerek uygulanması önerilmektedir (2).

Tedavi şemaları, antibiyograma veya klinik sonuçlara göre değiştirilebilir. Tedaviye dirençli gram negatif basil veya enterokok menenjitlerinde, nadiren sistemik tedaviye intratekal tedavinin de eklenmesi gerekebilir. Stafilokok menenjitlerinde, metisilin direnci varlığında tedavide vankomisin (erişkin için 15-20 mg/ gün) sulandırılarak yavaş olarak intratekal yolla verilebilir. *P. aeruginosa*, *P. cepacia* ve *Acinetobacter* infeksiyonlarında 1-2gr x 3/ gün dozunda seftazidim veya uygun dozlarda sefotaksim ya da seftriakson ile kombine edilerek kullanılabilir. Gerekirse intratekal yoldan amikasin veya gentamisin sulandırılarak verilebilir. Sporsuz anaerob bakteri (*bakteroides spp.*) menenjitlerinde kloramfenikol ve metronidazol (2-3gr/ gün iv) kombinasyonu uygundur (2).

Akut bakteriyel menenjitte 14 günlük tedavi genellikle yeterlidir. Bu süre gram negatif enterik basillerle oluşan menenjitlerde daha uzun (4 hafta) tutulmalıdır. Menenjit tedavisi mümkün olan her durumda intravenöz (iv) yoldan yapılmalıdır (2). Bakteriyel menenjit, in vivo antibiyotik antagonizminin kesin olarak gösterildiği tek infeksiyondur. Bu nedenle

pnömokoklara karşı penisilin ve tetrasiklin gibi; gram negatif basillere karşı da kloramfenikol ve gentamisin veya kloramfenikol ve 3.kuşak bir sefalosporin gibi antagonist olabilecek, bakterisid bir ajan ile bakteriyostatik bir ajanın kombine edilmesinden kaçınılmalıdır. *L. Monocytogenes* ' e karşı penisilinlerle kombine edilen kloramfenikolün antagonist olabileceği de akılda tutulmalıdır (19).

Akut bakteriyel menenjit'lerin tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerin yanısıra, beyin hasarının azaltılmasına yönelik uygulanacak ek ajanlar önemli yer tutmaktadır. Anti inflamatuvar, serebral anti-ödem ve semptomatik tedavi, hastalığın prognozuna olumlu yönde etki eder (29). Bakteri subaraknoid aralığa girdiği zaman, yoğun bir inflamatuvar cevap gelişir. Bu cevap, bakterilerin hızlı lizisi ve bakteriyel virülans faktörlerinin subaraknoid aralığa geçmesine neden olan antibiyotik tedavisi ile şiddetlenebilir. Bakteriyel menenjitde görülen ölüm veya sekeller, iltihabi cevap nedeniyle olmaktadır. Antiinflamatuvar ilaç kullanılması bu cevabı engellemeye çalışır. Dekzametazon alan hastalarda, BOS TNF- α ve İL-1 β konsantrasyonları bariz olarak düşük bulunmuştur (30).

Antiinflamatuvar ajan olan kortikosteroidlerden dekzametazon ile birçok klinik çalışma yapılmıştır. Bugün için sadece *H. influenzae tip b* menenjitli bebek ve çocuklarda yardımcı dekzametazon tedavisi kullanılması önerilmektedir. Dekzametazon tedavisinin inflamasyonu azalttığı, BOS parametrelerini (glukoz, protein, klorür ve laktat) daha hızlı normalleştirdiği, beyin ödemi ve artmış BOS basıncını azaltmada etkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hastaların ateşi kısa sürede normal değerlere inmiş, nörolojik sekeller ve bilateral işitme kaybı anlamlı ölçüde azalmıştır, ancak ölüm oranı üzerine etkisi bulunmamıştır. Bazı araştırmacılara göre de BOS gram boyamasında fazla miktarda bakteri görülen yetişkinlerde, bakteriyolizise bağlı inflamasyonun alevlenme riski fazla olacağından, özellikle kafa içi basınç artması bulguları da gösteriyorsa, yardımcı kortikosteroid tedavisi uygulanmalıdır. Eğer dekzametazon tedavisi kullanılacaksa, veriliş zamanı ayarlamak çok önemlidir. Antibiyotik tedavisi ile birlikte veya 10 dakika önce uygulanması, subaraknoid aralıktaki inflamatuvar cevabı azaltmak bakımından en uygun zamanlamadır (30).

Akut bakteriyel menenjitli hastalarda etkili bir destekleyici tedavinin uygulanması önemli bir prognostik faktördür (31). Şok, yaygın damar içi pıhtılaşma ya da süpüratif komplikasyonlar varlığında, hasta yoğun bakım verilebilecek koşullarda izlenmeli ve tedavi edilmelidir. Akut bakteriyel menenjitli hastalara bakım verilirken, bilinç bozukluğu olan her hasta da olduğu gibi konvülziyon ve neticesinde aspirasyon pnömonisi riski akılda tutulmalıdır. İdrar çıkışını takip etmek için sonda takmak gerekebilir. Hasta bir yanına

dönmüş olarak yatırılmalı ve pozisyonu her 2 saatte bir değiştirilmelidir. Hava yolu açık tutulmalı ve konvülsiyon olursa bir benzodiazepin ile kontrol altına alınmalıdır. Hiperpireksi, soğuk uygulaması ve antipiretik ilaçlarla önlenmelidir. Baş ağrısı için indometazin süpozituarları genellikle etkili olmaktadır (32).

2-Viral Menenjitlerde Tedavi

Viral menenjit'lerin çoğunda spesifik bir tedavi uygulanması söz konusu olmamaktadır. Destekleyici tedavi önemlidir; hava yolunun açık tutulması, sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, beslenme, hiperpireksi ve dekübit ülserlerinin önlenmesi, sekonder pulmoner ve üriner sistem infeksiyonlarının önlenmesi ve uygunsuz ADH'nın neden olabileceği hiponatreminin düzeltilmesi gibi (33).

Komplike olmayan olgularda antiviral ajanlar endike değildir. Ateşle birlikte diğer semptomlar 3-5 günde düzelir ve hastalar genellikle 2 hafta içerisinde tamamen iyileşir. BOS değişiklikleri 4-6.günlerde en belirgindir, fakat asemptomatik hastalarda BOS lökosit düzeyi haftalarca yüksek kalabilir. BOS'un başlangıç değerlerinin viral menenjit için tipik olmaması durumunda antimikrobiyal tedaviye başlanabilir. Olguların çoğunda hastalar sekelsiz olarak iyileşir. Asiklovir tedavisi, Herpes simpleks virüsü ve Varicella-zoster virüsü menenjitinde infeksiyonun seyrini kısaltabilir (16).

3-Tüberküloz Menenjitte Tedavi

Klinik ve laboratuvar bulguları TB menenjitte destekleyen hastalarda, empirik tedaviye hemen başlanılmalıdır. Daha sonra tekrar edilen BOS tetkikleri ve diğer laboratuvar tetkikleriyle tanı doğrulanmalıdır. Eğer olanak varsa, hızlı tanı yöntemlerinden (BOS'da mikobakteriyel antijenlerin aranması, PCR ile *M. tuberculosis* DNA'sının gösterilmesi gibi) yararlanılmalıdır (34).

TB menenjit tedavisi BOS'a iyi geçen antitüberküloz ilaçlarla yapılmalıdır. Başlangıç tedavisi en az üçlü kombinasyon ve idame tedavisi en az ikili kombinasyon ile olmalıdır. İzoniazid ve rifampisin bakterisid etkili olup, mutlaka tedavi rejimlerinde yer almalıdır. Bu ikilinin beraber kullanıldığı rejimlerde ölüm ve kalıcı sekel oranı, rifampisin bulunmayan ve izoniazid ve diğer ilaçların beraber uygulandığı tedavilere göre daha azdır (34).

TB menenjitin tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ilaçlar, primer ve sekonder antitüberküloz ilaçları olmak üzere ikiye ayrılırlar. Primer ilaçlar izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol ve streptomisindir. Sekonder antitüberküloz ilaçlar ise para-aminosalisilik asit, sikloserin, amikasin ve kanamisinidir (35). Birçok klinik çalışmaların ışığında TB menenjit tedavisinde bugün için önerilen: İki ay süreyle izoniazid, rifampisin,

pirazinamid ve streptomisinden oluşan dörtlü kombinasyon; daha sonra klinik cevaba göre izoniazid ve rifampisine 4-10 ay süreyle devam edilmesidir (34).

TB menenjitte de steroid tedavisinin yeri halen tartışmalıdır. Klinik alışmalar, steroid tedavisi ile hastaların bilinç durumunun süratle düzeldiği, baş ağrısında azalma ve BOS değerlerinde hızlı bir düzelme olduğunu ortaya koymuştur. Ancak bu konu da yeterli sayıda kontrollü klinik çalışma mevcut değildir. Steroid tedavisinin, bilinç değişikliği, fokal nörolojik bozukluklar, BOS basıncının 300 mm H₂O ’nun üzerinde olması ve spinal blok durumunda verilmesi önerilmektedir (23).

Tıkanmaya bağlı hidrosefali varlığında cerrahi müdahale gereklidir. Artmış kafa içi basıncını düşürmede furosemid ve asetazolamid kullanımı, tek başına uygulanan antitüberküloz ilaç tedavisinden daha etkili bulunmuştur. Tberkloma veya tüberküloz apselerinin tedavisinde de cerrahi müdahale gereklidir (35).

MENENJİTLERDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Avrupa ve Kuzey Amerika da meningokoksik menenjitlerde ölüm oranı yaklaşık olarak %7-14 arasındadır; ölüm hızı *H. influenzae tip b* için %3-10. *S. pneumoniae* için %15-60, *group-B streptococcus* ve *L. monocytogenes* menenjitleri için % 20’nin üzerindedir. Kalıcı nörolojik sekeller arasında zeka geriliği, sağırlık ve diğer kraniyal sinir defisitleri ile hidrosefali sayılabilir. Menenjit sonrası nörosensoryel sağırlık görülme yüzdesi % 5-40 arasında bildirilmiştir (19).

Akut bakteriyel menenjitte ölüm ve sekeller için değişik oranlar verilmiştir. Çünkü birçok faktör (bilinç durumu, hastanın yaşı, etken mikroorganizmanın cinsi ve tedaviye başlangıç zamanı gibi) prognozu etkiler. Yeni doğan ve küçük bebeklerde ölüm oranı en yüksektir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmaların sonuçlarına göre, akut bakteriyel menenjitte ölüm oranı % 10-23 arasında bulunmuştur (2). Bu oran *S. pneumoniae*’nın neden olduğu menenjitlerde % 30’un üzerinde tespit edilmiştir (36-38). Akut bakteriyel menenjitler arasında ikinci sıklıkta görülen meningokoksik menenjit için ölüm oranı %5-20 arasında bildirilmiştir (38,39). *Pseudomonas spp.* ve *group-B streptococcus*’larla oluşan menenjitlerde de ölüm veya sekel oranı oldukça yüksektir. Özellikle nozokomiyal menenjit etkeni olan *Klebsiella spp.* menenjitinde ölüm oranı %38’e kadar çıkabilmektedir (40). Hemiparezi, kuadriparezi, fasiyal paralizi, görme defektleri ve konvülsif nöbetler gibi fokal nörolojik bulguların, hemorajik döküntülerin, şok bulgularının tabloya eklenmesi, koma gelişmesi olumsuz prognostik işaretlerdir (2).

Fulminan meningokoksik menenjitde ölüm oranı epidemiyolojik çalışmalarda %5-20 arasındadır ve uygulanan etkili tedavi yöntemlerine rağmen prognoz oldukça kötüdür. Meningokoksik menenjitte prognozu belirlemek için geliştirilen ilk skorlama Stiehm ve Damrosch'a aittir; bu araştırmacılar, her bir prognostik faktörün eşit skora sahip olduğunu savunmuşlardır. Meningokoksik hastalıkta negatif prognoz kriterleri; hipotansiyon, hastaneye başvurudan 12 saat önce ortaya çıkan peteşiler, sedimentasyon hızının normal veya düşük olması, lökositöz ve/veya menenjit tablosunun olmamasından oluşmaktadır. Bu skorlamaya göre, skoru 3 ve üzerinde olan hastaların prognozu kötü olarak değerlendirilmektedir (39). Niklasson ve ark (41)'nın bildirdiğine göre, negatif prognoz kriterleri arasında yüksek ateş (40°C ve üzerinde rektal ateş), trombosit sayısının $100\ 000/\text{mm}^3$ 'ün altında ve menenjit yokluğunda BOS'da lökosit sayısının $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olmasıdır. Değerlendirme de yine skorun 3 ve üzerinde olması durumunda ölüm oranının %85-100 arasında olduğunu bildirmişlerdir. Tesoro ve ark (42), meningokoksik hastalıkta prognozun değerlendirilmesinde düşük bir skorun iyi prognoz işareti olduğu, yüksek bir skor ile kötü prognoz arasındaki ilişkinin isedaha zayıf olduğunu savunmuşlardır. Ayrıca, başlangıçta görülen bilinç bozukluğunun kötü prognozu gösteren önemli bir faktör olduğunu ileri sürdüler.

Akut bakteriyel menenjitin prognozu, klinik ve laboratuvar özellikleriyle yakından ilişkilidir. Gerçek anlamda bütün çalışmalar, hastaneye kabulde hastanın bilinç durumunun hayatta kalma veya nörolojik sekellerin önceden bilinmesinde çok önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Durand ve ark (43)'nın 1962-1998 yılları arasında inceledikleri 445 yetişkin menenjitli hastada; hiçbir uyarana cevap vermeyen veya yalnızca ağırlı uyarana cevap verenler arasında ölüm oranını % 49, uyarana normal cevap veren veya letarjik hastalarda ölüm oranını % 16 olarak tespit edilmiştir. Andersen ve ark (44); meningokoksik menenjitli 218 hastayı içeren çalışmalarında, bilinç durumu iyi olanlarda ölüm oranını % 5, yalnızca ağırlı uyarana cevap veren veya derin komadaki hastalarda ölüm oranını % 17 bulmuşlardır. Pnömonokoksik menenjitli çocuk hastalarla yapılan iki çalışma da; hastaneye kabulde komada olanlarda ölüm oranının yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Değişik çalışmalarda ileri yaştan negatif prognoz kriteri olduğu bildirilmektedir. Durand ve ark (43); 27 yılı kapsayan retrospektif çalışmalarında 60 yaş altında ölüm oranını % 17, 60 yaş üzerinde % 37 olarak bildirmişlerdir (3,45). İlgili çalışma da ayrıca başlangıçtaki bilinç bozukluğunun ve ilk 24 saatteki konvülziyonun negatif prognoz kriterleri olduğu vurgulanmıştır.

Hastaneye kabulden önceki hastalık süresi, nörolojik sekellerin ortaya çıkması ile yakından ilgilidir. *H. influenzae tip b* menenjitli ile ilgili yapılan prospektif bir çalışmada,

Kaplan ve ark (46); hastalık süresi 1 gün veya daha uzun olanlarda işitme kaybını % 9.5, bir gün veya daha kısa olduğu olgularda %1.5 oranında bulmuşlardır.

Lökopeni genellikle infeksiyon için kötü bir prognozu gösterir. Kornelisse ve ark (47) nin pnömokoksik menenjitli çocuklarla yaptığı bir çalışma da; lökosit sayısı $5000/\text{mm}^3$ 'den daha az olan çocuklarda ölüm oranı %63, lökosit sayısı $5000/\text{mm}^3$ 'den fazla olanlarda %11 olarak tespit etmişlerdir. Anderson ve ark (44); hastaneye kabulden önce meningokoksik menenjitli hastalarda tespit edilen düşük hemogloblin değerlerinin, yüksek ölüm oranı ile birliktelik gösterdiğini tespit etmişlerdir ($\text{Hb} < 11 \text{ gr/dl}$ ise ölüm oranı % 16, $\text{Hb} > 11 \text{ gr/dl}$ ise ölüm oranı % 5) . Yine aynı çalışmada trombosit sayısının $100000/\text{mm}^3$ 'den küçük olduğu durumlarda ölüm oranı % 25 , $100000/\text{mm}^3$ 'den büyük olduğu hastalarda ise % 6 olarak bulunmuştur. Fortnum ve ark (48); akut bakteriyel menenjitli takiben gelişen işitme kaybı için en önemli risk faktörü olarak düşük BOS glukoz düzeyini göstermişlerdir. Karnelisse ve ark (47); pnömokoksik menenjitli olan çocuk hastalarda BOS proteini 250 mg/dl ve üzerinde olanlarda ölüm oranı % 32, 250 mg/dl 'nin altında olanlarda ise % 4 olarak bulmuşlardır. Akut bakteriyel menenjitde diğer negatif prognostik faktörler; ani başlangıç, bakteriyemi, koma, alkolizm, diabetes mellitus, multiple myeloma ve kafa travması gibi problemlerin olaya eşlik etmesidir (20).

Viral menenjitler, kendini sınırlayan ve hayatı tehdit eden MSS infeksiyonlarını taklit eden akut infeksiyonlardır. Olguların çoğunda viral menenjitli hastalar sekelsiz olarak iyileşir. Az sayıda hastada kas güçsüzlüğü veya diğer motor fonksiyon bozuklukları görülebilir. Viral menenjitlerde nadiren yineleyebilir ve bu genellikle farklı viral etkenlerle olmaktadır (16). Özellikle Herpes simpleks tip 2 virüsünün neden olduğu aseptik menenjitler rekürren olmaya meyillidir ve bazı hastalarda yılda 3-6 kez tekrarlayabilir. Viral menenjitlerin çoğunda (özellikle Enterovirüsler ve kabakulak virüsünün etken olduğu durumlar) kural olarak 7-10 gün içerisinde şifa söz konusudur ve genellikle prognoz mükemmeldir. Ciddi sekel veya ölüm, ensefalit tablosunun hakim olduğu viral menenjitlerde söz konusudur ve HSV-1'in neden olduğu ensefalitlerde ölüm oranı % 50-60'lara kadar yükselebilir (28). Beghi ve ark (49), ensefalitlerde ölüm oranını % 3.8, tamamen iyileşmeyi % 78 olarak tespit ederek, aseptik menenjitlerde şifa oranını % 95, ölüm oranını ise %0 olduğunu bildirmişlerdir. Ölüm veya sekel oranı yönünden Türkiye için halen büyük bir sorun oluşturan TB menenjitlerin başarılı bir şekilde tedavi edilmesinde en önemli faktör erken tanıdır. Özellikle fokal nörolojik değişiklikler veya belirgin kişilik değişiklikleri gelişmeden önce tedaviye başlanması, prognozun iyi olması bakımından çok önemlidir (17).

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalara göre TB menenjitde ölüm oranı % 12-55 arasında değişmektedir; sekel oranı ise % 23 olarak verilmiştir (2). Hastalığın 3.klinik evresinde ölüm ve sekel oranı yüksek, bir ve ikinci evrede ise daha düşüktür. Prognozu kötü yönde etkileyen diğer faktörler ise; ileri yaş (50), beslenme bozukluğu, miliyer tüberkülozla birlikte menenjit bulunması, altta yatan bir hastalığın olması, hidrosefalus, kafa içi basıncının artmasına ait belirtiler, BOS ta düşük glukoz ve yüksek protein (300 mg/dl üstünde) seviyesi bulunmasıdır (18).

Literatürde spontan düzelme gösteren, patojenin BOS kültüründen izole edildiği TB menenjit vakaları nadiren bildirilmiştir. Kendini sınırlayan bu TB menenjit şekli, genellikle aktif pulmoner tüberkülozu olan çocuklarda gözlenmektedir. Farklı serilerde sekel oranları değişkendir; çocuklarda nörolojik sekel oranı yaklaşık % 25'tir ve bu oran erişkinlerde benzerlik göstermektedir. Bu nörolojik sekeller kognitif bozukluklar, epilepsi, hemiparezi, ataksi ve kalıcı kraniyal sinir paralizileridir. Optik atrofi nedeni ile görme bozukluğu gözlenebilir (23).

AKUT FAZ REAKSİYONU

Akut faz reaksiyonu (AFR), bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitler, toksinler, sitotoksik proteinler, ısı, radyasyon, travma, immün kompleksler ve anoksi gibi değişik tiplerdeki enflamatuvar uyaranlara karşı gelişen özgül olmayan hümmoral ve hüccresel değişikliklerdir (30,41,51). İnflamasyonun genel semptomları, lokal inflamatuvar hücrelerden serbestlenen IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler tarafından başlatılır (41,51). Günümüzde IL-6'nın, karaciğerdeki akut faz proteinleri sentezinin hem pozitif (CRP ve fibrinojen gibi) hem de negatif (örneğin albümin ve transtiretin /prealbümin) regülasyonunda rol oynayan başlıca sitokin olduğuna inanılırken, IL- 1 β , TNF- α ve IFN- γ ' nın muhtemelen dolaylı yada modülatör etkileri vardır. Görünüşe göre en güçlü inhibitör etkiye sahip olanda IL-1 dir. Karaciğer tarafından normal bir AFR oluşturması için besin maddeleri ve hormonların (insülin, glukagon , büyüme hormonu, kortizol ve tiroid hormonları gibi) belli düzeylerde olması ön koşuldur (41).

Romotoid artrit gibi kollajen doku hastalıkları, infeksiyon hastalıkları, myokard infarktüsü ve malignite gibi birçok hastalık ve rahatsızlık AFR oluşumuna neden olur (29). Çoğunluğu karaciğerde olmak üzere ekstrahepatik organlarda sentezlenen bu serum proteinlerinin önemli olan başlıca dördü CRP, serum amiloid-A protein, α -1 asit glikoprotein ve fibrinojendir (29,51). CRP, AFR nin prototipidir ve birçok araştırmaya konu olmuştur (49). AFR nin aktivasyonu; ateş, vazoaktif aminler ve araşidonik asit yoluyla indüklenen vasküler

geçirgenlik artışı, plazma steroidi , hormonları ve metal konsantrasyonlarında değişiklikler, lipid metabolizması değişiklikleri ve negatif nitrojen bağlantısı oluşması gibi birçok olayla sonuçlanmaktadır (51).

C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

CRP; karaciğerde sentezlenen, beş polipeptid subünitinden müteşekkil, cDNA çalışmaları ışığında molekül ağırlığı yaklaşık olarak 117.500 dalton olan bir polipeptid zincirdir. Kalsiyum iyonları varlığında *S.pneumoniae* hücre duvarındaki C-polisakkaridi ile bağlanma kabiliyetinde olduğu için C- reaktif protein olarak isimlendirilmiştir (29,31,41,51). CRP sadece bakteri, mantar ve protozoal parazitlerde bulunan polisakkaritlerle bağlanmakla kalmaz , kalsiyum iyonları varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfatidil kolinler, nükleik asitler gibi polianyonlar ile de bağlanır (29). CRP hümoral bir antikor olmadığı halde immünojeniktir. Otomatize lazer nefelometrik assay ile immün komplekslerin belirlenmesi 15-30 dk içinde, 0.04 mg/lt lik bir hassasiyetle hızla yapılabilir. Doku hasarını takiben 4-6 saat içerisinde serum konsantrasyonları hızla yükselmektedir (32) ve normal değerlerin 1000 katına kadar çıkabilmektedir (29) inflamatuvar cevabın gerilemesiyle birlikte, CRP düzeyleri hızla normal konsantrasyonuna dönmektedir (kandaki yarılanma ömrü yaklaşık 5 saattir) (51). CRP, en karakteristik akut faz proteinidir ve 24-48 saat içerisinde en yüksek seviyesine yükselen değerler, doku yapısının ve fonksiyonunun restorasyonu ile normal düzeylere gerilemektedir (35).

CRP nin fonksiyonları tam manasıyla anlaşılamamıştır, fakat çoğunlukla konakçı savunma mekanizmasıyla ilgilidir. Kalsiyum iyonları aracılığı ile fosfokolin taşıyan substratlara bağlandığı zaman nonspesifik bir opsonin olarak görev yapar. Nötrofillerin kemotaktik ve fagositik aktivitelerini artırır. Klasik kompleman yolunu aktive eder, pasif korunmada rol alır, polimorfonükleer hücre fonksiyonlarını modüle eder, tümörlerin büyümesini ve/veya metastazını inhibe eder (29,51). Farelerde oluşturulan deneysel pnömokoksik infeksiyonlarında insan CRP'sinin, konağı anti-pnömokoksik antikorların oluşumuna kadar ölümcül bir olayın gelişimine karşı koruduğu gösterilmiştir (29). Ayrıca CRP'nin platelet aktive edici faktörü (PAF) inhibe ettiği, trombosit ile ilişkili sitotoksikite ile lenfosit kontrollü sitotoksikite de rolü olduğu gösterilmiştir (31). Az sayıda rapor edilmiş çalışmaya göre, CRP bazı hastalıkların patogeneğinde rol almaktadır. Örneğin kahverengi örümcek sokması sonrası gelişen hemolitik hastalık ve intravenöz yağ emülsiyonu

uygulanması sonucu oluşan mikroemboli formasyonunda CRP'nin etkili olduğunu gösteren deliller ileri sürülmüştür (31).

1-Klinik Uygulamada CRP'nin Kullanımı

CRP ölçümlerinin inflamatuvar süreçlerin tanısı ve izlemindeki değeri kanıtlanmıştır. CRP tayini en büyük değerine ağır bakteriyel infeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarının değerlendirilmesi ve komplikasyon olarak gelişen hastalıkların belirlenmesinde klinik bulgularla birlikte seri ölçümlerin yapılmasıyla ulaşılır. CRP'nin infeksiyonların dışlanmasında ve gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılmasındaki rolü de önemlidir. Ayrıca ameliyat sonrası, kemik iliği veya organ transplantasyonunu takiben, nötropenik hastalar ile maligniteli hastalarda komplikasyon olarak gelişen infeksiyonların erken tanısı, belli aralıklarla yapılan ölçümler sayesinde mümkün olmaktadır (51).

Bugün için rutin sitokin ölçümleri, görünüşe göre sınırlı bir değer taşımaktadır. CRP, lökosit sayımına, lökosit formülündeki dağılıma, bakteriyel infeksiyonların tanısında eritrosit sedimentasyon hızına göre daha yüksek duyarlılık, özgüllük ve tahmin ettirme değerlerine sahiptir (41).

CRP, inflamasyonun özgün olmayan bir göstergesi olmakla birlikte, birçok klinik durumda büyük bir tanı değerine sahiptir (52). CRP serum düzeyleri bakteriyel infeksiyonlu hastalarda en yüksek seviyelerde iken (22,29,31,41,51,53,54), bu hastaların % 50'sinden fazlasında serum CRP düzeyleri 100 mg/l'nin üzerinde olup, çok az bir kısmında (% 5-10) 10 mg/l'nin altındadır. Bakteriyel infeksiyonlarla viral infeksiyonları ayırt ederken, 6 yaşından küçük çocuklarda genellikle 20 mg/l'lik düşük bir serum CRP eşik değeri kullanılırken, daha büyük hastalarda eşik aralığı 50-75 mg/l'dir (41).

2-Menenjitlerde CRP Ölçümünün Önemi

CRP, inflamasyonun akut fazında üretilen en önemli proteindir ve kandaki yoğunluğu genellikle bakteriyel infeksiyonun şiddetiyle orantılıdır. MSS infeksiyonun akut döneminde serum CRP tespitinin tanısal değeri söz konusudur, çünkü CRP artışı pürülan bir hadisenin göstergesidir (55). Özellikle menenjit olgularında, bakteri ve virüs infeksiyonlarının birbirinden ayırt edilmesinde (7,32,56-58), BOS CRP düzeyi genellikle bakteriyel infeksiyon göstergesi olarak kullanılır. Rutinde kısa sürede saptanabilen ve acil koşullarda kullanılabilen duyarlı bir testtir (53,59). Menenjitli hastaların ayırıcı tanısında serum CRP düzeyinin önemi birçok çalışma da vurgulanmıştır (56,59,60). Akut bakteriyel menenjitli hastaların tespitinde serum CRP düzeyinin duyarlılığı % 98 olarak saptanmıştır. CRP bir akut faz reaktanı olduğu için özgünlüğü duyarlılığı kadar yüksek değildir. CRP, ölçüm kolaylığı, kültür sonucundan

en azından 24 saat önce serum değerinin tespit edilebilmesi nedeniyle, rutinde BOS'la ilgili herhangi bir testten daha kullanışlıdır (59). 74 menenjit vakasının dahil edildiği bir çalışmada, serum CRP düzeyleri bakılarak yapılan ayırıcı tanıda pürülan menenjitli hastaların ortalama serum CRP düzeyleri 260 mg/l olarak bulunurken, bu değerler viral menenjitli hastalarinkinden belirgin olarak yüksekti; viral menenjitlerin ortalama değeri 10 mg/l idi. tbcin olgularında serum CRP düzeyleri bakteriyel ve viral menenjitler arasında bir değerde tespit edilmiştir (ortalama 40 mg/l) (5,61).

CRP ölçümleri çoğunlukla inflamatuvar olayların tanıya yönelik incelemeleriyle, değişik tiplerde kronik hastalığı olanların izlenmesinde kullanılmaktadır. Ağır enfeksiyon riski altındaki hastalarda tekil ölçümlerin yerine, günlük CRP ölçümleri ayırıcı tanı ve tedavinin izlenmesi bakımından önerilmektedir (41,56,62,63). Sonuçlar daima hastanın klinik tablosuyla bağlantılı olarak değerlendirilmelidir. Enfeksiyon şüphesi durumunda tanı ve tedavinin izlenmesinde, CRP belki de varolan testlerin içerisinde hızlı uygulanabilme, ucuzluk ve yararlılık bakımından en önemli testtir (41).



MATERYAL VE METOD

Çalışma, Eylül 1997-Aralık 1999 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji Anabilim Dalında yapıldı. Çalışmaya yaşları 16-75 arasında değişen 24 kadın ve 37 erkek olgu alındı. Olguların 28'i akut bakteriyel menenjit, 20'si aseptik menenjit ve 13'ü de TB menenjit tanısı almıştı.

Akut bakteriyel menenjit tanısı; klinik bulgular ve BOS bulguları (hücre sayısı ve tipi, protein, glukoz ve klorürü), BOS kültürü, gram boyama ve lateks aglütinasyon testi (Wellcogen, Wellcome Diagnostics) değerlendirilerek yapıldı.

TB menenjit tanısı; klinik bulgular, BOS bulguları, aside rezistan basil (ARB) bakısı ve tüberküloz basili için yapılan kültür sonuçlarına dayanılarak konuldu. Ayrıca TB menenjitli hastalar, nörolojik bulgularına göre "British Medical Council" kriterlerine göre evrelendirildi.

Klinik bulguları ve BOS bulguları viral menenjit ile uyumlu, BOS gram boyaması, ARB bakısı negatif, ve BOS kültüründe spesifik bakteriyel ajan tespit edilemeyen, lateks aglütinasyon testi ile BOS'da spesifik bakteriyel ajan antijeni saptanamayan olgular viral menenjit olarak değerlendirildi.

Kontrol grubu olarak yaşları 10-58 arasında değişen gönüllü, sağlıklı 30 birey alındı.

Akut bakteriyel menenjit ve TB menenjit ölüm veya sekel oranı, yaş, semptomların başlangıcından tedavi başlangıcına kadar geçen süre, yatışlarındaki bilinç durumları, etken mikroorganizma, meninksler dışında başka septik odağın bulunması, konvülziyon varlığı, BOS protein ve glukoz düzeyi, ek hastalık olup olmamasına göre, viral menenjitler ise yaş ve yatışlarındaki bilinç durumuna göre değerlendirilerek prognoza etki edebilecek faktörler yönünden araştırıldı. Menenjit tanısı alan tüm hastaların, tedavi öncesi alınan serum örneklerinde, akut menenjitler için günlük, kronik menenjit ön tanısı olanlarda gūnaşırı olmak üzere 10 gün süreyle serum CRP düzeyi ölçüldü. Viral menenjit ön tanısı olan ve ilk CRP değerleri negatif olarak tespit edilen hastalarda bu değerler 3 gün üst üste tekrarlandı. Kontrol grubunda ise sadece bir kez serum CRP düzeyine bakıldı. Serum CRP tayini nefelometrik yöntemle yapıldı.

İstatistiki analizler bilgisayarda SPSS for Windows 8.0 programıyla yapıldı. Parametrik değerlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testi ve Kruskal Wallis varyans analizi, non-parametrik değerlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fischer exact testi kullanıldı.

BULGULAR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji Kliniğinde prospektif olarak iki yıllık süre içerisinde izlenen 61 menenjit olgusunda, prognoza etki eden faktörler ve serum CRP düzeylerinin seyri ile prognoz arasındaki ilişki değerlendirildi. 28 (%45.9)'i akut bakteriyel menenjit tanısı alan olguların 23 (%82.1)'ünde etken belirlendi; 14 menenjit olgusunda etken *S.pneumoniae*, 4'ünde *N.meningitidis*, 2'sinde *H.influenzae* ve birer vakada ise etkenler sırasıyla grup B streptococcus, alfa-hem. streptococcus, *E.coli*, *S.epidermidis* olarak belirlenirken, bir hastada *S.aureus* ile *S.pneumoniae* birlikte izole edildi. 13(%21.3) olgu TB menenjit tanısı aldı; 2 (%15.4)'sinde etken kültürde üretilirken, 6(%46.1)'sında ARB bakışında tespit edildi. Olguların 20 (%32.7)'sini viral menenjitli hastalar oluşturmaktaydı. Eşlik eden klinik bulguların uygunluğu nedeniyle ikisinde etken kabakulak virüsü, birinde de Varicella-zoster virüsü olarak düşünüldü. 17 olguda etyolojik ajan belirlenemedi. Akut bakteriyel, tüberküloz ve viral menenjitlerin sonuçları Tablo-2 de gösterilmiştir.

Tablo2: Akut bakteriyel, viral ve TB menenjitlerde prognoz.

Menenjit türü	Ölüm Sayı (%)	Sekel Sayı (%)	İyileşme Sayı (%)	Olgu sayısı
Bakteriyel menenjit	6 (21.4)	3 (10.7)	19 (67.8)	28
TB menenjit	2 (15.3)	4 (30.7)	7 (53.8)	13
Viral menenjit	0	0	20 (100)	20
Toplam	8	7	46	61

Menenjitli olgular gruplar arasında ölüm oranı yönünden karşılaştırıldığında, en yüksek ölüm oranı %21.4 ile akut bakteriyel menenjitli hastalarda saptandı ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=16.73$, $p<0.05$). Gruplar arasında TB menenjitte ölüm veya sekel oranı en yüksekti. TB menenjitli olguların %46' sında ölüm veya sekel görüldü (ölüm %15.3, sekel %30.7). İstatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunan bu değerleri ($\chi^2=14.94$, $p<0.01$), %32 lik sonuç ile akut bakteriyel menenjitli hastalar takip etti.

Olguların yaşları 16-75 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması akut bakteriyel menenjit, TB menenjit ve viral menenjit için sırasıyla 42.89 ± 18.15 , 42.84 ± 15.55 , 28.15 ± 11.97 olarak belirlendi. Menenjitli hastalarda prognoz ile yaş ilişkisi araştırıldı ve istatistiksel olarak ileri yaşın kötü prognozla ilgili olduğu saptandı ($\chi^2=10.36$, $p<0.01$). Prognozu en iyi olan grup viral menenjitli hastalardan oluşmaktaydı. TB menenjit ve akut bakteriyel menenjit

olgularında ölüm veya sekel ile sonuçlanan 8 olgu (%53) 50 yaş ve üzerinde iken, yalnızca ölüm ile sonuçlanan 4 olgu (%50) 60 yaş ve üzerindeki hastalardan oluşuyordu. 60 yaş ve üzerinde olup sekelsiz iyileşen TB menenjit ve akut bakteriyel menenjitli olgu sayısı ise yalnızca 4 (%16) idi.

Semptomların başlangıcı ile tedaviye başlama arası geçen süre ile prognoz arasındaki ilişki incelendiğinde; akut bakteriyel menenjitli hastalarda sekelsiz iyileşen 19 olgunun 14 (%73.6)ünde tedaviye ilk 24 saat içinde, ölüm veya sekel ile sonuçlanan 9 olgunun 7 (%77)sinde ise tedaviye 3-5 günde başlandığı belirlendi. Ölüm veya sekel ile sonuçlanan TB menenjitli olguların hepsinde tedaviye 1-10 gün içinde başlanmıştır. Akut bakteriyel menenjit nedeniyle ölen 6 hastanın 4 (%66.6)ünde, ölüm veya sekel ile sonuçlanan 9 olgunun 6 (%66.6)sında tedaviye 2-4.günlerde başlanmıştır. Yapılan değerlendirmeye göre TB menenjit ve akut bakteriyel menenjitli olgularda erken tanı ve tedavi ile prognozun yakından ilgili olduğu saptanmış ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=21.754$, $p<0.01$). Viral menenjitli hastalara spesifik bir tedavi uygulanmadığı için, bu olgular değerlendirmeye alınmamıştır.

Menenjitlerde ölüm veya sekel ile sonuçlanan veya iyileşen olguların bilinç durumunun dağılımı Tablo 3’de görülmektedir. Hastanın tedavi öncesi bilinç durumunun prognoza etki ettiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($\chi^2=16.737$, $p<0.01$). Bilinci kapalı olan veya derin komada olan 12 hastanın 6 (%50)sı ölürken, üçünde (%25) iyileşme sekelle oldu. Ölen TB menenjitli olgulardan ikiside Evre 3 idi. Evre 2 de olan 4 hastada ise sekel gelişti.

Tablo 3: Menenjitli hastalarda prognozun bilinç durumuna göre dağılımı.

<i>Bilinç Durumu</i>	<i>Ölüm veya sekel Sayı (%)</i>	<i>İyileşme Sayı (%)</i>	<i>Olgu Sayısı</i>
Kapalı	12 (48)	13 (52)	25
Bulanık	2 (13)	13 (87)	15
Açık	1 (5)	20 (95)	21
Toplam	15	46	61

Klinik seyir sırasında konvülziyon geçirme ile prognoz arasındaki ilişki araştırıldı (Tablo 4). Konvülziyon geçiren olgularda ölüm veya sekel oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($\chi^2=24.603$, $p<0.001$). Konvülziyon görülen TB menenjitli hastaların 2 (%15.4)side ölümle sonuçlandı. Akut bakteriyel menenjit olgularında ise ölen

hastaların 5 (%83.3)inde konvülziyon görülürken, sekelsiz olguların sadece 1(%5.2)inde konvülziyon belirlendi.

Tablo 4: Menenjitlerde prognoz ile konvülziyon arasındaki ilişkinin dağılımı.

<i>Konvülziyon</i>	<i>Ölüm veya sekel</i> <i>Sayı (%)</i>	<i>İyileşme</i> <i>Sayı (%)</i>	<i>Olgu</i> <i>Sayısı</i>
Var	9 (90)	1 (10)	10
Yok	6 (12)	45 (88)	51
Toplam	15	46	61

Akut bakteriyel menenjitli hastalarda BOS lökosit sayısı ve hakim hücre tipi ile prognoz arasındaki ilişki; TB menenjit ve viral menenjitlerde ise sadece hakim hücre tipi ile prognoz arasındaki ilişki araştırıldı. Akut bakteriyel menenjitli hastaların 22 (%79)sinde BOS lökosit sayısı 1000 / mm³ 'ün üzerinde, 6(%21)sında 1000 / mm³ 'ün altında idi. BOS lökosit sayısı 1000 /mm³ 'ün üzerinde olanlarda ölüm veya sekel oranı %100 bulunurken, 1000 / mm³ 'ün altında olanlarda %0 olarak bulundu. Her iki grup arasında ölüm veya sekel oranı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Buna karşın PMNL hakimiyeti olan, hatta püy görünümünde BOS'u olan hastalarda ölüm veya sekel oranı anlamlı yükseklikte bulundu ($\chi^2= 10.392$, $p< 0.01$) (Tablo 4).

Tablo 5: Menenjitlerde BOS özelliği ve lökosit formülü ile prognoz ilişkisinin dağılımı.

<i>Olgu türü</i>	<i>PMNL hakim BOS</i> <i>Sayı (%)</i>	<i>Lenfosit hakim BOS</i> <i>Sayı (%)</i>	<i>Püy görümlü BOS</i> <i>Sayı (%)</i>	<i>Olgu</i> <i>Sayısı</i>
Viral menenjit (iyileşen)	3 (15)	17 (85)	0	20
Viral menenjit (ölüm veya sekel)	0	0	0	0
Akut bakteriyel Menenjit (iyileşen)	19 (100)	0	0	19
Akut bakteriyel menenjit (ölüm veya sekel)	6 (66)	0	3 (34)	9
TB menenjit (iyileşen)	1 (14)	6 (86)	0	7
TB menenjit (ölüm veya sekel)	4 (66)	2 (34)	0	6
Toplam	33	25	3	61

Menenjitlerde BOS protein ve glukoz düzeyinin prognoza etkisi değerlendirildiğinde, akut bakteriyel menenjit'te BOS proteini yüksekliği ile glukoz düşüklüğü, TB menenjit için sadece BOS protein yüksekliği prognozla ilişkili bulundu ($\chi^2=23.97$, $p<0.05$). BOS proteini $>150\text{mg/dl}$ olan TB menenjitli 6 hastanın 4 (%66.6)ünde ölüm veya sekele rastlanırken, sekelsiz iyileşen yalnızca 4 (%30) hastada benzer protein değerleri tespit edildi. akut bakteriyel menenjitli olgularda ise BOS proteini $>300\text{mg/dl}$ olan 6 (%66.6) hastada ölüm veya sekele rastlanırken, ölümle sonuçlanan 5 (%83.3) hastada protein değeri $>300\text{mg/dl}$ tespit edildi. Ölüm veya sekele ile sonuçlanan 6 (%66.6) olguda BOS glukoz düzeyi 25mg/dl nin altında saptandı.

Akut bakteriyel menenjit tanısı alan hastaların %82.1inde etken patojen saptandı. Menenjitlerde prognoz, etken mikroorganizma açısından ele alındığında; *S.pneumoniae* ile oluşan menenjitlerde ölüm oranı %33.3 iken, *N.meningitidis* ve *H.influenzae* için bu oran %11.1 olarak tespit edildi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($\chi^2=17.195$, $p<0.05$).

Menenjitlerde meninksler dışında fokal odağın mevcudiyetinin ölüm veya sekele oranına etkisini gösteren veriler Tablo 6'da yer almaktadır. Yapılan değerlendirme de meninksler dışında fokal odak varlığı ile ölüm veya sekele arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 6: Menenjitlerde fokal odak ile prognoz arasındaki ilişkinin dağılımı.

<i>Fokal odak</i>	<i>Ölüm ve sekele</i> <i>Sayı (%)</i>	<i>İyileşme</i> <i>Sayı (%)</i>	<i>Olgu</i> <i>Sayısı</i>
Var	3 (20)	12 (80)	15
Yok	12 (26)	34 (74)	46
Toplam	15	46	61

Olgularda, ek hastalık varlığının prognoza etkisi değerlendirildiğinde; ölüm veya sekelle sonuçlanan 15 hastanın 8(%53)inde ek hastalık gözlenirken, ek hastalığı olmayan 53 olgunun 46(%86)sında sekelsiz iyileşme olduğu tespit edildi ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=5.112$, $p<0.05$). En sık gözlenen ek hastalık D.M (%14) idi; diğerleri ise serebral tümör (%3) , İTP(%3), splenektomi (%3), kafa travması (%6), prostatit (%3) ve lenfomadan (%3) oluşmaktaydı.

Akut bakteriyel menenjitli hastalarda görülen kalıcı sekeller; hemiparezi (%6), unilateral veya bilateral işitme kaybı (her biri %3) idi. TB menenjit olgularında ise idrar inkontinansı (%7), 6. kraniyal sinir paralizine bağlı diplopi (%14) ve denge bozukluğuna

bağlı ataxi (%7) gözlenen başlıca kalıcı sekellerdiMenenjitli olgularda serum CRP düzeyi ile prognoz ilişkisi araştırıldı. Menenjitli olgularda tedavi öncesi ilk serum CRP düzeyleri ile kontrol grubuna ait CRP değerleri Tablo 7 de görülmektedir.

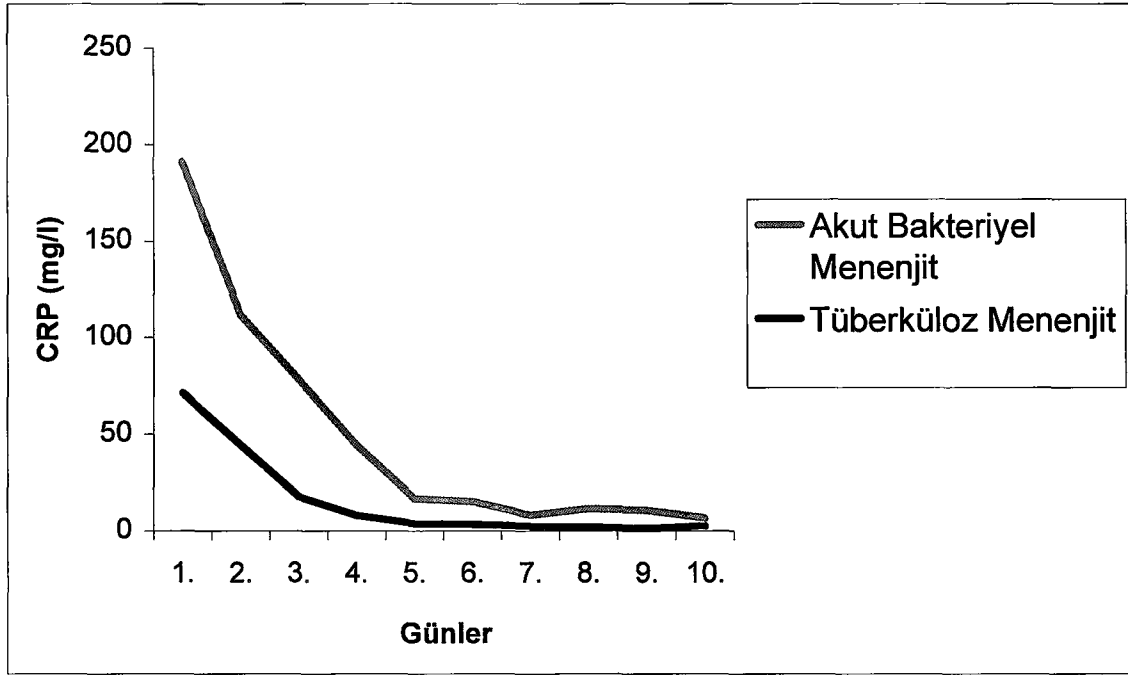
Tablo 7: Menenjitlerde ilk CRP değerine göre olgu ve kontrol grubunun dağılımı.

CRP (mg/l)	Bakteriyel menenjit sayı (%)	Viral menenjit sayı (%)	TB menenjit sayı (%)	Kontrol Sayı (%)
<50	0	19 (95)	0	30
50-100	0	1 (5)	9 (69)	0
>100	28 (100)	0	4 (31)	0
Toplam	28	20	13	30

Akut bakteriyel menenjitli olguların tamamında serum CRP düzeyleri 100 mg/l'nin üzerinde olup; değerler 110-220 mg/l arasında değişmekteydi. Viral menenjit'lerde sadece 1 hastada CRP düzeyi 50 mg/l'nin üzerinde bulunurken, 4 hastanın değerleri 50 mg/l'nin altında, geri kalan 15 (%75) olguda ise CRP negatif olarak tespit edildi. 64.2 mg/l'lik CRP değeri ile en yüksek düzeye sahip olan viral menenjitli bir vakada olaya *Klebsiella spp*'nin etken olduğu bir yumuşak doku infeksiyonu da eşlik etmekteydi. TB menenjitli 13 hastanın 9 (%69.2)unda serum CRP düzeyleri 50-100 mg/l arasında bulunurken, 4 (%30.7) olguda CRP düzeyi > 200mg/l olarak kaydedilmiştir. Akut bakteriyel menenjit ile viral menenjitli hastalar, TB menenjit ile viral menenjitli hastalar, akut bakteriyel menenjit ve TB menenjit ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda CRP düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (K-W: 69.71, $p<0.001$). Sadece viral menenjit'ler ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında gözlenen fark anlamlı kabul edilmemiştir ($p>0.05$).

TB menenjitli hastalarda serum CRP düzeyleri tedaviye başladıktan sonra hızla düşerken; ölüm ile sonuçlanan olgularda düşüş belirgin değildi. Sekel ile sonuçlanan hastalarda ise serum CRP düzeylerinin normal seviyelere yaklaştığı gözlemlendi. Menenjitli hastalar birlikte değerlendirildiklerinde aynı şekilde akut bakteriyel menenjitli hastalarda da ölüm veya sekel gelişimi ile düşmeyen veya yeniden yükselen serum CRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($\chi^2=11.172$, $p<0.01$). TB menenjit ve akut bakteriyel menenjitli hastalarda tedavi sonrası serum CRP düzeylerinin seyri Şekil-1 de, serum CRP seyrinin prognoza etkisi ise Tablo 8 de verilmiştir.

Şekil 1: TB menenjit ve akut bakteriyel menenjitli hastalarda CRP'nin seyri.



Tablo 8: TB menenjit ve akut bakteriyel menenjit'de serum CRP seyri ile prognoz ilişkisinin dağılımı.

CRP Seyri	Ölüm ve Sekel Sayı (%)	İyileşen Sayı (%)	Ölgu Sayısı
Sabit / artmış	6 (85)	1 (15)	7
Sürekli azalmış	7 (21)	24 (79)	31
Azalmış/artmış	2 (66)	1 (34)	3
Toplam	15	26	41

TARTIŞMA VE SONUÇ

Menenjit, ateş, baş ağrısı, irritabilite, konvülziyon, bilinç bozukluğu, koma, ense sertliği, süt çocuklarında kabarıklık ve pulsatil fontanel gibi belirtilerle karakterize bir MSS enfeksiyonudur (64). Menenjit, çeşitli etkenler tarafından oluşturulabilir; etken ne olursa olsun klinik bulguları birbirine benzeyen, ölüm oranı yüksek bir hastalık grubudur (53). Bakteriyel menenjitler, enfeksiyon hastalıkları arasında özel bir öneme sahiptir. Etkin bakterisidal antibiyotiklerin kullanıma girmesine, bakteriyel menenjit patogenezi ve patofizyolojisini aydınlatmaya yönelik çalışmalar yapılmasına rağmen, ölüm oranı hala yüksektir ve son 30 yıl içerisinde bu oranda önemli bir değişiklik olmamıştır (65,66).

Coşkun ve ark (3) çalışmalarında TB menenjit'nin %20 ölüm oranı, %20 kalıcı sekel oranları ile en kötü prognoza sahip olduğunu, bunu %12.8 ölüm oranı ve %3.2 kalıcı sekel ile akut bakteriyel menenjit olgularının izlediğini, viral menenjitlerin ise %6.5 ölüm oranı ve %0 sekel ile daha iyi prognoz gösterdiklerini belirtmişlerdir. Fiskeci ve ark (67), TB menenjitli olgular için ölüm oranını %25 olarak saptamışlar, sekelli iyileşme oranını ise %62 olarak bildirmişlerdir. Aygencel ve ark (66) da, akut bakteriyel menenjit'de ölüm oranını %30, TB menenjit'de ise %35 olarak bulmuşlardır. Ülkemiz için bildirilen ölüm oranları TB menenjit ve akut bakteriyel menenjit için sırasıyla %12-55 ve %10-23 arasında değişmektedir (66). Çalışmamızda 2 yıllık süreyle izlenen 28'i akut bakteriyel menenjit, 13'ü TB menenjit ve 20'si viral menenjit olmak üzere toplam 61 menenjit olgusunda ölüm oranını %13, kalıcı sekel oranını ise %11 olarak bulduk. Bu oranlar akut bakteriyel menenjit için %21.4 ölüm, %10.7 kalıcı sekel; TB menenjit için %15.3 ölüm, %30.7 kalıcı sekel şeklinde dağılmıştır. Akut bakteriyel menenjit ve TB menenjit için tespit ettiğimiz ölüm ve kalıcı sekel oranları diğer çalışmalar ve ülkemiz için bildirilen oranlarla uyumludur. Coşkun ve ark (3), viral menenjit ve meningoensefalitli olgularda ölüm oranını %6.7, sekel oranını ise %0 olarak tespit etmişlerdir. Beghi ve ark (49), aseptik menenjitlerde tamamen iyileşmeyi %95, ölüm oranını %0, ensefalitle komplike olgularda ölüm oranını %3.8 olarak bildirmişlerdir. Bizim serimizde de viral menenjitlerde ölüm-sekel oranı %0'dır. Bu durum viral menenjitli olgularımızda ensefalit tablosunun bulunmamasıyla açıklanabilir.

Akut bakteriyel menenjit'de prognozu etkileyen faktörler çeşitlidir. İleri yaş ile prognoz arasında negatif bir ilişkinin bulunduğu ve bunun yaş arttıkça daha da önem kazandığı belirtilmektedir; ölüm oranı >50 yaş için %34-44, >60 yaş için %35-81 ve >70 yaş için ise yaklaşık olarak %85 olarak bildirilmiştir (22). Coşkun ve ark (3)'ün sonuçlarına göre 60 yaş ve üzerindeki olgular daha ölümcül seyretmiştir ve etkenin pnömokok olmasında negatif bir prognoz kriteri olduğu istatistiksel olarak tesbit edilmiştir. Aygencel

ve ark (66) ölenler ve sağ kalanlar arasında yaş bakımından fark olmadığını saptamışlardır. Bazı çalışmalarda ise ileri yaştan ölüm oranını arttırdığı ve negatif bir prognoz kriteri olduğu belirtilmiştir. Durand ve ark (43), akut bakteriyel menenjitlerde ölüm oranını 60 yaş üzerinde %37, 60 yaş altında %17 olarak bulmuşlardır. Andersen ve ark (44)'nin serisinde ise yaştan, meningokokoksik menenjitte ölüm oranı için bir prognostik faktör olmadığı vurgulanmıştır. Çelik ve ark(68)'nin araştırmasında yine komplikasyon gelişimi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Boissonnas ve ark (69)'ı, TB menenjitte ileri yaştan negatif bir prognoz kriteri olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Doğanay ve ark (23)'nin bildirdiğine göre de ileri yaş prognozu kötü yönde etkileyen bir faktördür. Bizim sonuçlarımıza göre de menenjitli hastalarda yaşla prognoz arasında anlamlı bir ilişki söz konusudur. Özellikle akut bakteriyel menenjit ve TB menenjitli hastalar için bu tespit yapılmıştır ve ölüm ile sonuçlanan olguların %50 sinin 60 yaş üzerinde olduğu gözlenmiştir.

Menenjitlilerde hastaneye kabulden önceki hastalık süresi prognoz ve özellikle nörolojik sekellerin ortaya çıkması ile yakından ilgilidir. Kaplan ve ark (46); *H.influenzae tip b* menenjiti olan çocuklarda, hastalık süresi 1 günden fazla olanlarda, işitme kaybını %9.5 olarak bulurken, 1 gün ve daha kısa olanlarda %1.5 olarak bulmuştur. Zimmerli ve ark (70); hastaneye başvuru ile antibiyotik tedavisine başlama arasında geçen sürenin prognozda etkili bir faktör olduğunu bildirmişler ve ilk doz antibiyotik tedavisinin 3 saat içerisinde uygulandığı hastalarda ölüm oranını %13 bulurken, 6-24 saatlik bir gecikme durumunda bu oranın %33'e kadar çıktığını bildirmişlerdir. Milhaud ve ark (71)'nin bildirdiğine göre de akut bakteriyel menenjitli olgularda tedavinin gecikmesi negatif bir prognostik faktördür. Kingdom ve ark (72); TB menenjitli olgularda tanı ve tedavideki gecikmenin önemli bir prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir. Ölüm oranı ve kalıcı sekellerin azaltılmasında, tedaviye erken başlamanın önemi Doğanay ve ark (23)'ı tarafından da ortaya konmuştur. Ölüm veya sekel gözlenmeyen spesifik bir tedavi uygulanmayan viral menenjit'i olguların değerlendirme dışı bırakıldığı çalışmamızda; akut bakteriyel menenjitli hastalarda sekelsiz iyileşenlerin 14 (%73.6)ünde tedaviye ilk 24 saat içerisinde başlanmış, ölüm veya sekelle sonuçlanan olguların %75'inde ise tedaviye 3-5 gün içerisinde başlanabilmiştir. TB menenjitli hastalar için ise bu süre 9 hasta (%69) için 1-10 gün olarak bulunmuş ve tedavinin gecikmesinde hastaneye başvurunun geç olması etkili olmuştur. Sonuçlarımız diğer çalışmalarda vurgulandığı şekilde erken tanı ve tedavinin prognozu pozitif yönde etkilediğini göstermektedir.

Menenjitlerde başlangıçtaki bilinç bozukluğu ve konvülziyonun prognoza etkisi değişik çalışmalarda araştırılmıştır. Durand ve ark (43) 1962-1998 arasında inceledikleri akut

bakteriyel menenjitli 445 yetişkin hastadan hiçbir uyarana cevap vermeyen veya sadece ağrıya cevap verenler arasında ölüm oranını %49, normal uyarılı veya letharjik hastalarda ölüm oranını ise %16 olarak rapor etmişlerdir. Pikis ve ark (73)'nın sonuçlarına göre de artmış morbidite ve ölüm oranının en güçlü göstergesi hastanın komada olmasıdır. Zimmerli ve ark (70), letharjiden komaya kadar değişen bilinç değişikliğini önemli bir prognostik faktör olarak bildirmişlerdir. Aygencel ve ark (66)'ı da akut bakteriyel menenjit ve TB menenjitli olgularda bilinç kapalılığının ölüm oranı üzerine olumsuz etkisi olduğunu göstermişlerdir. Somer ve ark (74); başvuru sırasında koma, şok veya solunum sıkıntısı varlığının yüksek ölüm oranı ve morbitiye neden olduğunu bildirmiştir.

Hastanede yatmadan önce veya hastanede yatarken konvülziyonun meydana gelmesi birkaç çalışmada ölümün veya nörolojik sekellerin önceden tahmin edilmesine imkan sağlamıştır. Andersen ve ark (44); meningokokoksik menenjitli hastalarda yapmış olduğu çalışmada, konvülziyon anamnezi olanlarda ölüm oranını %66, konvülziyon olmayanlarda %21 olarak bildirmiştir. Yine Sheldon ve ark (4); akut menenjit sırasında konvülziyon geçiren akut bakteriyel menenjitli çocuklarda ateşsiz konvülziyon olmasının kalıcı nörolojik sekelle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı şekilde Arditi ve ark (75), pnömokoksik menenjitli çocuk hastalarda hastaneye kabulden sonra ilk 72 saat içerisinde konvülziyon geçirme anamnezi olanlarda nörolojik sekel oranını %44 bulurken, konvülziyon geçirmeyenlerde bu oranı %50 olarak tespit etmişlerdir. Zimmerli ve ark (70); menenjitli hastalarda en önemli ölüm nedeni olarak %60'lık oranla beyin ödemi tespit etmişler, ölümle sonuçlanan olgularda konvülziyon görülme sıklığının arttığını bildirmişlerdir.

Bizim menenjitli olgularımızdan şuuru kapalı veya bulanık olan 14 (%61) hastada ölüm veya sekele rastanırken, şuuru açık olanlarda bu oran %5'ti ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Klinik seyrinde konvülziyon tespit ettiğimiz 10 hastanın %90'ın da ölüm veya sekel gözlenirken, konvülziyon görülen sadece 1 hasta sekelsiz olarak iyileşti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Sonuçlarımız, yukarıdaki çalışmalarda da bildirildiği şekilde, menenjitlerde başlangıçtaki bilinç bozukluğu ve konvülziyonun negatif prognostik faktör olduğunu ortaya koymaktadır.

Yakın zamanda yapılan iki çalışmada, BOS'daki lökosit sayısı ile prognoz arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalardan ilkinde Kornelisse ve ark (47); pnömokoksik menenjitli çocuklardan BOS lökosit sayısı $1000 / \text{mm}^3$ ve altında olanlarda ölüm oranını, lökosit sayısı $1000 / \text{mm}^3$ ve üzerinde olanlara göre daha yüksek olarak bildirmişlerdir. Benzer bir sonucu Malley ve ark(76)'da tespit etmiş; BOS lökosit sayısı düşük olan menenjitli hastalarda ölüm oranını daha yüksek bulmuşlardır. Somer ve ark (74)da yukardaki çalışmalara

benzer sonuçlar elde etmişler ve BOS hücre sayısının düşük olmasının kötü prognoz işareti olabileceği sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda ise akut bakteriyel menenjitli olgularda BOS lökosit sayısı ve prognoz arasında herhangi bir ilişki saptanamamış; BOS lökosit sayısının prognozda belirleyici faktör olmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak olgu sayımız düşük olduğundan daha geniş serilerde çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Tüm olgular değerlendirmeye alındığında BOS lökosit formülünde PMNL hakimiyeti olan hastalarda prognoz daha kötü olduğu görüldü ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Akut bakteriyel menenjitli, özellikle püy görünümünde BOS'u olan (PMNL hakimiyeti en yüksek düzeyde olan BOS) hastalarda, ölüm veya sekele oranı oldukça yüksek olup 3 hastadan 2 (%66.6)si ölürken, biri sekelle iyileşmiştir. Ölümle sonuçlanan 2 ve sekelle iyileşen 2 TB menenjit olgusunda BOS'ta PMNL hakimiyeti saptandı; buna karşın sekelsiz iyileşen sadece bir olguda PMNL hakimiyeti gözlemlendi. Bu sonuçlar bize TB menenjitli hastalarda ilk ponksiyonda BOS'da PMNL hakimiyeti olmasının kötü bir prognostik faktör olduğunu düşündürmüştür, fakat bu konuda herhangi bir literatür bilgisine ulaşamamıştır.

Menenjitlerde BOS glukoz ve protein konsantrasyonlarının da prognozu belirleyen faktörlerden olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Fortnum ve ark (48); akut bakteriyel menenjit takiben işitme kaybı için en önemli risk faktörünün düşük BOS glukoz konsantrasyonunun olduğunu saptamışlardır. Kornelisse ve ark (47); pnömokoksik menenjitli olan çocuk hastalardan BOS protein miktarı 250 mg/ dl veya daha fazla olanlarda yüksek mortalite bildirmiştir. BOS glukoz düşüklüğünün kötü prognoz kriterleri arasında yer aldığı yine başka çalışmalarda da gösterilmiştir (74,77, 78).

Çalışmamızda BOS proteini >150mg/dl olan TB menenjitli 6 hastanın 4 (%66.6)ünde ölüm veya sekele rastlanırken, sekelsiz iyileşen 4 (%30) hastada benzer protein değerleri saptandı. Akut bakteriyel menenjitli olgularda BOS proteini 300 mg/dl olan 6 (%66.6) hastada ölüm veya sekele rastlanırken, ölümle sonuçlanan 5 (%83.3) hastada protein değeri 300mg/dl'nin üzerinde tespit edildi. Akut bakteriyel menenjitli hastalarda ölüm veya sekelle sonuçlanan 6 (%66.6) hastada BOS glukoz düzeyi 25 mg/dl'nin altındaydı. Sonuçlarımız literatürle uyumlu olarak; akut bakteriyel menenjitlerde BOS protein yüksekliği ve glukoz düşüklüğü, TB menenjitlerde ise sadece BOS protein yüksekliği ile prognoz arasında negatif ilişki olduğunu ortaya koymaktadır.

Akut bakteriyel menenjitlerde etkenlere göre ölüm oranının dağılımı değişkenlik göstermektedir ve bu oranlar A.B.D.'inde *S.pneumoniae* için %12-59; *N.meningitidis* ve *H.influenzae tip b* için sırasıyla %4-25 ve % 0-18 arasında değişmektedir (22). Akut

bakteriyel menenjitlerde etken patojen ile prognoz arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda, pnömokoksik menenjitlerde ölüm oranı 3 çalışmada da %33 ve üzerinde bulunarak diğer etkenlerin sorumlu olduğu menenjitlerden daha yüksek oranda bildirilmiştir (3,4,79). Coşkun ve ark (3)'ün sonucu ise %35.7'dir ve pnömokoksik menenjitlerde ölüm oranı ve sekel'in fazla olması bakterinin beyin dokusunu direkt invaze etmesiyle açıklanmaktadır. Ulusoy ve ark (17), 148 akut bakteriyel menenjit olgusunda ölüm oranını %17.5 olarak bildirmişlerdir. İlgili çalışmada pnömokoksik ve meningokoksik menenjitler ayrı ayrı değerlendirildiğinde ölüm oranları sırasıyla %23 ve %7 olarak tespit edilmiştir. Bizim serilerimizde de akut bakteriyel menenjitli olgular arasında %33'lük ölüm veya sekel oranı *S.pneumoniae* için tespit edildi ve bu sonucu %11.1 lik oranlarla *N.meningitidis* ve *H.influenzae tip b* takip etti. Sonuçlarımız, pnömokoksik menenjitlerde ölüm oranının diğer bakteriyel etkenlerle oluşan menenjitlerdekine göre daha yüksek olduğunu göstermekte olup, literatür bilgileriyle uyumludur.

Coşkun ve ark (3)'ü, menenjitli hastalarda menenjit dışında fokal odak varlığını negatif bir prognoz kriteri olarak tespit etmişler, fakat sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim olgularımızda fokal odak ile kötü prognoz arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

Akut bakteriyel menenjitlerde ölüm veya sekel oranını etkileyen negatif prognostik faktörlerden birisi de altta yatan kronik bir hastalığın varlığıdır (19,22). Menenjit tablosuna alkolizm, diabetes mellitus, multiple myeloma ve kafa travması gibi hastalıkların eşlik etmesi de prognozu kötüleştirmektedir (20). Altta yatan bir hastalığın olması, TB menenjit içinde negatif bir prognostik faktördür (18,23). Coşkun ve ark (3)'ü; ölüm ile sonuçlanan TB menenjitli olguların %75 inde altta yatan hastalık veya predispozan hastalık tespit etmişlerdir. Lazanas ve ark (80)'ün bildirdiğine göre *L.monocytogenes* menenjiti olan hastalarda altta yatan hastalık kötü prognoz işaretidir. Bizim çalışmamızda ölüm veya sekelle sonuçlanan 15 hastanın 8(%53)inde ek hastalık gözlenirken, ek hastalığı olmayan 53 olgunun 46(%86)sında tam iyileşme, 7(%14)sinde ise ölüm veya sekel tespit edildi. Menenjitli hastalarda altta yatan bir hastalığın mevcudiyetinin prognozu kötü yönde etkilediği sonucuna varıldı.

MSS dokusunun rejenerasyon kapasitesi oldukça sınırlıdır ve zamanında önlem alınmazsa infeksiyonu izleyen inflamasyon, beyin dokusunda ölümcül olabilen MSS lezyonlarına neden olabilir (54). Vücutta büyük yıkımlara yol açan bakteriyel menenjit gibi hastalıklarda morbidite ve ölüm oranını en aza indirmek için erken tanı ve tedavinin büyük önemi vardır (64,81). Çünkü hastalığın seyri sırasında dolaşım kollapsı ve şok, subdural efüzyon, hidrosefali, mental retardasyon, konvülziyon, işitme ve görme fonksiyonlarında

kayıp, ataksi, ventrikülit ve uygunsuz ADH salgılanması gibi çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir (68). Çalışmamızda ise akut bakteriyel menenjitli hastalarda işitme azlığı ve kaybı ile hemiparezi; TB menenjitli olgularda ise diplopi, idrar inkontinansı ve ataksik yürüme şeklinde komplikasyonlar saptanmıştır.

Prognozu belirleyen en önemli faktör, antibiyotik tedavisi gerektiren akut bakteriyel menenjit'lerin viral menenjit'lerden ayırt edilip tedaviye başlanıncaya kadar geçen süredir. Bu süre uzadıkça prognoz kötüleşir. Akut bakteriyel menenjit-viral menenjit ayırıcı tanısının hızla yapılmasının bir yararı da gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi olacaktır. Menenjitlerde etiyolojik tanının konulması pratikte bir problem olmaya devam etmektedir, çünkü BOS'un hücresel ve biyokimyasal analiz sonuçları çoğunlukla benzerlik göstermektedir. Bu durum TB menenjit prevalansı yüksek olan popülasyonlarda daha da güçtür, çünkü tüberküloz basilinin rutin tekniklerle tanımlanması veya izole edilmesi oldukça zordur (61). Laboratuvar tablosu henüz oturmamış erken dönem olgularının veya uygunsuz protokollerle tedavi edildikten sonra klinik ve laboratuvar bulguları karışmış akut bakteriyel menenjit, TB menenjit ve viral menenjitin ayırımında ise bu klasik tanı yöntemleri yetersiz kalabilmektedir (54,64,82). Klinik infeksiyon bulgularının varlığında kan kültürü sonucunun pozitif olması, bakteriyel infeksiyon göstergelerinin değerlendirilmesinde genellikle standart kabul edilmektedir. Ancak klinik açıdan hasta, ayrıca laboratuvar açısından da infeksiyon kanıtları (örneğin yüksek olgunlaşmamış nötrofil / total nötrofil oranı, yüksek CRP gibi) bulunan ve antibiyotik tedavisine klinik yanıt veren birçok hastada, kan kültürü steril kalabilmektedir (83). Akut bakteriyel menenjit-viral menenjit ayırıcı tanısında en güvenilir yöntem, BOS'tan yapılan yaymanın gram boyama ile incelenmesi ve BOS kültürüdür. BOS kültürü ve gram boyama etkene göre değişmek üzere sırasıyla %70-85 ve %60-90 oranında pozitif sonuç vermektedir ve antibiyotik alan hastalarda bu oranlar daha da düşmektedir (84).

Klasik tanı yöntemleri dışında yardımcı bazı indirekt tanı yöntemlerine de gereksinim duyulmaktadır. Bu amaçla BOS CRP, fibronektin, sitokinler, laktik dehidrogenaz (LDH), orosomukoid ve haptoglobülin gibi akut faz proteinlerinin kullanılıp kullanılamayacağı konusunda birçok araştırma yapılmıştır. BOS CRP düzeyi ölçümünün akut bakteriyel menenjitlerden TB menenjit ve viral menenjitlerin ayırımında kullanılabileceği, özellikle de akut bakteriyel menenjit-viral menenjit ayırımında değerli olduğu vurgulanmıştır. Akut bakteriyel menenjitlerde gram boyama ile %46'lık pozitiflik oranı elde edilirken, CRP %91 olguda pozitif bulunmuştur; duyarlılık %98 ve özgüllük %98 olarak tespit edilmiştir. Buna karşın BOS haptoglobülin, orosomukoid, fibronektin ve LDH değerlerinin menenjitlerin tanısı ve ayırıcı tanısında güvenle kullanılamayacağı görülmüştür (82). BOS CRP düzeyinin

menenjitlerin ayırıcı tanısında kullanımında Ribeiro ve ark (54) %100'lük bir duyarlılık oranı ve %99'luk bir özgüllük oranı tespit etmişlerdir. Yine Corral ve ark (85), 56 menenjit hastasını kapsayan çalışmalarında 24 akut bakteriyel menenjitli hastaların hepsinde kalitatif CRP değerlerini pozitif bulmuşlar, 32 non-bakteriyel nedenli hastalığı olan grubun ikisinde yine CRP yüksekliği tespit etmişler ve sonuçta %100'lük duyarlılıkla da bakteriyel olaylarda BOS'ta CRP'nin arttığını bildirmişlerdir.

CRP, inflamasyonun akut fazında üretilen en önemli proteindir ve kandaki yoğunluğu bakteriyel infeksiyonun şiddetiyle orantılıdır. Özellikle menenjitli yeni doğan ve çocuk hastalarda bakteri ve virüs infeksiyonlarının birbirinden ayırt edilmesinde bu göstergeden yararlanılabilir. Serum CRP düzeyi, çoğunlukla bir bakteriyel infeksiyon göstergesi olarak değerlidir ve rutin olarak saptana bilir; acil koşullarda kullanılabilir (53). Serum CRP değeri, viral ve bakteriyel menenjitlerin birbirinden ayırt edilmesinde oldukça değerli bir kriterdir.(31,45,54,59,61,74,86,87). Bakteriyel menenjitli hastalarda serum CRP düzeyi takibi ile nörolojik sekel ve komplikasyon gelişiminin tahmin edilebileceği bildirilmiştir (59,74,86). CRP'nin serum düzeyleri hastaların %50 sinden fazlasında 100 mg / l 'nin üzerinde olup, çok az bir kısmında (%5–10) 10 mg/l nin altındadır. Bakteriyel infeksiyonlarla viral infeksiyonları ayırt ederken, 6 yaşından küçük çocuklarda genellikle 20mg/l lik düşük bir serum eşik CRP değeri kullanılırken, 6 yaş ve üzerindeki hastalarda eşik aralığı 50-75mg/l dir (74). De Beer ve ark (5)nın yaptıkları araştırmaya göre, bakteriyel menenjitli hastalarda serum CRP konsantrasyonları 41-400 mg/l, ortalama 260 mg/l bulunmuştur. Bu değer, ortalama CRP değeri 10 mg/l olan viral menenjitli hastalarından anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Akut bakteriyel menenjitli hastaların yaklaşık %90'nın da CRP düzeyleri 200 mg/l'nin üzerinde bulunurken, diğer olgularda CRP değerleri 100-200 mg/l arasında bulunmuştur. TB menenjitli olguların CRP değerleri ise viral menenjit ile akut bakteriyel menenjit arasında yer almıştır. Miliyer tüberkülozu olan olgularda ise CRP değerlerinin ortalaması 105 mg/l olarak bildirilmiştir. İstatistiksel olarak menenjit grupları arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (31). Bizim çalışmamızda 28 akut bakteriyel menenjitli hastanın serum CRP değerleri 110-220 mg/l arasındaydı ve ortalama değeri 201mg/l olarak bulundu. Bu değer, ortalama değeri 5mg/l olan viral menenjit' lere göre anlamlı olarak daha yüksekti. Viral menenjitli olguların 15 (%75)inde serum CRP değerleri negatif olarak tespit edildi. Bu değerler 4 olguda 20mg/l nin altında, bir olguda ise 64.2 mg/l (>50 mg/l) idi. Bu durum viral menenjite ek olarak mevcut *Klebsiella spp.*'nin neden olduğu lokal bakteriyel infeksiyona bağlandı. TB menenjitli olgularımızın 9 (%69)unda CRP değerleri 50-100 mg/l arasındaydı; diğer 4 hastada ise CRP değerleri 100mg/l'nin, ölümle sonuçlanan iki olguda ise 200mg/l nin

üzerindeydi. Olgu sayısı az olduğu için bu sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Gruplar arasında ve 30 kişiden oluşan kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalarda akut bakteriyel menenjit-viral menenjit, akut bakteriyel menenjit-TB menenjit, TB menenjit-viral menenjit, akut bakteriyel menenjit-kontrol grubu ve TB menenjit-kontrol grubu arasında serum CRP düzeyleri bakımından farklılık saptandı ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, değerlendirme de sadece viral menenjitler ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Sonuçlarımız yukarıdaki literatürde de bildirildiği gibi, serum CRP değerinin menenjitlerin ayırımında kullanılabilecek bir parametre olduğunu ortaya koymaktadır.

Menenjitli hastalarda serum CRP düzeyinin 300 mg/l ve üzerinde tespit edilmesi ve bu değerlerin sebat etmesi, veya azalıp tekrar yükselmesi kötü prognoz işareti olarak kabul edilmiş ve nörolojik sekel gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (59,74,86,87). Bizim çalışmamızda CRP'nin seyri bakımından TB menenjit ve akut bakteriyel menenjit olguları birlikte değerlendirildi; sekel ve ölüm olgusu olmayan viral menenjit 'ler değerlendirmeye alınmadı. Ölüm ve sekel görülen olguların 6 (%85)ında serum CRP düzeyleri sabit kalmış veya artmıştı. 2 (%66) olguda ise azalıp artma şeklinde CRP düzeylerinde dalgalanmalar gözlenmişti. CRP değerleri sürekli düşüş içerisine girmeyen hastaların sadece 2 (%66)si sekelsiz olarak iyileşmiştir. CRP düzeyi hızla düşen 24 (%79) menenjitli hasta sekelsiz olarak iyileşirken, sadece 7 (%21) olguda ölüm veya sekel gözlenmişti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ölümle sonuçlanan menenjit olgularımızın serum CRP düzeyleri sürekli olarak 200mg/l nin üzerinde seyretti veya CRP takibi yapılamadan hastalar öldü. Komplikasyon gelişen bir olguda ise CRP düzeyinin düşmediği ve BOS analizinde hücresel ve biyokimyasal parametrelerin tekrar bozulduğu gözlemlendi. Yine CRP düzeyi düşmeyip, yüksek seyreden bir hastada püy görünümünde BOS elde edildi ve bir gün sonra hasta öldü. Çalışmalarımızın sonuçları literatürle uyumlu olarak, serum CRP düzeyinin yüksek olmasının, bu yüksekliğin sebat etmesinin veya azalıp tekrar yükselmesinin kötü prognoza işaret ettiğini göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda TB menenjitin ölüm oranı ve sekel açısından en ciddi prognozlu menenjit olduğu, bunu akut bakteriyel menenjitin izlediği (ölüm oranı en yüksek olan menenjit), viral menenjitlerin ise sekelsiz iyileşip ölüme neden olmadıkları gözlenerek prognozu en iyi menenjit grubu olduğu görülmüştür. Prognoza etki eden faktörler açısından incelendiğinde ise TB menenjit ve akut bakteriyel menenjitde ileri yaş, bilincin kapalı olması, tanı ve tedavi de gecikme, konvülsiyon görülmesi, BOS'ta protein yüksekliği kötü prognoz işaretleri olarak görülmüştür. Ayrıca akut bakteriyel menenjit'de ek hastalık olması, BOS

glukoz düzeyinin düşüklüğü ve etkenin pnömokok olmasıda kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

Serum CRP düzeyinin menenjitlerin ayırıcı tanısında kullanılabileceği, özelliklede akut bakteriyel menenjit-viral menenjit,TB menenjit-viral menenjit ayrımında önemli bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır. Böylece hastaların ayırıcı tanısı ve tedavisi hızla yapıp, gereksiz antibiyotik kullanımı önlenmiş, özelliklede tanısı daha güç olan TB menenjit tedavisine daha erken başlanması sağlanmış olacaktır. Etkenin tespit edilemeyip antibiyogram duyarlılık tespiti yapılamayan akut bakteriyel menenjitli hastalar ile TB menenjitli hastaların, seri CRP takipleriyle klinik gidişleri izlenerek, antibiyoterapinin başarısı izlenebilecek ve tedavi başarısızlığı veya komplikasyon gelişimine erken çözüm imkanı doğacaktır.



ÖZET

Bu çalışmada 28 (%45.9)i akut bakteriyel menenjit, 13 (%21.3)ü TB menenjit ve 20 (%32.7)si viral menenjit olmak üzere toplam 61 menenjit olgusunda, prognoza etki eden faktörler ve serum CRP düzeylerinin seyri ile prognoz arasındaki ilişki araştırıldı.

TB menenjitin %46'lık ölüm veya sekel oranıyla en kötü prognozlu menenjit olduğunu, bunu %32'lik oranla akut bakteriyel menenjitin izlediğini, viral menenjitlerin ise %0'lık ölüm veya sekel oranı ile en iyi prognoza sahip olduğu tespit edildi.

Prognostik faktörler incelendiğinde; TB menenjit ve akut bakteriyel menenjite ileri yaştan, bilincin kapalı olmasının, tanı ve tedavi de gecikmenin, konvülsiyon görülmesinin, altta yatan kronik hastalık olmasının ve BOS'da protein yüksekliğinin kötü prognoz işaretleri olduğu belirlendi. Ayrıca akut bakteriyel menenjite BOS glukoz düzeyi düşüklüğü ve etkenin *S.pneumoniae* olması, negatif prognozla ilişkili bulundu.

Tedavi öncesi ölçülen serum CRP düzeyine bakılarak; özellikle akut bakteriyel-viral menenjit ayırımı olmak üzere, viral menenjit-TB menenjit ile akut bakteriyel-TB menenjit ayırımının da yapılabilmesi sonucuna varıldı. Ayrıca serum CRP düzeylerinin yüksek değerlerde sebat etmesinin veya düşüp tekrar yükselmesinin kötü bir prognoza işaret ettiği belirlendi.

Serum CRP düzeyinin menenjitlerin ayırıcı tanısında kullanılabileceği, gereksiz antibiyotik tedavisinin bu şekilde engellenmiş olabileceği ve tedavi başarısızlığı veya komplikasyon gelişiminin daha erken tespit edilebileceği sonucuna varıldı.

SUMMARY

In this study, 28 (%45.9) patients with acute bacterial meningitis, 13 (%21.3) with tuberculosis meningitis and 20 (%32.7) diagnosed as viral meningitis, 61 cases in total, were evaluated about prognostic factors and the relation between the course of serum CRP levels and prognosis.

It was found that tuberculosis meningitis had the worst with a rate of %46 mortality or sequelae; acute bacterial meningitis followed this with a rate of %32 and having a %0 percent mortality or sequelae, viral meningitis showed the best prognosis.

By evaluating the prognostic factors; both in acute bacterial and tuberculosis meningitis, a high age, confused conscious, a delay in diagnosis and treatment, convulsion, having an underlying chronic disease and high CSF protein levels were found to be signs of negative prognosis. Nevertheless, only for acute bacterial meningitis, a low CSF glucose level and *S.pneumoniae* as the causative agent were also found to be related with negative prognosis.

By means of measuring the serum CRP levels before treatment; we would be able to differentiate especially viral from bacterial, viral from tuberculosis and acute bacterial from tuberculosis meningitis. We also found that whenever the serum CRP levels are fixed at high values or arise again after a fall, this situation is usually related with bad prognosis

In conclusion, serum CRP measurements would be useful in the differentiation of meningitis, and unnecessary antibiotic therapy could be prevented in this way. Therapy failure or development of complication could be noticed earlier in the course of the disease by measuring serum CRP levels.

KAYNAKLAR

1-Allan R, Tunkel W, Sheld M. Acute meningitis. İn: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. eds. Principles and Practice of Infectious disease. 4th.ed. New York. Churchill Livingstone . 1995: 831-864.

2-Kılıçturgay K. menenjitler. İçinden: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları. 1.Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri. 1996: 869-879.

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

4-Sheldon L, Kaplan MD. Clinical presentations, diagnosis and prognostic factors of bacterial meningitis. Infect Dis Clin N Amer 1999; 13: 579-593.

5-De Beer FC, Kirsten GF, Gie RP. Value of C-reactive protein measurement in tuberculous, bacterial and viral meningitis. Arch Dis Child. 1984; 59: 653-656.

6-Hansson LO, Lindquist L. Enfeksiyon hastalıklarının tanı ve izleminde C-reaktif proteinin rolü. Enfeks Hast Gün. 1997; 11: 39-44.(Çev.)

7-Doyuk E, Usluer G, Özgüneş İ. Döküntü ile seyreden bir *streptococcus pneumoniae* olgusu. Flora 1999; 4 (3): 210-213.

8-Göktaş P, Ceran N, Coşkun D. Onbeş rekürren menenjit olgusu. Flora. 1998; 3 (1): 53-60.

9-Torun MM, Bahar H, Vural S. Erişkinlerde bakterili menenjit etkenleri. Enfeks Derg. 1997; 11 (1): 37-41.

10-Ulusoy S, Dirim Ö, Erdem İ. Kafa travmasına bağlı *Escherichia coli* menenjiti. Enfeks Derg. 1993; 7 (1-2): 163-164.

11-Çelebi S, Babacan M, Tuncel E. Grup B Streptokokların yeni doğan ve bebeklerde oluşturduğu menenjit ve sepsisler. Enfeks Derg. 1991; 5 (1): 23-25.

12-Dumankar A, Mert A, Gümüş M. *Fusobacterium nucleatum*'un etken olduğu bir akut pürülan menenjit olgusu. *İnfeks Derg.* 1997; 11 (1): 83-85.

13-Ulusoy S, Özinel MA, Erdem İ. *Enterobacter cloacae* menenjitli olgu sunumu. *İnfeks Derg.* 1993; 7 (1-2): 161-162.

14-Aydoğan A, Altınöz S, Arıkan Z. Posttravmatik bakteriyel menenjitli olguların değerlendirilmesi. *İnfeks Derg.* 1997;11 (3): 213-215.

15-Önenli N, Aksaray N, Alhan E. Menenjitli çocuklarda idrar antidiüretik hormon düzeyleri. *İnfeks Derg.* 1997; 11 (3): 205-211.

16-Donald H, Harter G. Viral diseases of the central nervous system.: Aseptic meningitis and encephalitis. In: Wilson DJ, Braunwald E,eds Harrison's Principles of Internal Medicine. 12.th ed. New York. International edition.1991: 2031-2033.

17-Ulusoy S, Özer Ö, Taşdemir I. Tüberküloz menenjit : 43 olgunun klinik, laboratuvar, sağaltım ve prognoz yönünden değerlendirilmesi. *İnfeks Derg.* 1995; 9 (4): 375-378.

18-Doğanay M. Tüberküloz menenjit. *İnfeks. Hast. Ser.* 1998;1(2): 62-67.

19-Eraksoy H. Akut menenjitler. *İnfeks Hast Ser.* 1998; 1 (2): 49-59.

20-Donald H, Robert G. Bacterial meningitis and brain abscess. In: Wilson JD, Braunwald E, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine.12.th ed.Philadelphia.W.B. Saunders Company. 1991: 2023-2027.

21-Swartz M. Acute bacterial meningitis. In: Gorbach, Bartlett, Blacklow,eds.Infectious Disease. 4.th.ed.Philadelphia.J.B. Lippincott Company. 1992: 1160-1177.

22-Overturf GD. bacterial meningitis. İn: Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR, eds. Infectious Disease. 5.th.ed..... 1994: 1107-1124.

23-Doğanay M, Aygen B. Tüberküloz menenjit ve tedavisi. İnfeks Bült. 1996; 1 (1): 17-20.

24-Türk Arıbaş E, Özcan M, Ay M, Sünbül M, Bitirgen M. Tüberküloz menenjitte beyin omurilik sıvısı adenoazin deaminaz düzeyinin tanı değeri. Flora. 1997; 2: 127-131.

25-Erdinç L, Işık B, Mete M. The value of cerebrospinal fluid adenosine deaminase determination in the diagnosis of tuberculous meningitis. Turk J Infect. 1997; 11 (1): 49-52.

26-Alhan E, Antmen B, Kocabaş E. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tüberküloz menenjitin hızlı tanısı. İnfeks Derg. 1997; 11 (3): 181-184.

27-Kurt H. Akut bakteriyel menenjitler. Flora . 1996; 3:177-187

28- Joseph R, Berger MD. Tuberculous meningitis. Current Science. 1994: 191-200.

29-Duane R, Schultz, Patricia. Properties of four acute phase proteins: C- reactive protein, serum amyloid-A protein, α_1 -acid glycoprotein, and fibrinogen. İn: Warren A, Katz MJ, eds. Diagnosis and Managment in Rheumatic Diseases. 3.rd.ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company.1990; 20: 129-147.

30-Bodor G, Biro L, Telegedy L. Diagnostic and therapeutic experiences with purulent meningitis in adults. Orv- Hetil. 1990.131(49): 2705-10 (Abst).

31-Kushner I, Ballow SP. Laboratory evaluation of inflammation (erythrocyte sedimentation rate and the acute phase reactans). İn: Kelley W, Harris E, Ruddy S, eds. Textbook of Rheumatology. 5.th.ed.Philadelphia.W.B. Saunders Company.1997: 699-705.

32-Szalai AJ, Agravval A, Greenhough TJ. C-reactive protein: Structural biology, gene expression and host defense. İn: John E, Volonakis,eds. Immunologic Research..2.nd. ed. Birmingham. Humana Press Inc. 1997; 16 (2): 127-136.

33-Doherty RL, Jordan MC. Viral meningoencephalitis. In: Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR, eds. Infectious Disease. 5.th.ed.Philadelphia. J.B.Lippincott Company.1994: 1092-1100.

34-Mizutani T, Kurosawa N, Matsuno Y. Atypical manifestations in tuberculous meningitis. Eur Neur. 1993; 33: 159-162.

35-Yalçın AN, Dökmetaş İ. Erişkinlerde pnömokoksik menenjitler: 34 olgunun retrospektif incelenmesi. İnfeks Derg. 1996; 10(1): 29-31.

36-Engelhard D, Pomeranz S, Gallily.R. Serotype-releated differences in inflammatory responses to *streptococcus pneumoniae* experimental meningitis. J Infect Dis. 1997; 175: 979-982.

37-Handberg J,Prio TK, Rohde K. Purulent meningitis among adults in the country of Frederiksborg. Ugeskr-laeger. 1993; 155 (43): 3452-5 (Abst).

38-Takayanagi M, Yamamoto Y, Nahagawa H. Factors associated with the prognosis of bacterial meningitis in children. PMID. 1997; 4: 42-45 (Abst).

39-Tang LM, Chen ST. Klebsiella oxytoca meningitis; frequent association with neurosurgical procedures. Infect 1995: 163-167.

40-Tüysüz B, Özlü I. Prognostic factors in meningococcal disease and a new scoring system. Acta Paediatr. 1993: 1053-6.

41-Niklasson PM, Lundbergh P, Strandell T. Prognostic factors in meningococcal disease. Scand.J. Infect. Dis. 1971; 3: 17-25.

42-Tesoro LJ, Steven M, Selbst MD. Factors affecting outcome in meningococcal infections. AJDC. 1991; 145: 218-220.

43-Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* . 1993; 328: 21

44-Andersen J, Backer V, Voldsgaard P. Acute meningococcal meningitis: Analysis of features of the disease according to the age of 255 patients. *J Infect*. 1997; 34: 227

45-Tulzo L, Bouget J, Thomas R. Epidemic bacterial meningitis in adults and the elderly. *Rev.-Prat*. 1994; 44 (16): 2165-7 (Abst).

46-Kaplan SL, Smith EO, Wills C. Association between preadmission oral antibiotic therapy and cerebrospinal fluid findings and sequelae caused by *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1986; 5: 626

47-Kornelisse RF, Westerbeek CML, Spoor AB. Pneumococcal meningitis in children: Prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis*. 1995; 21: 1390

48-Fortnum HM. Hearing impairment after bacterial meningitis: A review. *Arch Dis Child*. 1992; 67: 1128

49-Beghi E, Nicolosi A, Leonard T. Encephalitis and aseptic meningitis, Olmsted County, Minnesota, 1950-1981: I. *Epi. Ann.Neur*. 1984; 16: 283-294.

50-Ramos JM, Esteban J, Fernandez ML. Tuberculous meningitis: Prognostic aspects of 22 microbiologically confirmed cases. *Enf.-Infect Mic-Clin*. 1995; 13 (1): 12-16 (Abst).

51-Wilson C. Acute phase responses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Disease*. 4th ed. New York. Churchill Livingstone. 1995: 111-112.

52-Matsuo S, Tsumori M, Yamamoto Y. Clinical and laboratory correspondence to outpatients with the extreme value of C-reactive protein. *Rinsho.-Byori*. 1992; 10(12): 1307-11.

53-Gendrel D, Raymond J, Coste J. bakteri ve virüs infeksiyonlarının birbirinden ayırt edilmesinde İnterlökin-6, C-reaktif protein ve interferon-alfa ile prokalsitoninin karşılaştırılması. *Pediatr. Infect. Dis.* 1999; 18: 875-81.

54-Ribeiro MA, Kimura RT, Irulegui I. Cerebrospinal fluid levels of lysozyme, IgM ve C-reactive protein in the identification of bacterial meningitis. *J Trop. Med Hyg.* 1992; 95: 87-94.

55-Przyjal KW, Lipowski D, Issa E. C-reactive protein (CRP) and its significance in purulent meningitis. *Neur.-Neurochir. Pol.* 1995; 29 (5): 687-93 (Abst).

56-Chen XH. Detection of C-reactive protein in patients with epidemic cerebrospinal meningitis by solid phase immunoassay. *Chung-Hua-Chih.* 1991; 12 (1): 44-46 (Abst).

57-Dahler-Eriksen BS, Brandslund I, Casser JF. Diagnostic Value of C-reactive protein in bacterial Infections. Review of the Literature. *Ugeskr.-laeger.* 1998; 160 (34): 4855-9 (Abst).

58-Diculuncu D, Miftode E, Turcu T. The value of C-reactive protein in differentiation of bacterial meningitis from viral meningitis. *Rev. Med. Chir.* 1995; 99 (1-2): 144-50 (Abst).

59-Kushner I, Peltola H. C-reactive protein in meningitis. *Lancet.* 1984 Mar.. 741-742.

60-Martinez-Martin P, Herrenos A, Tellez A. meningitis of viral or possible viral etiology in adults: Study of 325 cases. *Neurologia.* 1990; 5 (1): 4-10 (Abst).

61-Kilpatrick JM, John E. Molecular genetics, structure and function of C-reactive protein. In: John E, Volonakis, eds. *Immunological Research.* 2.nd.ed. Basel. Karger A.G. 1991; 10: 43-53.

62-Nouira S, Elatious S, Mustapha R. C-reactive protein in bacterial meningitis in adults. *Pres Med.* 1993; 22 (4): 153-6 (Abst).

63-Kepa L, Adamek B. Evaluation of tumor necrosis factor and C-reactive protein level determination in cerebrospinal fluid of meningitis and encephalitis. Pol. Merk.lek. 1997; 2 (12): 359-62 (Abst).

64-Atlıhan F, Türkeli A. Çelik SS. Menenjitlerin ayırıcı tanısında beyin omurilik sıvısı ferritin düzeyi. İnfeks Derg. 1997; 11 (4): 321-23.

65-Bakır M.,Bakır AN. Meningokoksik menenjitte kristalize penisilin ve seftriakson tedavilerinin karşılaştırılması. İnfeks Derg .1993; 7 (1-2): 37-39.

66-Aygenel ŞG, Çetinkaya Y, Uzun Ö. Erişkinlerde bakteriyel menenjit : 106 olgunun değerlendirilmesi. Flora. 1998; 3 (3): 171-177.

67-Fiskeci C, Bilici A, Şimşek M. İntrakraniyal tüberkülozlu çocuklarda bilgisayarlı tomografi. Dicle tıp Derg 20: 27,1993.

68-Çelik SS, Ersoy B, Atlıhan F. Pürülan menenjitli olguların retrospektif incelenmesi. İnfeks Derg .1997; 11 (4). 317-320.

69-Boissonnas A, Gadounen C, Sereni D. tuberculosis meningitis in adults. Prognostic factors. Pres Med 1983; 12: 1435-8.

70-Zimmerli W, Egli TF, Ritz R. Prognostic factors in bacterial meningitis in adults. retrospective analysis of 46 patients. Schweiz-Med.W. 1987; 117 (23): 861-867 (Abst).

71-Milhaud D, Bemardin G, Rastello M. bacterial meningitis in adults in the intensive care unit. Clinical analysis and study of prognostic factors. Pres Med. 1996; 25 (8): 353-9 (Abst).

72-Kingdom JC, Kennedy DH. tuberculosis meningitis in pregnancy. BR J Obstet Gynaecol. 1989; 96; 233-5.

73-Pikis A, Kavaliotis J, Tsikoulas J. Long-term sequelae of pneumococcal meningitis in children. Clin Pediatr. 1996; 35: 72-79.

74-Somer A, Yalçın I, Salman N. Çocuklarda pnömokok menenjit: 46 olgunun değerlendirilmesi. Flora. 1999; 4 (2): 107-113.

75-Arditi M, Mason EO, Bradley CS. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: Clinical characteristics and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. Pediatr. 1998;102: 538

76-Malley R, Inkelis SH, Coelho P. Cerebrospinal fluid pleosytosis and prognosis in invasive meningococcal disease in children. Pediatr Infect Dis J. 1998; 17: 855

77-Tang LM, Chen ST. Klebsiella ozaenae meningitis: Report of two cases and review of the literature. Infect. 1994; 22:58-61.

78-Canak G, Samardzija N, Vukadinov J. Prediction of Progression of suppurative meningitis based on clinical characteristics and cerebrospinal fluid findings at the onset of the disease. Med-Pregl. 1995; 48 (5-6): 175-177 (Abst).

79-Hoen B. Epidemiology of Primary bacterial meningitis. Rev. Prat. 1994; 44 (16): 148-51 (Abst).

80-Lazanas M, Perrone C, Leport C. Neuromeningeal Listeria infections in adults. Clinical, biological and therapeutic aspects. Review of 36 cases. Ann. Med. Intern. 1991; 142 (2): 95-8 (Abst).

81-Güvenir T, Aksaray N, Dündar İH. Çocukluk Çağı menenjitlerinde beyin omurilik sıvısında C-reaktif protein ve tümör nekroz faktör-alfa'nın tanıdaki değeri. Çuk Tıp Fak Derg. 1991; 3: 445-450.

82-Görenek L, Yuluğ G, Dizer U. Beyin omurilik sıvısında haptoglobülin, orosomukoid, fibronektin, C-reaktif protein ve laktik dehidrogenaz ölçümünün menenjitlerin ayırıcı tanısındaki değeri. Türk Hij. Den Biy Derg. 1996; 53: 33-38.

83-Axel R, Franz MD, Kron M. Yeni doğanlardaki bakteriyel infeksiyonların erken tanısında, interlökin 8, C-reaktif protein ve lökosit formülü ile prokalsitoninin karşılaştırılması. *Pediatr Infect Dis J*, 1999; 18: 666-71.(Çev.)

84-Kaya A, Dilli N, Yılmaz Ş. Akut bakteriyel menenjit-aseptik menenjit ayırıcı tanısında beyin omurilik sıvısı laktat düzeyinin değeri. *İnfeks Derg*. 1996; 10 (1): 33-35.

85-Corral CJ, Pepple MJ, Maxan ER. C-reactive protein in cerebrospinal fluid of children with meningitis. *J Pediatr*. 1981; 99: 365

86-Franz AR, Kron M, Pohlandt F. Yeni doğanlardaki bakteriyel enfeksiyonların erken tanısında, İnterlökin-8, C-reaktif protein ve lökosit formülü ile prokalsitoninin karşılaştırılması. *Pediatr. Infect. Dis J*. 1999; 18: 9-15.(Çev.)

87-Marzouk O, Bestwick K, Thomson APJ. Variation in serum C-reactive protein across the clinical spectrum of meningococcal disease. *Acta Paediatr*. 1993; 82: 729-733.

88-Aydoğan A, Ölçer N, Arıkan Z. Subdural efüzyonlu 36 çocuk olgunun irdelenmesi. *İnfeks Derg*. 1997; 11 (3): 217-220.