

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONU
TANISI İLE İZLENEN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ, 19 (ON DOKUZ) YILLIK
TEK MERKEZ DENEYİMİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Dilşat TEPE

Trabzon – 2025

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONU
TANISI İLE İZLENEN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ, 19 (ON DOKUZ) YILLIK
TEK MERKEZ DENEYİMİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Dilşat TEPE

Tez Danışmanı

Dr. Öğretim Üyesi Firdevs AKSOY

Trabzon-2025

ÖZET

Amaç: Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip, acil tanı ve tedavi gerektiren klinik durumlardır. Bu çalışmada, SSS enfeksiyonu tanısıyla izlenen erişkin hastaların demografik özelliklerinin, risk faktörlerinin, başvuru şikayetlerinin, klinik bulgularının, laboratuvar ve mikrobiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 2006-2025 yılları arasında SSS enfeksiyonu tanısıyla izlenen 18 yaş ve üzeri hastaları kapsamaktadır. Tanı kriterlerine göre olgular dört ana grupta incelenmiştir: akut bakteriyel menenjit (ABM), sağlık hizmeti ilişkili menenjit (SHİM), beyin apsesi (BA) ve kronik menenjit (KM). Hastalara ait demografik veriler, başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, radyolojik görüntüleme sonuçları, BOS analizleri, mikrobiyolojik test sonuçları, uygulanan tedavi protokolleri ve prognoz retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Verilerin analizinde tanı grupları arasında karşılaştırmalı istatistiksel analizler yapılmış, mortalite ile ilişkili faktörler belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 393 erişkin dahil edildi (230 erkek, 163 kadın; yaş ortalaması 52.4 ± 18.5). Olguların 184'ü ABM, 131'i SHİM, 31'i BA ve 47'si KM idi. DM, ABM'de (OR=2.00) ve BA'da (OR=3.13) daha sık saptandı. HIV hastalarında KM daha sık izlendi (OR=21.55). En yaygın risk faktörleri nöroşirürji öyküsü (n=118) ve şant varlığı (n=56) idi. Kulak enfeksiyonu ABM (OR=2.61) ve BA (OR=7.99), diş enfeksiyonu ABM (OR=4.13) ve BA (OR=4.10), sinüzit ABM (OR=1.99) ve BA (OR=4.18) gelişimiyle anlamlı ilişkili bulundu. Başvuruda en sık semptom baş ağrısı (n=324) ve ateşi (n=317); ABM'de bilinç değişikliği, BA'da fokal nörolojik defisit, KM'de kilo kaybı ve gece terlemesi ön plandaydı. BOS protein ve lökosit düzeyleri ABM'de en yüksekti; antibiyotik kullanmayanlarda kültür pozitifliği anlamlı olarak yüksekti (OR=4.76). ABM'de en sık *S. pneumoniae* (n=46), SHİM'de koagülaz-negatif stafilokok (n=40) ve *Acinetobacter* spp. (n=18), BA'da anaeroblar (n=5), KM'de *Cryptococcus* spp. (n=4) ve *M. tuberculosis* (n=4) izole edildi. Ampirik tedavi 340 hastada kılavuzlara uygun başlandı. Yoğun bakım yatışı 131 hastada gerçekleşti.

Tüm hastaların 52 (%13.2)'si hastane yatışı sırasında öldü, 13 (%3.3) hastada kalıcı nörolojik sekel gelişti. Mortalite SHİM grubunda en yüksek (n=39,%29.8) izlendi.

Sonuç: Bu çalışma, SSS enfeksiyonu olan hastalarda başvuru semptomları, fizik muayene bulguları ve risk faktörlerinin dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Etken mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç profilleri zamanla değişebileceğinden, ampirik tedavi planlanırken ulusal ve kurumsal düzeydeki süveyans verileri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Elde edilen bulgular, SSS enfeksiyonlarına yönelik klinik yaklaşımların geliştirilmesine ve ülkemizdeki epidemiyolojik verilerin güçlendirilmesine katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları; Bakteriyel Menenjit; Sağlık Hizmeti İlişkili Menenjit; Beyin Absesi; Kronik Menenjit; Mikrobiyal İlaç Direnci

SUMMARY

Objective: Central nervous system (CNS) infections are clinical conditions associated with high morbidity and mortality, requiring prompt diagnosis and treatment. This study aimed to evaluate the demographic characteristics, risk factors, presenting symptoms, clinical findings, laboratory and microbiological features of adult patients diagnosed with CNS infections.

Materials and Methods: The study included patients aged ≥ 18 years who were followed with a diagnosis of CNS infection between 2006 and 2025. Based on diagnostic criteria, cases were categorized into four main groups: acute bacterial meningitis (ABM), healthcare-associated meningitis (HCAM), brain abscess (BA), and chronic meningitis (CM). Demographic data, clinical presentation, radiological imaging, cerebrospinal fluid (CSF) analysis, microbiological results, treatment regimens, and outcomes were retrospectively reviewed. Comparative statistical analyses were performed across diagnostic groups, and factors associated with mortality were identified.

Results: A total of 393 adults diagnosed with central nervous system infections were included (230 males, 163 females; mean age 52.4 ± 18.5 years). Of these, 184 had acute bacterial meningitis (ABM), 131 had healthcare-associated meningitis (HCAM), 31 had brain abscess (BA), and 47 had chronic meningitis (CM). Diabetes mellitus was more frequent in ABM (OR=2.00) and BA (OR=3.13). Human immunodeficiency virus infection was strongly associated with CM (OR=21.55). The most common risk factors were neurosurgical procedures (n=118) and shunt presence (n=56). Ear infections were associated with ABM (OR=2.61) and BA (OR=7.99), dental infections with ABM (OR=4.13) and BA (OR=4.10), and sinusitis with ABM (OR=1.99) and BA (OR=4.18). The most frequent presenting symptoms were headache (n=324) and fever (n=317); altered consciousness was prominent in ABM, focal neurological deficits in BA, and weight loss/night sweats in CM. CSF protein and leukocyte levels were highest in ABM; culture positivity was significantly higher in patients without prior antibiotic use (OR=4.76). The most common pathogens were *S. pneumoniae* (n=46) in ABM, coagulase-negative staphylococci (n=40) and *Acinetobacter* spp. (n=18) in

HCAM, anaerobes (n=5) in BA, and *Cryptococcus* spp. (n=4) and *M. tuberculosis*(n=4) in CM. Guideline-concordant empirical therapy was initiated in 340 patients. ICU admission was required in 131 patients. Overall, 52 patients (13.2%) died and 13 (3.3%) developed permanent neurological sequelae. Mortality was highest in the HCAM group (n=39, 29.8%).

Conclusion: This study highlights the importance of careful evaluation of presenting symptoms, physical findings, and risk factors in CNS infections. As causative microorganisms and antimicrobial resistance profiles evolve over time, empirical treatment strategies should be guided by national and institutional surveillance data. The findings contribute to improving clinical approaches to CNS infections and strengthening epidemiological data in our country.

Keywords: Central Nervous System Infections; Meningitis, Bacterial; Meningitis, Healthcare-Associated; Meningitis, Chronic; Brain Abscess; Drug Resistance, Microbial

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
SUMMARY.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xii
TABLOLAR DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Santral Sinir Sistemi Anatomisi.....	2
2.2. Akut Menenjit.....	3
2.2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	6
2.2.2. Menenjit Etkenleri.....	9
2.2.3. Klinik Bulgular.....	14
2.2.4. Tanı.....	15
2.2.5. Radyoloji.....	17
2.2.6. Tedavi.....	18
2.3. Sağlık Hizmeti İlişkili Menenjit.....	21
2.3.1. Epidemiyoloji.....	21
2.3.2. Klinik Bulgular ve Tanı.....	23
2.3.3. Tedavi.....	25
2.4. Ensefalit.....	27
2.4.1. Epidemiyoloji.....	27
2.4.2. Klinik Bulgular ve Tanı.....	28
2.4.3. Tedavi.....	28
2.5. Beyin Apsesi.....	29
2.5.1. Epidemiyoloji.....	29

2.5.2. Klinik Bulgular ve Tanı	30
2.5.3. Tedavi	31
2.6. Kronik Menenjitler	32
2.6.1. Klinik Bulgular ve Tanı	32
2.6.2. Laboratuvar Bulguları.....	33
2.6.3.Tedavi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri.....	36
3.2. Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri	36
3.3. Çalışma Protokolü	38
3.4. İstatistiksel analiz	43
4. BULGULAR.....	44
4.1. Demografik Veriler, Komorbidite Değerlendirilmesi	44
4.2. Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	48
4.3. Başvuru Şikayetlerinin Değerlendirilmesi	51
4.4. Fizik Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi.....	53
4.5. LP Bulgularının Değerlendirilmesi	56
4.6. Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi	60
4.7. Mikrobiyolojik Sonuçların Değerlendirilmesi, Direnç Profili	65
4.8. Radyolojik Görüntüleme Bulgularının Değerlendirilmesi	70
4.9. Tedavi Etkinliği Değerlendirilmesi	71
4.10. Mortaliteyi Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi	77
5. TARTIŞMA	85
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	100
6.1. Sonuç	100
7. KAYNAKLAR	108

KISALTMALAR DİZİNİ

ABM:	Akut Bakteriyel Menenjit
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AİDS:	Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
BA:	Beyin Apsesi
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
BT :	Bilgisayarlı Tomografi
CDC:	ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CKİ:	Charlson Komorbidite İndeksi
CMV:	Sitomegalovirüs
CRP:	C-Reaktif Protein
DM:	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Epstein-Barr Virüsü
ESCMID:	Avrupa Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
EUCAST:	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EVD:	Eksternal Ventriküler Dren
GBS:	Grup B Streptokoklar
GKS:	Glasgow Koma Skalası
HHV:	İnsan Herpes Virüsü
HİV:	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HSV:	Herpes Simpleks Virüs
IDSA:	Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
IV:	İntravenöz
KM:	Kronik Menenjit
LP:	Lomber Ponksiyon
MİK:	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRSA:	Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus
PCT:	Prokalsitonin
PNL:	Polimorfonükleer Lökosit
PZR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SHİM:	Sağlık Hizmeti ile İlişkili Menenjit
SSS:	Santral Sinir Sistemi
TBM:	Tüberküloz Menenjiti
TMP/SMX:	Trimetoprim/Sülfametoksazol
VP:	Ventriküloperitoneal
VZV:	Varisella Zoster Virüsü
YBÜ:	Yoğun Bakım Ünitesi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hastaların dahil edilme ve hariç tutulma şeması.....	42
---	----



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Hastaların tanı gruplarına göre dağılımı.....	49
Grafik 2: LP yapılan hastalarda tanı gruplarına göre gram boyama pozitiflik yüzdesi ve kültürde mikroorganizma izole edilme yüzdesi (n=379)	65
Grafik 3: ABM tanılı hastalarda en sık izole edilen mikroorganizmaların dağılımı.....	73
Grafik 4: Yıllara göre <i>S. pneumoniae</i> ve <i>L. monocytogenes</i> izole edilen hastaların dağılımı	74
Grafik 5: <i>S. pneumoniae</i> izolatlarının yıllara göre sayısı ve penisilin direnci (n=49)	75
Grafik 6: Enterobacteriaceae izolatlarının yıllara göre sayısı ve GSBL direnci (n=26)	77
Grafik 7: Tanı gruplarına göre hastanede kalış süresi dağılımı.....	84

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Akut menenjit enfeksiyöz nedenleri	4
Tablo 2: Akut menenjit enfeksiyöz olmayan nedenleri	6
Tablo 3: ABM için ampirik tedavi	22
Tablo 4: İzole patojen ve in vitro duyarlılık testine dayalı SHİM hastalarda önerilen antimikrobiyal tedavi	29
Tablo 5: BA ampirik antimikrobiyal tedavisi için öneriler.....	35
Tablo 6: Yıllara göre hasta sayısı dağılımı	50
Tablo 7: Tanı gruplarına göre demografik özellikler, komorbiditeler predispozan faktörler ve CKİ	51
Tablo 8: Tanı gruplarına göre risk faktörleri	54
Tablo 9: SHİM tanısı alan hastalarda risk faktörleri (n=131)	55
Tablo 10: Tanı gruplarına göre başvuru şikayetlerinin dağılımı	56
Tablo 11: Tanı gruplarına göre başvuru anında fizik muayene bulgularının dağılımı	59
Tablo 12: Başvuru anında GKS değerleri.....	61
Tablo 13: LP yapılan hastalarda tanı gruplarına göre BOS bulguları	62
Tablo 14: LP yapılan hastalarda BOS Wright boyamada hücre tipi değerlendirmesi (n=379).....	63
Tablo 15: LP yapılan hastalarda etkene göre Bos Wright boyamada hücre tipi değerlendirmesi	64
Tablo 16: Hastaneye başvuruda antibiyotik kullanma durumuna göre BOS kültür pozitifliğinin değerlendirilmesi.....	66
Tablo 17: Tanı gruplarına göre başvuru serum laboratuvar değerleri	67
Tablo 18: Sağ kalan hastalarda tanı gruplarına göre başvuru ve taburculuk laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	68

Tablo 19: Ölen hastalarda tanı gruplarına göre başvuru ve ölüm günü laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	69
Tablo 20: ABM tanılı hastalarda başvuru ve taburculuk/ ölüm günü laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	70
Tablo 21: SHİM tanılı hastalarda başvuru ve taburculuk/ ölüm günü laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	71
Tablo 22: ABM tanılı hastalarda izole edilen etkenlerin dağılımı (n=100).....	72
Tablo 23: <i>S. pneumoniae</i> izolatlarında yıllara göre medyan penisilin MİK değerleri	76
Tablo 24: <i>S. pneumoniae</i> izolatlarında yıllara göre medyan Sefotaksim/Seftriakson MİK değerleri.....	76
Tablo 25: Hastaların BT ve MRG Bulguları	78
Tablo 26: ABM tanılı kılavuza uygun ampirik tedavi başlanıp tedavi etkin olmayan hastalar	80
Tablo 27: SHİM tanılı kılavuza uygun ampirik tedavi başlanıp tedavi etkin olmayan hastalar	81
Tablo 28: Tanı gruplarına göre ampirik tedavi başlama ve etkinlik.....	83
Tablo 29: ABM ve SHİM tanısı alan hastalarda ampirik başlanan tedavinin etkin olmadığı hastalarda mortalite oranı.....	83
Tablo 30: Tanı grupları arasında hastane içi ölüm oranlarının karşılaştırması.....	85
Tablo 31: Tüm hastalarda demografik veriler, komorbiditeler, risk faktörleri ve başvuru şikayetlerinin mortaliteye olan etkisi (n=393).....	86
Tablo 32: Tüm hastalarda etkenlerin mortaliteye olan etkisi (n=393)	89
Tablo 33: ABM tanılı hastalarda demografik veriler, komorbiditeler, risk faktörleri, başvuru şikayetleri ve etkenlerin mortaliteye olan etkisi (n=184).....	90
Tablo 34: SHİM tanılı hastalarda demografik veriler, komorbiditeler, risk faktörleri, başvuru şikayetleri ve etkenlerin mortaliteye olan etkisi (n=131).....	93

Tablo 35: BA tanılı hastalarda demografik veriler, komorbiditeler, risk faktörleri ve başvuru şikayetlerinin mortaliteye olan etkisi (n=31)..... 95

Tablo 36: KM tanılı hastalarda demografik veriler, komorbiditeler, risk faktörleri ve başvuru şikayetlerinin mortaliteye olan etkisi (n=47)..... 97



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları, erken tanı ve uygun tedavi sağlanmadığında yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ciddi klinik tablolardır. SSS enfeksiyonları; menenjit, ensefalit ve beyin absesi gibi farklı anatomik bölgelerin tutulumu ile karakterize olabilir. Bu hastalıklarda hızlı klinik kötüleşme potansiyeli nedeniyle tanı ve tedavi süreci büyük önem taşımaktadır (1).

Bakteriyel menenjit, viral menenjit, ensefalit ve beyin absesi gibi klinik tablolar; etiyolojik spektrumları, yaş gruplarına göre dağılımları, risk faktörleri, klinik belirtileri, laboratuvar ve radyolojik bulguları bakımından çeşitlilik gösterir. Toplum kökenli enfeksiyonların yanı sıra, sağlık hizmetiyle ilişkili menenjitlerin artan oranı, invaziv nöroşirürjikal girişimlerin ve SSS' ne yönelik cihaz kullanımının yaygınlaşması ile birlikte giderek önem kazanmaktadır (2).

Özellikle yaşlı bireyler, immünsüpresif hastalar ve komorbiditesi olan bireylerde etken spektrumu değişkenlik göstermekte; klasik semptom üçlüsü (ateş, ense sertliği, bilinç değişikliği) her zaman görülmemektedir (3,4). Tanıda lomber ponksiyon (LP) ile elde edilen beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi temel olmakla birlikte, görüntüleme yöntemleri ve mikrobiyolojik testlerin katkısı da giderek artmaktadır. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda çok ilaca dirençli gram negatif mikroorganizmalar, tedavi sürecini karmaşık hale getirmekte ve mortaliteyi artırmaktadır (5). Tüm bu nedenlerle, SSS enfeksiyonlarının etiyolojik dağılımının, klinik özelliklerinin ve prognoza etki eden faktörlerin güncel veriler ışığında değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Bu çalışmanın amacı, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde 2006-2025 yılları arasında SSS enfeksiyonu tanısıyla izlenen erişkin hastaların retrospektif olarak değerlendirilerek; etiyolojik etkenlerin dağılımını, hastalıkların klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularını, mortaliteyle ilişkili risk faktörlerini ve tedavi yaklaşımlarını analiz etmektir. Elde edilen verilerin, bu hastalıkların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayarak klinik yönetim süreçlerinin iyileştirilmesine destek olması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Santral Sinir Sistemi Anatomisi

SSS; beyin (serebrum ve serebellum), omurilik, optik sinirler ve bunları çevreleyen zarlardan meydana gelir. SSS'ni çevreleyen üç meninks zarı, dıştan içe doğru dura mater, araknoid mater ve pia mater olarak sıralanır. En iç katman olan pia mater, beyin ve omuriliğin tüm yüzeyini sıkı bir şekilde saran, lifli dokudan oluşan ince bir yapıdır ve dış yüzeyi sıvı geçirgenliği düşük tek katlı epitel hücreleri ile kaplıdır. Pia mater ile dura mater arasında yer alan araknoid mater, damarsız bağ dokusundan oluşan ince bir zar olup, yapısal görünümü nedeniyle "örümcek ağı benzeri" olarak adlandırılır. Bu iki zar arasında BOS dolaştığı subaraknoid boşluk bulunur. En dış katman olan dura mater ise kalın, fibröz ve esneme özelliği olmayan dayanıklı bir yapıya sahiptir. Dura mater, subdural venöz sinüsler aracılığıyla beyin venöz dolaşımını düzenler, BOS'un drenajına katkıda bulunur ve bu sinüsleri destekleyerek koruyucu bir rol üstlenir. Bu katmanlar birlikte, SSS'yi mekanik travmalara ve enfeksiyonlara karşı koruyarak nörolojik bütünlüğün sürdürülmesine katkı sağlar (1).

Kan-beyin bariyeri, beyni kanda dolaşan zararlı maddelerden ve toksinlerden korurken serebral hücre fonksiyonları için gerekli besinlerin geçişine izin veren özelleşmiş sellüler bir sistemdir. Beyin kapillerini oluşturan endotel hücreler arasında "tight junction" denilen sıkı bağlantı bölgeleri bulunur ve devamlı bir bazal membrana sahiptirler. Buradaki sıkı bağlantılar küçük hidrofobik moleküllerin (O₂, hormonlar, CO₂) difüzyonuna izin verirken, bakteriler gibi küçük mikroorganizmaların ya da büyük hidrofilik moleküllerin BOS'a geçişine izin vermez ancak enflamasyon geliştiği zaman geçirgenlik artar ve BOS'a immunglobulin, lökosit, kompleman komponentlerinin geçişi kolaylaşır (6).

SSS enfeksiyonları, beyinin anatomik bölgelerinin tutulumuna göre menenjit, ensefalit, beyin apsesi olarak isimlendirilmektedir (1).

2.2. Akut Menenjit

Akut menenjit, meninkslerin iltihaplanmasıdır ve BOS’ da beşten fazla beyaz kan hücresinin bulunmasıyla teşhis edilir. Ancak, SSS enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %8’inde BOS pleositozisi görülmeyebilir. Akut menenjit (semptomların beş günden az sürmesi), toplumda edinilen menenjit vakalarının %75’ini oluşturur ve çoğunlukla bilinmeyen patojenler, viral ve bakteriyel organizmalar tarafından kaynaklanır. Buna karşılık, kronik menenjit semptom ve bulguların dört hafta veya daha uzun süre sürmesi ve BOS anormallikleri ile tanımlanır (7,8). Akut menenjit, enfeksiyonel ve enfeksiyon dışı birçok nedenden kaynaklanabilir, ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlar Tablo 1 ve 2’de verilmiştir (1).

Tablo 1: Akut menenjit enfeksiyöz nedenleri

Virüsler	Bakteriler	Spiroketler	Protozoa ve Helmintler	Fungal Etkenler
Nonpolio enterovirüsler	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Treponema pallidum</i>	<i>Naegleria fowleri</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Herpes simpleks virüs tip 1 ve 2</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Angiostrongylus cantonensis</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Varisella zoster virus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Leptospira</i> türleri	<i>Toxocara</i> türleri	<i>Aspergillus</i> türleri
<i>Sitomegalovirus</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>		<i>Strongyloides stercoralis</i>	
<i>Epstein-Bar virus</i>	<i>Escherichia coli</i>			
<i>Kızamık</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
<i>Adenovirüs</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>			
<i>Lenfositik koryomenenjit virüsü</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>			
<i>İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV)</i>	<i>Enterococcus</i> türleri			
<i>Parainfluenza virüsleri tip 2 ve 3</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			

Tablo 2: Akut menenjit enfeksiyöz olmayan nedenleri

Sistemik Hastalıklar	Tümörler	İlaçlar	Prosedürle İlişkili	Diğer
Sistemik lupus eritematozus	Intrakranyal Tümörler ve Kistler	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar	Nöroşirürji sonrası	Nöbetler
Behçet hastalığı	Kraniyofaringioma	Muromonab-CD3 (OKT3)	Spinal anestezi	Migren veya migren benzeri sendromlar
Sarkoidoz	Dermoid veya epidermoid kist	Azatiyoprin	Intratekal enjeksiyonlar	
Vogt-Koyanagi-Harada sendromu	Teratom	Sitarabin (yüksek doz)		
		Karbamazepin		
		Ranitidin		

2.2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Akut menenjitin en yaygın viral etiyolojik ajanları, enterovirüsler, herpesvirüsler ve Batı Nil virüsü gibi arbovirüslerdir. Enterovirüsler, viral menenjitin en yaygın nedenidir ve nedenin belirlenebildiği tüm vakaların %48 ile %95'ini oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de, enteroviral menenjite neden olan 118 enterovirüs türü ve 16 insan parekovirüsü türü tanımlanmıştır. Viral menenjitin yanı sıra, bu virüsler bazen akut flask paralizi, ensefalit, miyokardit ve sepsise de yol açabilir ve en kötü klinik sunumlar genellikle yenidoğanlarda veya bebeklerde görülür (9). Herpesvirüs ailesi, varicella-zoster virüsü (VZV), sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV) ve insan herpesvirüsleri (HHV-6, HHV-7, HHV-8) gibi virüsleri içerir. HSV, viral menenjitin en sık tanımlanan etkenlerinden biridir. Ayrıca, VZV de deri lezyonu olsun ya da olmasın viral menenjite yol açabilir bu virüse karşı aşı geliştirilmiştir (10). CMV ve EBV ise özellikle immünokompetan bireylerde mononükleoz sendromu ile birlikte menenjit tablosuna neden olabilir (11,12). Arbovirüsler, sivrisinekler, keneler ve kum sinekleri ile bulaşan çeşitli virüsleri kapsar. ABD'de aseptik menenjitin en sık görülen arbovirüs kaynaklı etkeni Batı Nil Virüsü olup, çoğu enfeksiyon asemptomatiktir. Hastaların %20'sinde febril hastalık, %1'inde ise nöroinvasif hastalık (menenjit, ensefalit veya akut flask paralizi/miyelit) gelişebilir. Batı Nil Virüsü için spesifik bir aşı veya tedavi bulunmamaktadır (13,14).

Akut bakteriyel menenjit (ABM), dünya genelinde bir sağlık sorunudur. İnsidans oranları, gelişmiş ülkelerde yılda 100000 kişi başına yaklaşık 0.9, az gelişmiş ülkelerde ise yılda 100000 kişi başına 80 vakaya kadar çıkmaktadır ve ölüm oranı %54'e kadar ulaşabilmektedir (15). 2016 yılında, dünya genelinde 318.000 ölüme neden olmuş ve 20.383 yaşam yılı kaybına yol açmıştır. İnsidans oranları ülkelere göre değişmekte olup, ABD ve Avrupa'da yıllık 0.7-0.9/100.000, Afrika'da ise 10-40/100.000 olarak bildirilmiştir (16). ABD'de toplum kaynaklı bakteriyel menenjitin epidemiyolojisi son 40 yılda önemli değişiklikler göstermiştir. 1978-1981 yılları arasında üç ana etken *H. influenzae*, *N. meningitidis* ve *S. pneumoniae* olup, menenjit vakalarının %80'inden sorumluydu. Ancak, 1990'lı yıllarda *H. influenzae* tip b (Hib) aşısının uygulanmasıyla insidans 2.9/100.000'den 0.2/100.000'e düşmüştür. 1998-2007 arasında yapılan bir çalışmada, yedi valanlı pnömokok aşısı sayesinde aşının kapsadığı serotiplerle ilişkili

menenjit insidansı 0.61/100.000'den 0.05/100.000'e gerilemiştir. Ancak, aşı dışı serotiplere bağlı menenjit vakaları %61 oranında artmıştır. Ortalama hasta yaşı 1998'de 30.3 yıl iken, 2007'de 41.9 yıla yükselmiştir. Buna rağmen, hastalığın ölüm oranlarında belirgin bir değişiklik saptanmamıştır (17). Hastalık kontrol ve önleme merkezi (CDC) verilerine göre ABD'de meningokokkal hastalık olgu sayıları 2021 yılından itibaren hızlı bir artış göstermiş ve pandemi öncesi düzeylerin üzerine çıkmıştır (18).

İngiltere ve Galler'de 2016-2017 yılına ait ulusal invaziv pnömokok hastalığı gözetim verilerini kullanarak, KPA-7 öncesi ve KPA-13 öncesi dönemler ile insidansın karşılaştırıldığı çalışmada, 2016-2017 yılı itibari ile KPA-7 türü invaziv pnömokok hastalığı insidansı tüm yaş gruplarında KPA-7 öncesi dönemine kıyasla %97 oranında azalmış, KPA-13 türü invaziv pnömokok hastalığı ise KPA-13'ün tanıtılmasından bu yana %64 oranında azaldığı görülmüştür. Ancak, bu aşılardan kapsamadığı serotipler arasında invaziv hastalık oranlarında özellikle serotip 8, 12F ve 9N'nin önemli artışı gözlemlenmiştir. Bu serotipler 2016-2017 itibarıyla invaziv pnömokok hastalığı vakalarının %40'ından fazlasına neden olmuştur (19). Düşük ve orta gelirli ülkelerde Hib protein konjuge aşılarının ulusal aşı takvimine dahil edilmesi, yüksek gelirli ülkelere kıyasla genellikle daha yavaş olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ile Aşılar ve Bağışıklama Küresel İttifakı'nın çabaları sonucunda, Hib aşılmasını uygulayan ülkelerin sayısı 2004'te 193 ülkeden 89'u (%46) iken 2009'da 158'e (%82) yükselmiştir. 2020 yılı itibarıyla Çin ve Rusya Federasyonu dışında tüm ülkeler, Hib protein konjuge aşılarını rutin aşı takvimine dahil etmiştir (20).

Afrika'da 2010 yılında konjuge meningokok serogrup A aşısının (MenAfriVac) kullanımı başlamıştır. Aşının kullanıma başlanması ile birlikte *N. meningitidis* serogrup A vakalarında belirgin bir azalma gözlemlenmiştir. Ancak, *N. meningitidis* diğer serogrupları (C, W) ile *S. pneumoniae* daha yaygın hale gelmiştir (21).

Afrika’da yer alan Burkino Faso’da ulusal nüfus bazlı menenjit gözetim verilerini değerlendirilerek yapılan çalışmada, aşı öncesi dönemde menenjit vakalarının %86’sının (1020 vakadan 875’i) *N. meningitidis* serogrup A tarafından kaynaklandığı görülmüş olup ve bunu sırasıyla *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* serogrup W ve Hib takip etmiştir. Aşı sonrası dönemde 2011 yılında, yalnızca bir serogrup A meningokokal menenjit vakası, MenAfriVac aşısı almamış vakada saptanmıştır. 2011 yılında en sık etken olarak *S. pneumoniae* olarak değerlendirilmiştir (22). 2014 ve 2019 yılları arasında, Afrika Bölgesi, Amerika Bölgesi, Doğu Akdeniz Bölgesi, Avrupa Bölgesi, Güneydoğu Asya Bölgesi ve Batı Pasifik Bölgesi dahil olmak üzere 58 ülkede yer alan 149 gözlem hastanesinden, >137000 şüpheli menenjit vakası rapor edilmiştir. Doğrulanen bakteriyel menenjit vakalarının büyük çoğunluğu *S. pneumoniae* %60.9, ardından *N. meningitidis* %21.4 ve *H. influenzae* %17.7 kaynaklıdır. (23).

Türkiye’de erişkin yaş grubuna yönelik retrospektif çok merkezli bir çalışmada, toplum kökenli ABM olgularında *S. pneumoniae* en sık izole edilen etken olarak bildirilmiş (%69.2) (24), bir diğer geniş kapsamlı analizde, 1990–2004 yılları arasında yayımlanmış 30 seriden elde edilen 2.408 erişkin menenjit olgusu değerlendirilmiş ve genel mortalite oranı %17.6 olarak bildirilmiştir. Bu meta-analizde, özellikle 1996 sonrası dönemde *S. pneumoniae* olgularının anlamlı şekilde arttığı gözlemlenmiştir (25). 2017 yılında yayınlanan çok merkezli erişkin menenjitlerin değerlendirildiği bir diğer çalışmada en sık etken *S. pneumoniae* olarak tespit edilmiştir (26).

Bakteriyel menenjitin insidansı yaşa göre değişir; en yüksek oranlar yenidoğanlar ve yaşlılarda görülür. 16 yaş ve üzeri hastalarda en sık etkenler *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *L. monocytogenes*’tir. Risk faktörleri arasında splenektomi, alkolizm, insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV), diabetes mellitus (DM), kanser, immünosupresif tedavi ve organ nakli bulunur. 50 yaş üstü ve immün yetmezliği olan hastalarda *L. monocytogenes* menenjiti riski arttığından ampirik tedavide bu etken de kapsanmalıdır.

Yetişkinlerde toplum kökenli bakteriyel menenjitte hastaneye başvuru sırasında ölüm riskini artıran faktörler arasında ileri yaş, otit veya sinüzit öyküsünün olmaması, alkolizm, taşikardi, düşük Glasgow Koma Skalası (GKS) skoru, kraniyal sinir felci, BOS'ta lökosit sayısının <1000 hücre/ μ L olması, pozitif kan kültürü ve yüksek serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi yer alır. Bu faktörler, hastalığın ciddiyetini ve kötü prognoz riskini belirlemede önemli rol oynar (27).

2.2.2. Menenjit Etkenleri

Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae aşı öncesi dönemde ABD'de bakteriyel menenjit vakalarının %45-48'inden sorumlu iken, Hib aşısının yaygın kullanımı ile bu oran %3-7'ye gerilemiştir. Mortalite oranı ise %3-7 arasında bildirilmektedir (28). Menenjit en sık 6-12 aylık bebeklerde gözlenmiş olup, vakaların %90'ı tip b kapsüllü suşlarla ilişkilendirilmiştir. Daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde izole edilmesi, sinüzit, otitis media, epiglottit, pnömoni, diabetes mellitus, alkolizm, splenektomi, kafa travmasına bağlı BOS kaçağı ve immün yetmezlik gibi predispozan faktörleri düşündürmelidir. Hib aşısının yaygın kullanımı, gelişmiş ülkelerde *H. influenzae* kaynaklı invaziv enfeksiyon insidansını %90'ın üzerinde azaltmıştır (29–31). Ancak, gelişmekte olan ülkelerde aşının yüksek maliyeti nedeniyle bu azalma daha sınırlı kalmıştır (32). Çocuklardaki insidans belirgin şekilde azalırken, erişkinlerde *H. influenzae* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi daha karmaşık bir seyir izlemektedir. Utah'ta 1998-2008 yılları arasında gerçekleştirilen bir çalışmada, insidansın 100.000 kişi-yıl başına 0.14'ten 1.61'e yükseldiği ve 65 yaş üstü hastaların vakaların %51'ini, mortalitenin ise %67'sini oluşturduğu bildirilmiştir (33).

Neisseria meningitidis

Neisseria meningitidis özellikle çocuklar ve genç erişkinlerde menenjitin en sık etkenlerinden biri olup, ABD’de genel mortalite oranı %3-13 arasında bildirilmiştir. ABD’de endemik hastalık en sık serogrup B, C ve Y tarafından oluşturulurken, serogrup A ve W nadiren gözlenmektedir. Sahra Altı Afrika’da “menenjit kuşağı” olarak adlandırılan bölgede her yıl Aralık-Haziran ayları arasında salgınlar meydana gelmekte, olgular genellikle Nisan sonu ve Mayıs başında zirveye ulaşmakta ve yağmur mevsiminin başlamasıyla sona ermektedir. 1998-2007 yılları arasında bildirilen 2262 menenjit vakasında yıllık insidans 100.000 kişide 0.53 olarak belirlenmiştir. Mart 2000’de Hac ziyareti sırasında serogrup W salgını meydana gelmiş ve hastalık oranı 100.000 hacı başına 25 vaka olarak rapor edilmiştir. 2015 sonrası Hollanda’da serogrup W vakalarında on kat artış bildirilmiş olup, benzer bir eğilim 2009 sonrası Birleşik Krallık’ta da gözlenmiştir. Serogrup C aşısının ACWY aşısı ile değiştirilmesini takiben insidans %69 azalmıştır (34). 2004-2014 yılları arasında 25 Avrupa ülkesinden 50.000 menenjit vakasını değerlendiren bir çalışmada yıllık insidansın 100.000 kişide 0.3-2.9 arasında değiştiği gösterilmiştir. Vakaların %74’ü serogrup B kaynaklı olup, %14’ü serogrup C ile ilişkilendirilmiştir. Serogrup C aşısının uygulandığı ülkelerde insidans belirgin şekilde düşerken, aşının uygulanmadığı ülkelerde değişiklik gözlenmemiştir (35,36). 2021 yılından itibaren ABD’de invaziv menenjit vakalarında izlenen artış büyük ölçüde *N. meningitidis*’in serogrup Y suşuna bağlı olduğu ve özellikle 30–60 yaş arası yetişkinler, siyahi bireyler ve HIV pozitif kişiler gibi belirli demografik grupları orantısız şekilde etkilediği bildirilmiştir (18).

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae, bakteriyel menenjitin en sık gözlenen etkeni olup, tüm vakaların %58’inden sorumlu tutulmaktadır. Konjuge pnömokok aşısının uygulanmaya başlanmasıyla epidemiyolojik değişiklikler gözlemlenmiş; menenjit insidansı öncelikle çocuklarda, daha sonra erişkinlerde azalmıştır. Bununla birlikte, menenjit dışındaki invaziv pnömokokal hastalıklarda aşının etkisinin daha belirgin olduğu bildirilmiş olup, bu durumun serotiplerin meninks tropizmi ile ilişkili olduğu

düşünülmektedir (37). Türkiye’de 2015–2018 yılları arasında erişkin hastalardan izole edilen *S. pneumoniae* suşları üzerinden yürütülen bu çok merkezli çalışmada, en sık serotiplerin 3, 19F ve 1 olduğu ve mevcut PCV13 aşısına göre daha geniş kapsama oranı sunan PCV15 ve PCV20 aşılarının daha etkili olabileceği gösterilmiştir (38). Pnömonokokal menenjitin mortalite oranı ABD’de %18-26 arasında değişmektedir. Erişkinlerde toplum kaynaklı pnömokokal menenjit gelişen 352 vakanın değerlendirildiği bir çalışmada, 245’inin (%70) altta yatan bir hastalık ile ilişkili olduğu ve hastane içi mortalite oranının %30 olduğu belirlenmiştir (39). Bağımsız kötü prognoz belirleyicileri arasında GKS’de düşük skor, kraniyal sinir paralizileri, yüksek eritrosit sedimantasyon hızı, BOS’da lökosit sayısının $<1000/\text{mm}^3$ olması ve yüksek BOS protein konsantrasyonu bulunmuştur. Hayatta kalan hastalarda nörolojik sekeller yüksek oranda gözlenmiş olup, 60 yaş altındaki hastalarda ölüm daha çok nörolojik komplikasyonlara, 60 yaş ve üzerindekilerde ise sistemik komplikasyonlara bağlı olarak meydana gelmiştir (39). Pnömonokokal menenjit hastalarında sıklıkla eşlik eden veya uzak odakta pnömokokal enfeksiyonlar (pnömoni, otitis media, mastoidit, sinüzit, endokardit) saptanabilmektedir. Ayrıca splenektomi veya asplenik durumlar, multiple myelom, hipogammaglobulinemi, alkolizm, HIV, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı, malignite ve DM gibi çeşitli altta yatan hastalıkları olan bireylerde ciddi pnömokok enfeksiyonları gelişme riski artmıştır (40). Geçirilmiş kafa travması ve BOS kaçağı, tekrarlayan bakteriyel menenjit için önemli predispozan faktörlerdir. Baziler kafatası kırığı ve BOS kaçağı olan hastalarda pnömokokal menenjit en sık izole edilen etken olarak bildirilmektedir.

Listeria monocytogenes

L. monocytogenes, ABD’de bakteriyel menenjit vakalarının %2-8’inden sorumlu olup, mortalite oranı %15-29’dur. En sık serotip 1/2b ve 4b izole edilmektedir. Yenidoğanlarda (0.61/100.000) ve yaşlılarda (0.53/100.000) insidansı en yüksektir (1). Bağışıklığı baskılanmış bireylerde, yaşlılarda, alkoliklerde, kanser ve DM hastalarında daha sık görülmektedir. *Listeria* menenjiti tespit edilen 50 yaş altı hastalarda HIV testi önerilmektedir. Enfeksiyon, kontamine süt, peynir, çiğ sebzeler, işlenmiş etler ve su ürünleri ile ilişkilidir (41). *L. monocytogenes*’in tespiti, özellikle düşük düzeyde kontaminasyonun bulunduğu gıda ve çevresel örneklerde hassas ve

özgöl yöntemler gerektirir. Bazı suşların daha yavaş çoğalması ya da belirli stres koşullarına duyarlılığı, kültürde üremeyi geciktirerek tanıyı zorlaştırabilir. Bu nedenle, bakterinin izolasyonunu kolaylaştırmak ve diğer mikroorganizmalardan ayrımını sağlamak amacıyla soğuk zenginleştirme yöntemi sıklıkla tercih edilmelidir (42).

Streptococcus agalactiae (Group B Streptococcus)

Grup B streptokoklar (GBS), yenidoğan menenjitinin en yaygın etkenlerinden olup, olguların %52'si yaşamın ilk ayında görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, erken (%77) ve geç başlangıçlı (%50) menenjitin en sık nedeni olduğu gösterilmiştir. Mortalite %7-27 arasında değişmekte olup, sağ kalan hastalarda uzun dönem morbidite siktir. Erişkinlerde de GBS menenjiti görülebilir. Risk faktörleri arasında ileri yaş, DM, malignite, organ yetmezliği ve immünsüpresyon yer alırken, bazı vakalarda altta yatan hastalık saptanmamıştır (43,44).

Gram-Negatif Basiller

Gram-negatif basiller (*Klebsiella* spp., *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Salmonella* spp.), bakteriyel menenjit etkenleri arasında giderek daha önemli hale gelmektedir. Bu patojenler, kafa travması veya nöroşirürjikal girişimler sonrasında BOS'dan izole edilebildiği gibi, yenidoğanlar, yaşlı bireyler, immünsüprese hastalar ve gram-negatif sepsisli olgularda da saptanabilmektedir(45).

Staphylococci

Staphylococcus aureus menenjiti genellikle nöroşirürjikal girişimler, kafa travmaları veya BOS şantları sonrası gelişmekte olup, endokardit, DM, alkolizm, hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek yetmezliği, intravenöz ilaç kullanımı ve maligniteler gibi predispozan faktörlerle ilişkilidir. Hem çocuk hem de erişkin hastalarda, sağlık hizmetiyle ilişkili ventrikülit ve menenjit vakalarında daha sık görülmektedir. Türkiye'de yapılan 899 hastalık bir nozokomiyal menenjit çalışmasında, *S. aureus* olguların %19'undan sorumlu bulunmuştur (46). Toplum

kaynaklı *S. aureus* menenjitisi ise sinüzit, osteomiyelit ve pnömoni gibi odaklardan kaynaklanabilmektedir. Hastane kaynaklı vakalar sıklıkla metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) tarafından oluşmaktadır. MRSA menenjitisi üzerine yapılan bir çalışmada, vakaların %93'ünün nozokomiyal olduğu ve en sık predispozan faktörlerin BOS şantı, nöroşirürji öyküsü, BOS kaçağı ve kafa travması olduğu belirtilmiştir. Mortalite oranları %14 ila %77 arasında değişmektedir (47) (48). BOS şantı olan hastalarda *Staphylococcus epidermidis*, menenjitin en yaygın nedenidir.

Diğer Menenjit Etkenleri

Nocardia menenjitisi, vakaların %75'inde immünsüpresif tedavi, malignite, kafa travması, nöroşirürjik girişim, kronik granülomatöz hastalık ve sarkoidoz gibi predispozan faktörlerle ilişkilidir (49). Anaerobik menenjit ise nadir olup, genellikle otitis, sinüzit, farenjit, beyin apsesi, baş-boyun malignitesi veya cerrahisi gibi komşu enfeksiyon odaklarıyla ilişkilidir. Polimikrobiyal etkenlerin sıklıkla izole edilmesi nedeniyle, anaeroblara yönelik rutin testlerin yapılması önerilmektedir (50). Enterokoklar menenjitte nadir etkenler olup, erişkin hastalarda genellikle SSS cihazlarının varlığı ile ilişkilidir. *Vancomycin*-dirençli *Enterococcus faecium* (VRE) menenjitisi %18-25 mortalite oranına sahiptir (51). Viridans grubu streptokoklar sık bakteremi etkeni olmasına rağmen menenjite nadiren (%0.3-5) neden olur (52). Difteroidler, özellikle *Cutibacterium acnes*, BOS şant enfeksiyonlarında önemli patojenler haline gelmiştir. Artan immünsüprese hasta popülasyonu ve SSS'ye yönelik invaziv girişimlerin yaygınlaşması ile nadir bakteriyel patojenlerin menenjit etkeni olarak bildirilmeye devam etmesi olasıdır (1). Rickettsia türleri, özellikle *R. rickettsii* ve *R. conorii*, merkezi sinir sistemi tutulumuna neden olarak meningoensefalit veya aseptik menenjit tablolarına yol açabilir. Bu enfeksiyonlar genellikle ateş, döküntü ve nörolojik bulgularla seyreder (1). En sık karşılaşılan protozoal etkenlerden *Toxoplasma gondii*, santral sinir sistemine yerleşerek toksoplazmik ensefalit ve meningoensefalit tablosu oluşturabilir. *Naegleria fowleri* ve *Acanthamoeba spp.* gibi serbest yaşayan amipler ise nadir ancak fulminan seyirli amipik menenjitlere yol açmaktadır. Fungal etkenler arasında en önemli patojenlerden biri olan *Cryptococcus neoformans*, özellikle Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS) hastalarında subakut kriptokokal menenjit ile karakterizedir (53). *Candida spp.* ve *Aspergillus spp.*

gibi diğer mantar türleri ise invaziv enfeksiyonlarda meningeal tutulumu neden olabilir. Bu etkenlerle gelişen menenjitler genellikle tanısı güç, tedavisi uzun süren ve yüksek mortalite riski taşıyan klinik tablolar ile seyretmektedir (1). *Treponema pallidum*, erken enfeksiyon sırasında SSS'e yayılabilir. Klinik nörosifiliz dört sendrom halinde sınıflandırılır: sifilitik menenjit, meningovasküler sifiliz, parankim nörosifilizi (genel parezi ve tabes dorsalis) ve gummatöz nörosifiliz. Sifilitik menenjit genellikle enfeksiyonun ilk iki yılında görülür ve tedavi edilmemiş sifiliz vakalarının %0.3-2.4'ünde gelişir. Meningovasküler sifiliz, sifilizli hastaların %10-12'sinde ortaya çıkabilir. Parankim nörosifiliz formları ise nadir olup, enfeksiyondan 10-20 yıl sonra ortaya çıkar. Nörosifiliz insidansı artmakta olup, özellikle HIV enfekte hastalarda sık görülmektedir (54).

2.2.3. Klinik Bulgular

Akut menenjitli hastalar klasik olarak ateş, baş ağrısı, menenjismus ve serebral disfonksiyon belirtileri (yani konfüzyon, deliryum veya uyuşukluktan komaya kadar değişen bilinç düzeyinde azalma) ile ortaya çıkarlar. Ancak klinik sunum yaşa ve altta yatan hastalık durumuna ve belirli bakteriyel patojenlerle enfeksiyona bağlı olarak değişebilir. ABM vakalarının incelendiği çalışmalarda klasik ateş, ense sertliği ve mental durum değişikliği üçlüsünün yalnızca belirli bir hasta grubunda görüldüğü, ancak hastaların tamamında en az bir klinik bulgunun mevcut olduğu gösterilmiştir. Toplum kökenli bakteriyel menenjitin en sık görülen semptomları baş ağrısı (%83), ense sertliği (%74), ateş (%74), mental durum değişikliği (%71) ve bulantıdır (%62). Ense sertliği belirgin ya da hafif olabilir ve Kernig veya Brudzinski bulgularıyla birlikte seyredebilir. Ancak, prospektif çalışmalarda meningeal bulguların tanısal doğruluğunun düşük olduğu, Kernig ve Brudzinski işaretlerinin duyarlılığının yalnızca %5, ense sertliğinin ise %30 olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla, bu bulguların yokluğu bakteriyel menenjit tanısını dışlamaz (3). Kafa çiftleri felçleri (%9) ve fokal nörolojik defisitler (%22) menenjitin komplikasyonları arasında yer almakta olup, inflamasyon ve intrakranial basınç artışı ile ilişkilidir. Epileptik nöbetler hastaların %14'ünde görülmekte ve bu tablo sıklıkla subkortikal iskemik olaylarla ilişkilendirilmektedir. Toplum kökenli bakteriyel menenjit olgularında serebral infarkt sıklığı %25 olup, özellikle pnömokokal menenjitte daha yüksek oranlarda (yaklaşık %36)

saptanmaktadır. Papilödem vakaların %5'inden azında erken dönemde görülmekte olup, varlığı alternatif tanıları düşündürmelidir. Hidrosefali ve endokardit nadir fakat mortalite oranı yüksek komplikasyonlardandır (4,55). Yaşlı erişkinlerde menenjit, klasik belirtiler yerine ateş ve anormal nörolojik bulgularla daha sık görülür, bu da tanıda gecikmelere yol açabilir. Kraniyal görüntüleme anormallikleri ve kötü klinik sonuçlar daha yaygındır. Sepsis ve koma ile başvuru oranları yüksektir. Sağlık hizmeti ilişkili menenjitlerde komorbidite ve BOS anormallikleri belirgindir; BOS'ta yüksek hücre sayısı, artmış protein ve düşük glukoz düzeyi sık görülür (56).

2.2.4. Tanı

Akut menenjit tanısı, klinik belirtiler ile birlikte BOS ve kan örnekleri üzerinden yapılan laboratuvar incelemeleriyle konur. Tanıda en temel adım, mümkün olan en erken dönemde, tercihen antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce LP uygulanması ve BOS'un değerlendirilmesidir. Ancak bazı olgularda LP'nin ertelenmesi gereken klinik durumlar söz konusudur. Özellikle bilinç değişikliği, fokal nörolojik bulgu, papilödem, ciddi kardiyorespiratuvar instabilite, antikoagülan tedavi öyküsü ya da lomber bölgeye ait enfeksiyon varlığında girişim öncesi dikkatli değerlendirme yapılmalıdır (57). BOS incelemesi, etken mikroorganizmanın tanımlanmasına olanak tanıdığı gibi, enfeksiyonun etiyolojisinin ayırıcı tanısında da kilit rol oynar. Açılış basıncının ölçülmesi, makroskopik değerlendirme (örneğin bulanıklık), hücre sayımı (lökosit, eritrosit), glukoz, protein ve laktat düzeylerinin belirlenmesi ilk basamak testler arasındadır. BOS'ta lökosit artışı, genellikle bir inflamatuvar yanıtı işaret ederken; glukoz düşüklüğü ve protein yüksekliği gibi parametreler de enfeksiyon lehine destekleyici bulgulardır. Ayrıca, BOS'ta Gram boyama yapılması özellikle bakteriyel menenjitin erken tanısında önemli bir yöntemdir. Bu nedenle, akut menenjit şüphesi olan bireylerde BOS incelemeleri (Gram boyama, hücre sayımı ve diferansiyeli, protein ve glukoz düzeyleri ile kan-BOS glukoz oranı) mutlaka yapılmalıdır (58).

Akut menenjit tanısında, BOS mikrobiyolojik değerlendirilmesi, etkenin belirlenmesi ve uygun tedavi planlaması açısından kritik öneme sahiptir. Bakteriyel menenjitte BOS açılış basıncı yüksektir (>250 mmH₂O), BOS lökosit sayısı genellikle

1000-5000/mm³ olup, nötrofiller baskındır. Ancak *L. monocytogenes* ve bazı Gram-negatif basil enfeksiyonlarında lenfosit hakimiyeti görülebilir. BOS protein düzeyi artar, BOS glukoz düzeyi genellikle 40 mg/dL'nin altına düşer. Bakteriyel menenjit tanısında gram boyama duyarlılığı, etken mikroorganizmaya bağlı olarak değişmekle birlikte, *S. pneumoniae*'de %90'a, *N. meningitidis*'de %75'e, *L. monocytogenes*'de ise %24-32'ye kadar değişkenlik gösterir. BOS örneklerinde yapılan antijen saptama testleri (örn. lateks aglütinasyon testleri, lateral akış testleri), belirli patojenlere karşı hızlı sonuç verebilmeleri (genellikle 20–30 dakika içinde) açısından faydalı olmakla birlikte, pozitif sonuçların kültür veya moleküler yöntemlerle doğrulanması gereklidir (58,59). BOS kültürü ve antimikrobiyal duyarlılık testleri, bakteriyel menenjit tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. BOS kültürü, antibiyotik başlanmadan önce alınırsa %80-90 oranında pozitif bulunur. Ancak, önceden antibiyotik başlanmış hastalarda kültür duyarlılığı düşmektedir (60,61). Kültür işlemleri için genellikle kanlı agar ve çikolata agar gibi özel besiyerleri kullanılır. Antibiyotik duyarlılık testleri ise EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) gibi uluslararası otoritelerce belirlenmiş kriterlere göre yürütülmelidir. Bu rehberlerde, menenjit etkeni olabilecek bakteriler (ör. *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *L. monocytogenes*) için BOS penetrasyonuna özel Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri tanımlanmıştır (62).

Son yıllarda kullanıma giren Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) temelli moleküler testler, özellikle *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* tip b gibi yaygın bakteriyel etkenlerin saptanmasında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Tekli (singleplex) veya çoklu (multiplex) hedefli test panelleri ile uygulanabilmekte, çoğu test 2 saatten kısa sürede sonuç vermektedir (63). PZR duyarlılığı %86-100, özgüllüğü ise %92-100 arasında değişmektedir. Xpert enteroviral testi, %94.7 duyarlılık ve %100 özgüllük göstermektedir. RT-PZR'nin kullanımının yaygınlaşması, hasta yatış süresinin kısılmasına, ampirik antibiyotik kullanımının azalmasına ve gereksiz ek tanı testlerinin önüne geçilmesine katkı sağlamaktadır. Hızlı enteroviral moleküler testlerin kullanıldığı çalışmalarda, hastanede yatış süresi ve antibiyotik kullanım süresi sırasıyla 2 ve 1 güne düşmüştür (64). PZR testi, HSV-1, HSV-2, CMV,

EBV ve VZV gibi tüm herpesvirüslerin tanısında altın standart haline gelmiştir (65). Bununla birlikte, PZR testlerinin tanısal performansı patojene ve uygulama yapılan ortama göre değişkenlik gösterebilir; yanlış pozitif ya da negatif sonuçlar mümkün olduğundan, klinik bulgular ve diğer BOS analiz sonuçlarıyla birlikte yorumlanmalıdır. PZR testlerinin tanısal değeri, antibiyotik başlanmadan önce yapılması halinde daha yüksektir. Moleküler yöntemler, kültür ve duyarlılık testlerinin yerini almamalı, bu testlerle birlikte değerlendirilmelidir. Tanı kapasitesinin artırılması için uygun laboratuvar altyapısı, eğitilmiş personel ve örneklerin üst düzey laboratuvarlara taşınabileceği bir sistemin varlığı gereklidir (58).

Akut menenjit şüphesi bulunan bireylerde, periferik kan biyobelirteçlerinin değerlendirilmesi tanısal süreçte katkı sağlayabilir. Özellikle total ve diferansiyel lökosit sayımı, CRP ve prokalsitonin (PCT) düzeyleri, bakteriyel enfeksiyonların ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Ancak bu testler, BOS incelemesinin yerine geçemez; tanıyı doğrulayıcı ya da dışlayıcı nitelikte tek başlarına yeterli değildir ve klinik bulgular ile BOS parametreleri ışığında yorumlanmalıdır. CRP ve PCT, bakteriyel menenjit ile diğer menenjit tiplerinin ayırımında yararlı olabilir (66). Sistemik derlemelerde; CRP için %82 duyarlılık ve %84 özgüllük, PCT için ise %87 duyarlılık ve %86 özgüllük bildirilmiştir (67). Bu nedenle, özellikle kaynakların uygun olduğu ortamlarda, bu testlerin kullanımı önerilmektedir. PCT, nötrofil ağırlıklı lökositoz ile birlikte değerlendirildiğinde bakteriyel enfeksiyon lehine daha güçlü kanıtlar sunabilir. Ancak bu testlerin tanı koydurucu özelliğinin sınırlı olduğu, diğer sistemik bakteriyel enfeksiyonlarla da yüksekliği unutulmamalıdır. Sonuç olarak, bu biyobelirteçler klinik değerlendirme ve BOS bulgularına entegre edilerek kullanılmalı, lomber ponksiyonun ertelenmesine neden olmamalıdır (68).

2.2.5. Radyoloji

Akut menenjit tanısında kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nin belirleyici bir rolü yoktur ve enfeksiyonun erken döneminde normal olabilir. Ancak, persistan veya uzun süren ateş, artmış intrakraniyal basınç bulguları, focal nörolojik belirtiler, nöbetler, kalıcı nörolojik disfonksiyon veya anormal BOS parametreleri gibi durumlarda görüntüleme önerilir. LP'nin serebral

herniasyona neden olup olmadığını belirlemek güç olsa da, ağır serebral ödem ve/veya şifte neden olan yer kaplayıcı lezyonların varlığında bu riskin arttığı bilinmektedir. Bu tür intrakraniyal patolojilerin erken tanınması amacıyla, sadece belirli klinik risk bulgularını taşıyan hastalarda LP öncesi BT gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir (65). Bu risk bulguları arasında bilinç düzeyinde belirgin bozulma (GKS <10), fokal nörolojik defisit, kraniyal sinir tutulumu, papilödem, erişkinlerde yeni başlangıçlı nöbet öyküsü ve ciddi immünsüpresyon durumu yer almaktadır. Bu bulguların varlığında LP ertelenmeli ve görüntüleme sonuçları değerlendirilene kadar işlem yapılmamalıdır. Ancak, görüntüleme imkânının bulunmadığı durumlarda da risk bulguları mevcutsa, ponksiyon işlemi geciktirilmeli ve bu sırada antimikrobiyal tedavi gecikmeksizin başlatılmalıdır. Öte yandan, risk bulgusu taşımayan hastalarda kraniyal görüntüleme yapılmaksızın LP uygulanabilir; bu sayede tanı ve tedavi sürecinde yaşanabilecek gereksiz gecikmelerin önüne geçilmiş olur. Bu bağlamda, görüntüleme kararı bireysel klinik değerlendirmeye dayandırılmalı, ancak hiçbir koşulda tedavi başlanması görüntüleme temini için geciktirilmemelidir (58). Gadolinyumlu MRG, infarkt ve ventrikülit gibi komplikasyonları belirlemede en hassas yöntem olup, difüzyon ağırlıklı görüntüleme vasküler olayları saptamada değerlidir. Toplum kaynaklı menenjitli erişkinlerde yapılan bir çalışmada, BT taramalarının sadece %1.5 oranında klinik yönetimi etkilediği görülmüştür. Bununla birlikte, baziler kafatası kırığına bağlı BOS kaçağı olan hastalarda radyolojik incelemeler faydalı olabilir. BT, hava-sıvı seviyeleri, paranasal sinüslerin opasifikasyonu veya intrakraniyal hava varlığını tespit edebilir (69,70)

2.2.6. Tedavi

ABM, ciddi morbidite ve mortalite ile seyreden, acil müdahale gerektiren bir enfeksiyondur. Bu nedenle, kesin etken belirlenmeden önce başlanan ampirik tedavi, hastalığın seyrini belirlemede kritik rol oynar. DSÖ rehberine göre, bir aylıktan büyük çocuklar ve erişkinlerde ampirik tedavide intravenöz seftriakson veya sefotaksim uygulanması güçlü şekilde önerilmektedir. Bu üçüncü kuşak sefalosporinler, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* gibi en sık etkenlere karşı etkinliğe sahip olup, BOS'a iyi penetre olurlar. Seftriakson, daha uzun yarı ömrü sayesinde günde iki

kez uygulama kolaylığı sunması ve kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde daha yaygın bulunabilmesi nedeniyle, özellikle salgın dönemlerinde ilk tercih olarak önerilmektedir (58,59). Ancak, belirli hasta gruplarında *L.monocytogenes* enfeksiyonu açısından artmış risk bulunur. Özellikle 60 yaş üstü bireylerde, gebelerde ve immünsupresif hastalığı veya tedavisi olan bireylerde (örn. HIV, malignite, organ transplantasyonu, kortikosteroid kullanımı, siroz, DM) listeriyoz riski anlamlı şekilde artar. *L. monocytogenes* doğal olarak üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli olduğundan, bu risk gruplarında ampirik tedaviye ek olarak intravenöz ampisilin veya amoksisilin eklenmesi önerilir (1,59). Ayrıca, bazı bölgelerde *S. pneumoniae* izolatlarında penisilin veya sefalosporin direncinin yüksek oranda bildirilmiş olması durumunda, ampirik tedaviye intravenöz vankomisin eklenmesi düşünülmelidir. Bu öneri, özellikle ulusal veya bölgesel düzeyde direnç oranlarının yüksek olduğu alanlarda geçerlidir. Vankomisine alternatif olarak, rifampisin veya linezolid gibi ajanlar bazı gelişmiş merkezlerde tercih edilebilir. Erişkinlerde toplum kaynaklı ABM için ampirik tedavi önerileri Tablo 3’de verilmiştir (59).

Tablo 3: ABM için ampirik tedavi

Predispozan Faktör ve Yaş	Tedavi
2–50 yaş	Vankomisin + üçüncü kuşak sefalosporin ^a
>50 yaş	Vankomisin ve ampisilin + üçüncü kuşak sefalosporin ^a
İmmunsuprese hasta	Vankomisin ve ampisilin + sefepim veya meropenem
Kafa tabanı kırığı	Vankomisin + üçüncü kuşak sefalosporin ^a
Kafa travması/ Nörocerrahi sonrası	Vankomisin + seftazidim, sefepim ya da meropenem

^a Sefotaksim ya da seftriakson

Patojen izole edildikten ve duyarlılık testi sonuçları bildirildikten sonra antimikrobiyal tedavi etkene yönelik değiştirilmelidir, tedavi süresi izole edilen etkene göre 7 ila 21 gün arasında değişmektedir (1,58,60). ABM yönetiminde, sistemik kortikosteroidlerin – özellikle intravenöz deksametazonun – erken dönemde uygulanması, ölüm oranlarını ve nörolojik komplikasyonları azaltma amacıyla destek tedavi olarak önerilmektedir. Hayvan modelleri ve klinik gözlemler, menenjitte bağlı bazı kötü sonuçların – özellikle işitme kaybı ve nörolojik sekellerin – doğrudan enfeksiyonun kendisinden ziyade konakçıya ait inflamatuvar yanıt ve beraberinde gelişen serebral ödem ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Bu doğrultuda, kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkileri sayesinde beyin omurilik sıvısındaki proinflamatuvar sitokin düzeylerini azaltarak ve serebral ödemi sınırlayarak hastalığın sekelsiz atlatılmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, uygun hastalarda kortikosteroid tedavisi, ampirik antimikrobiyal tedaviyle eş zamanlı olarak planlanmalıdır (60,71).

2.3. Sağlık Hizmeti İlişkili Menenjit

2.3.1. Epidemiyoloji

Nöroşirurjik işlemler, şant ve direnaja kataterlerinin yerleştirilmesi gibi çeşitli invaziv girişimler sonucunda ortaya çıkan menenjiti tanımlamak için sağlık hizmeti ilişkili menenjit (SHİM) terimi kullanılmaktadır (2) .

Beyin Omurilik Sıvısı Kataterleri

BOS şantları, proksimal ucu serebral ventrikül, subdural boşluk, intrakraniyal kist veya lomber subaraknoid boşlukta bulunan, distal ucu ise genellikle peritoneal, plevral veya atriyal boşlukta sonlanan kalıcı kateterlerdir. Şant sisteminin bir parçası olarak genellikle kafatası dışında veya distal tüpün bir parçası olarak yerleştirilen basınç düzenleyici valfler bulunur. BOS şant enfeksiyon insidansı farklı serilerde %5 ile %41 arasında değişmekle birlikte genellikle %4–17 aralığında bildirilmektedir. Operatif enfeksiyon insidansı ise %2.8 ile %14 arasında değişmekte olup çoğu çalışmada %4'ün altında olduğu bildirilmiştir. BOS şant enfeksiyonu riskini artıran faktörler arasında prematüre doğum (özellikle intraventriküler kanama ile ilişkili olanlar), küçük yaş, önceki şant enfeksiyonu, hidrosefali etiyolojisi (pürülan menenjit, kanama ve miyelomeningosel sonrası daha olası), deneyimsiz cerrah, ameliyathanede dolaşan kişi sayısının fazlalığı, delinmiş cerrahi eldivenlere maruziyet, intraoperatif nöroendoskop kullanımı, uzun süren şant prosedürü, ventriküloperitoneal (VP) şant uygulamalarında kateterin T7 vertebra seviyesinin altına yerleştirilmesi, yetersiz cilt hazırlığı, cildin tıraşlanması, cerrahi sırasında geniş cilt alanlarının açığa çıkarılması ve üç veya daha fazla şant revizyonu geçirilmesi sayılmaktadır (72–74).

BOS şant enfeksiyonları dört ana mekanizma ile gelişebilir: En yaygın mekanizma, cerrahi sırasında şantın kolonize olmasıdır ve çoğu enfeksiyonun zamanlaması ile izole edilen mikroorganizmalar bu mekanizmayı desteklemektedir. Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada, BOS şant enfeksiyonlarının %62'si cerrahiden sonraki ilk ay içinde ortaya çıkmış ve %72'sinin intraoperatif olarak edinildiği düşünülmüştür(73). İkinci mekanizma, şantın distal ucundan retrograd enfeksiyon

gelişmesidir; örneğin, bağırsak perforasyonu VP şantı olan hastalarda distal kateter kontaminasyonuna yol açabilir. Ayrıca, miyelomeningoselli hastalar gibi intraabdominal cerrahi öyküsü olan hastalar bu enfeksiyon mekanizmasına daha yatkın olabilir. Üçüncü mekanizma ise deri yoluyla enfeksiyon gelişimidir; şant rezervuarına BOS kültürü almak veya şant açıklığını değerlendirmek için iğne sokulması, ventriküler rezervuara ilaç enjeksiyonu veya kateterin deriden erozyona uğraması bu mekanizmaya örnek olarak verilebilir. Dördüncü mekanizma ise hematogen yayılımdır; ventriküloatriyal şantı olan hastalarda vasküler sistemde yabancı bir cisim bulunduğundan bakteremi kaynaklı retrograd enfeksiyon riski devam etmektedir.

Beyin-omurilik sıvısı drenaj kataterleri

BOS drenaj kateterleri, BOS'un dışarı yönlendirilmesini sağlayan geçici kateterlerdir. Proksimal uç, serebral ventrikül (ventriküler dren), subdural boşluk, intrakraniyal kist veya lomber subaraknoid boşlukta yer alırken, distal uç ise bir toplama sistemine bağlanır (75). Eksternal ventriküler drenler (EVD), intrakraniyal kanama, neoplazm, BOS dolaşımının tıkanması veya travmaya bağlı akut hidrosefali gelişen hastalarda geçici olarak kullanılır. Bu sistemler, intrakraniyal basınç ölçüm portları, BOS örnekleme ve ilaç enjeksiyonu için kullanılan portlar ve bir toplama torbası içerir. EVD uygulamalarında ventrikülit insidansı %0 ile %22 arasında değişmekte olup, 35 çalışmayı içeren geniş bir meta-analizde, toplam 66.706 kateter-gün gözleminde BOS enfeksiyonu insidansı 1000 kateter-gün başına 11.4 olarak bildirilmiştir (%95 GA=9.3–13.5) (76). Enfeksiyon riskini artıran faktörler arasında intraventriküler veya subaraknoid kanama, BOS kaçağı ile birlikte kraniyal kırık, kateter irrigasyonu, kraniyotomi ve kateterin uzun süreli kullanımı yer almaktadır (77). Enfeksiyon en sık kateter yerleştirilmesi sırasında gelişmekle birlikte, retrograd enfeksiyon da önemli bir mekanizmadır. Mikroorganizmalar, çıkış bölgesinden kateter boyunca ilerleyerek veya BOS drenaj kolonu üzerinden cihaza ulaşarak enfeksiyona yol açabilir; ayrıca, kateter açıklığını korumak amacıyla tüpün yıkanması da enfeksiyon kaynağı olabilir.

Nöroşirurji veya Kafa Travması

Nöroşirurji veya kafa travması geçiren hastalarda menenjit gelişebilir. Postoperatif ve post-travmatik enfeksiyonların genellikle hastanede yatış sürecinde değerlendirilmesi gerektiğinden, bu enfeksiyonlar “sağlık bakım ilişkili” olarak sınıflandırılır. Cerrahi ve travma, BOS anormalliklerine yol açarak tanıyı zorlaştırabilir. Bu hastalar ayrıca cerrahi işlemler, kafa travmasını takiben gerçekleştirilen operasyonlar, SSS doğrudan kontaminasyonu ve BOS kaçağı gibi nedenlerle enfeksiyon açısından yüksek risk altındadır. Kraniotomi uygulanan 334 prosedürün değerlendirildiği bir çalışmada, post-kraniotomi menenjiti için risk faktörleri arasında BOS drenajı, BOS kaçağı ve perioperatif steroid kullanımı yer almıştır (78).

2.3.2. Klinik Bulgular ve Tanı

Şantı olan hastalarda yeni ortaya çıkan baş ağrısı, bulantı, letarji ve/veya mental durum değişikliği, subkutan şant tüpü üzerinde eritem ve hassasiyet ile başka belirgin bir enfeksiyon kaynağı olmaksızın gelişen ateş, şant enfeksiyonunu düşündürür. VP şantı olan hastalarda peritonit belirtileri veya abdominal hassasiyet ile ventriküloplevral şantı olan hastalarda plevrit belirtileri, şant enfeksiyonu için belirleyicidir. EVD olan hastalarda yeni veya kötüleşen mental durum değişikliği ile yeni gelişen ateş ve artmış BOS lökosit sayısı, enfeksiyonu düşündürmektedir. Yeni ortaya çıkan baş ağrısı, ateş, meningeal irritasyon bulguları, nöbetler ve/veya kötüleşen mental durum, yakın zamanda travma veya nöroşirurjik öyküsü olan hastalarda menenjiti düşündürür. BOS parametrelerindeki değişiklikler genellikle belirgin olmayıp, enfeksiyon ile şant veya dren yerleştirilme endikasyonu ya da geçirilmiş nöroşirurjikal girişim arasındaki ayırım güç olabilir. BOS şant ve dren enfeksiyonlarının tanısında klinik şüphe, multidisipliner değerlendirme ve uygun BOS analizi temel yaklaşım olarak kabul edilmelidir (79) (80).

SHİM tanısı, klinik şüphe durumunda BOS incelemesine dayanmaktadır. BOS kültürü tanıda altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, tanı genellikle Gram boyama, hücre sayımı, glukoz ve protein düzeyleri ile desteklenir. BOS şantı veya

dreni olan ve enfeksiyon şüphesi bulunan hastalarda, ilk kültürlerin negatif olması durumunda, *P. acnes* gibi mikroorganizmaların saptanabilmesi için kültürlerin en az 10 gün boyunca inkübasyonda tutulması önerilmektedir (2). Avrupa Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID), BOS drenleri bulunan hastalarda saptanan pozitif BOS kültürlerini üç ana başlık altında sınıflandırmaktadır. Klinik bulgu olmaksızın, normal BOS glukoz, protein ve hücre sayısı ile birlikte izole bir pozitif kültür ya da Gram boyama saptanması kontaminasyon olarak değerlendirilir. Eğer birden fazla pozitif kültür veya Gram boyama mevcutsa ancak BOS biyokimyası ve hücre sayısı normal seyrediyor ve hastada ventrikülit ya da menenjit düşündüren semptomlar bulunmuyorsa bu durum kolonizasyon olarak kabul edilir. Buna karşılık, pozitif BOS kültürüne eşlik eden BOS'ta pleyositoz, hipoglikorahasi ya da artmış hücre sayısı gibi laboratuvar bulgularıyla birlikte, klinik olarak menenjit veya ventrikülit düşündüren semptomların bulunması gerçek enfeksiyon tanısını destekler (2).

CDC Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı tarafından belirlenen SHİM tanımı, aşağıdaki kriterlerden en az birinin varlığını gerektirir:

1. BOS kültüründe üreme saptanması
2. 1 yaşından büyük hastalarda başka bir neden ile açıklanamayan ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), baş ağrısı, meningeal bulgular veya kranial sinir tutulumu gibi en az iki semptomun bulunması
3. 1 yaş ve altındaki hastalarda başka bir neden ile açıklanamayan ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), hipotermi ($<36^{\circ}\text{C}$), apne, bradikardi veya huzursuzluk gibi en az iki semptomun bulunması ve en az birinin eşlik etmesi:
 - BOS'ta lökosit artışı, protein yüksekliği ve glukoz düşüklüğü
 - BOS Gram boyamasında mikroorganizma görülmesi
 - Kan kültüründe üreme saptanması
 - BOS, kan veya idrarda kültür dışı tanısal laboratuvar testinin pozitif bulunması
 - Tek pozitif immünoglobulin M (IgM) antikor titresi veya dört kat artış gösteren eşlenik immünoglobulin G (IgG) titresi

2.3.3. Tedavi

SHİM olgularında ampirik tedavi olarak vankomisin ile birlikte *Pseudomonas aeruginosa* 'ya etkili bir beta-laktam antibiyotik (örneğin, sefepim, seftazidim veya meropenem) kullanılması önerilmektedir. Beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı anafilaktik reaksiyon öyküsü bulunan ve meropenem kullanımı kontrendike olan hastalarda, gram-negatif mikroorganizma kapsama amacıyla aztreonam veya siprofloksasin önerilmektedir. Yüksek derecede dirençli bir patojen ile kolonize veya enfekte olan hastalarda, ampirik tedavinin bu patojene yönelik olarak düzenlenmesi önerilmektedir (2). İzole patojen ve in vitro duyarlılık testine dayalı SHİM hastalarda önerilen antimikrobiyal tedavi önerileri tablo 4'te özetlenmiştir. SHİM olgularında tedavi süresi etkene bağlı olarak 10-14 gün olarak önerilmektedir (81). Şant enfeksiyonu bulunan hastalarda, enfekte şantının tamamen çıkarılması ve intravenöz antimikrobiyal tedaviyle birlikte harici bir ventriküler drenajla değiştirilmesi önerilir (2).

Intraventriküler ve Intratekal Antibiyotik Uygulaması

SHİM tedavisinde intratekal veya intraventriküler antibiyotik uygulaması rutin olarak önerilmemekle birlikte, özellikle dirençli patojenlere bağlı enfeksiyonlarda veya sistemik tedaviye yanıtızsızlık durumlarında destekleyici tedavi olarak gündeme gelebilir. Bu yöntem, BOS'ta yeterli antibiyotik düzeyine ulaşamayan durumlarda veya yalnızca polimiksinler gibi sınırlı tedavi seçeneği bulunan karbapenem dirençli gram-negatif enfeksiyonlarda uygulanabilir (82). Ayrıca, çıkarılamayan SSS cihazları varlığında da bu yol tercih edilebilir. Literatürdeki veriler sınırlı olmakla birlikte, bazı küçük olgu serileri ve gözlemsel çalışmalar, intratekal veya intraventriküler tedavinin BOS kültür temizliği ve mortalite üzerine olumlu etkiler sağlayabileceğini düşündürmektedir. Antibiyotik uygulaması mevcut bir ventriküler drenaj sisteminden yapılabilir ve ilaç sonrası dren 15–60 dakika süreyle kapatılarak BOS'ta eşit dağılım sağlanmalıdır. Tedavinin doz ve aralıkları, etken mikroorganizmanın MİK değerinin 10–20 katı olacak şekilde BOS antimikrobiyal konsantrasyonu, ventrikül boyutu ve günlük ventriküler drenaj çıkışı dikkate alınarak ayarlanmalıdır (83).

Tablo 4: İzole patojen ve in vitro duyarlılık testine dayalı SHİM hastalarda önerilen antimikrobiyal tedavi

Mikroorganizma	Standart Tedavi	Alternatif Tedaviler
Staphylococci ^a		
Methicilin sensitive	Nafsilin ve ya oksasilin	Vankomisin
Methicilin resistant	Vankomisin	Daptomisin, TMP/SMX ve ya Linezolid
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Penicillin MİK <0.06 µg/mL	Penisilin G	3. kuşak sefalosporin ^b
Penicillin MİK >0.12 µg/mL	3.kuşak sefalosporin ^b Vankomisin ve 3. kuşak sefalosporin ^b	Sefepimveya Meropenem
Seftriakson MİK <1 µg/ mL		Moksifloksasin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sefepim, seftazidim veya meropenem	Aztreonam veya siprofloksasin
<i>Haemophilus influenzae</i>		
β-lactamaz negatif	Ampisilin	3. kuşak sefalosporin ^b
β-lactamaz pozitif	3.kuşak sefalosporin ^b	Sefepim, aztreonam veya siprofloksasin

Kısaltma: MİK, minimal inhibitör konsantrasyonu. a Organizma duyarlıysa ve protez materyal de yerindeyse rifampin ekleyin. b Sefotaksim veya seftriakson.

2.4. Ensefalit

2.4.1. Epidemiyoloji

Viral ensefalitler, dış kaynaklı (eksojen) enfeksiyonlar veya konakta latent kalan virüslerin reaktivasyonu sonucu gelişen (endojen) enfeksiyonlar olarak sınıflandırılır. Çoğunlukla enterovirüsler (Coxsackie A ve B, ekovirüs, poliovirüs) ve arbovirüsler gibi eksojen etkenler tarafından oluşturulurken, daha nadiren HSV, kabakulak virüsü, VZV, CMV, EBV, adenovirüs, HIV, Batı Nil virüsü, kuduz virüsü ve lenfosit koriomenenjit virüsü gibi patojenler de etken olabilir. HSV ensefaliti, primer enfeksiyon sırasında veya latent virüsün yıllar sonra reaktivasyonu sonucu gelişebilir. EBV, VZV ve CMV gibi diğer herpes virüsleri ise genellikle immünsuprese veya HIV pozitif hastalarda reaktif enfeksiyonlar olarak ortaya çıkar. Ensefalitlerin büyük çoğunluğu yaz aylarında salgınlara neden olan enterovirüslerden kaynaklanmaktadır. 1970-2005 yılları arasında bildirilen vakaların %83,5'inde belirlenen enterovirüs serotiplerinden en sık rastlananları ekovirüs 9, 11, 30 ve 6 ile Coxsackie virüs B5 olup, bu serotipler toplam vakaların %48'inden sorumludur. Enterovirüsler fekal-oral yolla bulaşır ve kalabalık yaşam alanları, düşük sosyoekonomik koşullar ve yetersiz hijyenin olduğu bölgelerde enfeksiyon oranları daha yüksektir (84). Arbovirüsler, epidemik ensefalit vakalarının büyük kısmından sorumludur; kuşlar, sivrisinekler ve küçük memeliler arasındaki enzootik döngü içinde sivrisinek ısırıklarıyla insanlara bulaşır. Kamu sağlığı önlemleri, arbovirüs salgınlарının kontrolünde kritik rol oynar (85).

Viral SSS enfeksiyonları iki temel yolla gerçekleşir: hematolojik ve nöronal yayılım. Enterovirüsler ve arbovirüsler, kan dolaşımı yoluyla SSS'ye ulaşırken; HSV ve kuduz virüsü, sinir hücreleri aracılığıyla taşınır. Virüslerin hastalık oluşturabilmesi, yüzey proteinlerinin konak hücre reseptörlerine bağlanabilme yeteneğiyle (doku tropizmi) belirlenir. Örneğin, HIV GP120 proteininin CD4+ reseptörüne bağlanması, HIV'in T lenfositleri, monositler ve glial hücrelerde çoğalmasını sağlar. Viremiyi takiben SSS'ye invazyon, virüsün endotelial hücrelere spesifik reseptörler aracılığıyla bağlanmasıyla başlar. SSS'ye giriş sonrası perivasküler mononükleer inflamasyon gelişir ve meninksler de değişen derecelerde etkilenebilir. Mikroglial hücreler ve doku makrofajları, enfekte nöronların fagositozunu gerçekleştirir (1).

2.4.2. Klinik Bulgular ve Tanı

Ensefalit, ateş, baş ağrısı, ense sertliği ve fotofobi ile karakterize akut bir hastalıktır; bilinç bozukluğu, nöbet veya odak nörolojik bulgular varsa ensefalit veya meningoensefalit düşünülmelidir. Enterovirüsler en sık etken olup, viral ekzantem, plöroperikardit veya el-ayak-ağız hastalığı gibi klinik bulgular eşlik edebilir. HSV Tip 2, primer genital herpes ile ilişkili aseptik menenjitte neden olabilirken, primer HIV enfeksiyonunun bir parçası olarak da görülebilir. BOS genellikle berrak olup, lökosit artışı gösterir; başlangıçta polimorfonükleer hücreler baskın olsa da lenfositik predominansa dönüş beklenir. Protein düzeyi hafif artmış, glukoz seviyesi ise genellikle normaldir ancak kabakulak, enterovirüs veya HSV menenjitinde düşük olabilir. Kesin tanı, BOS analizi, PZR ve serolojik testler ile konulmalıdır. Laboratuvar tanısı genellikle dışlama yöntemiyle konulan viral menenjitte, BOS viral kültürlerinde enterovirüs üremesi tanısaldır ancak sadece %30-50 vakada pozitifdir. Enterovirüs serotip çeşitliliği ve serolojik yanıtların çapraz reaksiyonları nedeniyle serolojik testler genellikle önerilmez. BOS antikor testleri rutin kullanımda tanısal değer taşımazken, sifiliz için VDRL testi istisna olup aktif santral sinir sistemi tutulumunu gösterebilir. HSV ensefaliti, ateş, baş ağrısı, konfüzyon ve nöbetlerle karakterize olup MRG’da tipik olarak asimetrik bilateral temporal lob tutulumuyla tanınır ve PZR ile kesin tanı konur. Arbovirüs ensefalitlerinde, özellikle Doğu at ensefaliti ve Batı Nil virüsü, MRG’da fokal lezyonlar görülebilir ve serolojik testlerle tanı doğrulanır. Rabies gibi nadir viral ensefalitler, nörolojik bulgularla hızla ilerleyen fatal seyir gösterebilir ve beyin biyopsisinde Negri cisimciklerinin saptanması tanısaldır. Tropikal bölgelerde seyahat öyküsü olan hastalarda Japon B ensefaliti, dengue veya Ebola gibi enfeksiyonlar düşünülmelidir (86).

2.4.3. Tedavi

Enterovirüs veya arbovirüs enfeksiyonları için spesifik bir ilaç veya serolojik tedavi bulunmamaktadır. Enteroviral menenjitte antiviral tedaviye ihtiyaç duyulmadan hastalar genellikle 7-10 gün içinde iyileşir. HSV veya VZV menenjiti olan hastalar için intravenöz asiklovir kullanımı endikedir. Ensefalit veya beyin parankimal tutulumu şüphesi olan ve radyolojik incelemelerle beyin apsesi veya subdural ampiyem gibi

diğer patolojiler ekarte edilen hastalarda, HSV ensefaliti için uygun dozda ampirik intravenöz asiklovir tedavisine başlanmalıdır. Asiklovir ile ilgili komplikasyonlar nadirdir ve başarılı bir tedavi için erken tanı büyük önem taşımaktadır. HSV ensefaliti tanısı için beyin biyopsisi gerekli değildir. Antiviral tedavi öncesinde HSV ensefaliti %70 oranında ölümcül olup hayatta kalanların %20-25'inde ciddi sekeller görülmektedir. Standart asiklovir dozu 10 mg/kg IV olarak her 8 saatte bir, 14-21 gün süreyle uygulanır (87).

2.5. Beyin Apsesi

2.5.1. Epidemiyoloji

Beyin apsesi (BA), beyin parankiminde lokalize süpüratif enfeksiyon olarak tanımlanır. Genel popülasyonda görülme sıklığı yılda 1,3–100.000 kişi olarak tahmin edilmektedir ve bu oran 5-9 yaş arası çocuklarda ve 60 yaş üzerindeki bireylerde daha yüksektir. Epidemiyolojik veriler, erkeklerde daha sık görüldüğünü (yaklaşık 2:1 ile 3:1 oranında) ortaya koymaktadır. Beyin apselerinin etiyolojisi ve ilişkili hastalıkların dağılımı yıllar içinde değişmeden kalırken, AIDS pandemisi nedeniyle Toksoplazmoz kaynaklı BA'lerinde belirgin bir artış gözlenmiştir (88).

BA'nın en sık görülen predispozan faktörleri arasında orta kulak, paranazal sinüsler, mastoid hücreler ve diş enfeksiyonları yer alır. Enfeksiyonun beyne yayılımı, kraniyal venöz drenaj sistemine ulaşan valvsiz emisar venler aracılığıyla veya venöz sistemde retrograd yayılım ile gerçekleşebilir. Alternatif olarak, osteit veya osteomyelit nedeniyle doğrudan yayılım da mümkündür; özellikle kronik otitis media, en sık temporal lob veya serebellumda apse oluşumuna neden olur. Bunun dışında, beyin parankimine metastatik yayılım, enfekte serebral arterler aracılığıyla gerçekleşebilir. BA'nın yaklaşık %20'si komşu bir odaktan, %25'i uzak bir enfeksiyon odağından (örn. pyojenik akciğer apsesi, bronşektazi) hematolojik yayılım ile, %25'i ise travma sonrası gelişmektedir (89). BA'nın bakteriyel etiyolojisi büyük ölçüde apsenin lokalizasyonuna ve predispozan faktörlere bağlıdır. En sık izole edilen bakteri *Streptococcus spp.*'dir. *S. aureus*, genellikle travma, endokardit veya nöroşirürjikal girişimlerle ilişkili olup vakaların %25'inden sorumludur. Paranazal sinüs ve kronik

otitis media kaynaklı apselerde *Haemophilus* spp., *Bacteroides* spp. ve *P.s aeruginosa* rol oynayabilir. İntra-abdominal kaynaklı apselerde Enterobacteriaceae, enterokoklar ve anaeroblar, üriner sistem kaynaklı apselerde ise *Pseudomonas* spp. ve Enterobacteriaceae sorumludur. Anaerob bakteriler, özellikle Actinomyces, pulmoner apsedan yayılım gösterebilir. Postoperatif apseler genellikle *S. aureus*, *S. epidermidis* ve Enterobacteriaceae ile ilişkilidir (90,91). Nocardia türleri, özellikle immünsuprese hastalarda önemli bir BA etkenidir. *Mycobacterium tuberculosis*, özellikle gelişmekte olan ülkelerde beyin apsesine neden olabilir. Mantarlar ve mayalar, beyin apselerinin önemli nedenlerindendir. *Candida albicans*, yaygın kandidiyazis varlığında mikroapseler oluşturabilir. *Aspergillus* spp., genellikle immünsuprese hastalarda ve özellikle transplant hastalarında beyin apsesine neden olur (1). Protozoa ve helmintler, nadir (%1'den az) ancak sıklıkla fatal seyirli BA etkenleridir. *Toxoplasma gondii*, ABD'de en sık görülen protozoal BA etkenidir ve neredeyse tamamen HIV ile ilişkilidir.

2.5.2. Klinik Bulgular ve Tanı

BA genellikle baş ağrısı, focal nörolojik defisitler ve ateş ile ortaya çıkan intrakraniyal bir kitle lezyonudur. Ancak klasik triad her hastada görülmez ve ense sertliği genellikle belirgin değildir. Nöbetler, mental durum değişiklikleri ve bilinç bozuklukları sık rastlanan semptomlardır. Klinik tablo apsenin beyin hangi bölgesinde olduğuna göre değişir; serebellar apselerde ataksi, frontal lob apselerinde afazi ve hemiparezi, oksipital apselerde homonim hemianopi görülebilir (92). BA tanısında en duyarlı görüntüleme yöntemi MRG olup, lezyonun boyutu, evresi ve çevresindeki ödemin değerlendirilmesine olanak tanır. Difüzyon ağırlıklı MRG ve manyetik rezonans spektroskopisi tanısal doğruluğu artırır. Tanıda genellikle halka şeklinde kontrast tutan lezyonlar görülür. Kan tetkikleri genellikle tanıda yardımcı olmaz ve LP, herniasyon riski nedeniyle dikkatle değerlendirilmelidir. Kesin tanı için kültür ve biyopsi gerekli olup, etken mikroorganizmanın belirlenmesi ve malignite gibi alternatif tanıların dışlanması açısından önemlidir (93,94).

2.5.3. Tedavi

BA tedavisi, medikal ve cerrahi yaklaşımların birlikte uygulanmasını gerektirir. Stereotaktik kılavuzluğunda yapılan iğne aspirasyonu hem apse drenajı sağlar hem de gram boyama, kültür ve histolojik inceleme için örnek elde edilmesine olanak tanır. Antimikrobiyal tedaviye yanıtın yetersiz olduğu veya dirençli mikroorganizmaların izole edildiği olgularda açık kraniyotomi düşünülebilir. Birden fazla apsesi olan ve cerrahi drenaj için uygun olmayan hastalar veya apse boyutu küçük ve nörolojik durumu stabil olan hastalar yalnızca antimikrobiyal tedavi ile yönetilebilir. ESCMID'in BA tedavisinde ampirik antimikrobiyal önerileri Tablo 5 'da verilmiştir (95).

Tablo 5: BA ampirik antimikrobiyal tedavisi için öneriler

	Standart	Alternatif
Toplumdan Edinilmiş	3. kuşak sefalosporin* ve Metronidazol	Meropenem
Şiddetli Immünyetmezlik	3. kuşak sefalosporin*, Metronidazol ve TMP/SMX ve vorikanazol	Meropenem TMP/SMX ve vorikanazol
Nörocerrahi Sonrası	Meropenem ve Vankomisin ya da Linezolid	Sefepim ve Linezolid veya Seftazidim ve Linezolid

TMP-SMX, trimetoprim-sülfametoksazol.*Psödomonal BA riskinin arttığı durumlarda (örn. kronik süpuratif otitis media) seftazidim düşünülmelidir.

2.6. Kronik Menenjitler

2.6.1. Klinik Bulgular ve Tanı

Kronik menenjit (KM), SSS enfeksiyonunun sinsi seyirli bir formu olup, semptomların en az dört haftadır devam etmesi ve BOS'ta kronik inflamasyon bulgularının saptanması ile tanımlanır. Klinik tablo çoğu zaman subakut başlar; semptomlar haftalar ila aylar boyunca dalgalı bir şekilde seyredebilir (96). En erken belirtiler arasında baş ağrısı, bulantı, hafıza ve anlama yetisinde azalma yer alır. Hidrosefali gelişen olgularda demans benzeri belirtiler ön plana çıkabilir ve bu değişiklikler genellikle hasta yakınları tarafından fark edilir. Hastalık ilerledikçe görme azalması, çift görme, kraniyal sinir felçleri (özellikle n. abducens), ataksi, kusma ve konfüzyon gibi belirtiler gelişebilir. Ateş sık görülmeyebilir ve fizik muayene genellikle nörolojik muayeneye göre daha az belirgindir. Nörolojik muayenede yakın ve uzak bellek kaybı, apati, papilödem, altıncı sinir felci ve duyma kaybı sık görülürken; ileri olgularda beyin sapı basısı bulguları (örn. üst motor nöron belirtileri, aşırı refleksler, klonus, Babinski belirtisi, Cheyne-Stokes solunumu) saptanabilir. Bu semptomlar simetrik olup parkinsonizm bulgularını taklit edebilir. Deri döküntüleri veya lezyonları, özellikle sarkoidoz, kriptokokkoz, koksidiyoidomikoz gibi etkenlerde tanı için biyopsi yönünden değerli olabilir (97). KM tanısında klinik öykü ve fizik muayene kadar epidemiyolojik bilgiler de önemlidir. Özellikle endemik bölgelerle temas öyküsü (örneğin koksidiyoidomikoz için ABD güneybatısı, histoplazmoz için Ohio ve Mississippi vadileri, nörosistiserkoz için Latin Amerika), immünsüpresyon varlığı (örneğin AIDS, kortikosteroid tedavisi), geçirilmiş tüberküloz teması veya cinsel yolla bulaşan enfeksiyon risk faktörleri tanıya yardımcıdır (98). MRG, kronik menenjitli hastalarda tercih edilen yöntemdir. MRG'de intrakraniyal kitleler, leptomeningeal tutulum (paki veya leptomeninjit), hidrosefali, baziler meninkslerde kalınlaşma, ventriküler genişleme, optik sinir kılıfında genişleme ve meninksler boyunca kontrast tutulumu izlenebilir. Özellikle genç hastalarda, kortikal sulkusların silinmesi intrakraniyal basınç artışı lehine değerlidir. Tüberküloz, kriptokok veya histoplazma enfeksiyonlarında parankimal granülomlar görülebilirken, blastomikoz veya nokardiyozisli olgularda sıklıkla eşlik eden beyin apseleri izlenir (99).

2.6.2. Laboratuvar Bulguları

KM şüphesinde BOS incelemesi tanıda temel rol oynar. BOS'ta glukoz, protein, hücre sayısı ve diferansiyel değerlendirme tüm hastalarda yapılmalıdır. Glukoz düzeyinin <40 mg/dL olması, özellikle fungal veya mikobakteriyel menenjit açısından anlamlıdır ve nörosifiliz, Lyme hastalığı veya nonenfeksiyöz nedenlerde nadiren gözlenir. Derin hipoglikorahasi ile birlikte neredeyse normal protein ve hücre sayısı görülmesi, özellikle *karsinomatoz menenjit* olasılığını düşündürmelidir. Kronik enfeksiyöz menenjitlerde tipik olarak lenfosit baskın pleyositoz görülse de, nötrofil baskınlığı da nadir değildir. BOS kültüründe mantar veya *Mycobacterium tuberculosis* saptanabilmesi için en az 3–5 mL örnek alınmalı ve kültürün tamamı kullanılmalıdır (97). Serolojik testler, tanıda özellikle endemik enfeksiyonlar açısından yardımcıdır. Coccidioidomycosis, bruselloz, Lyme hastalığı ve sifiliz için serum testleri kullanılabilir. Klinik olarak nörosifiliz düşünülen ancak VDRL veya RPR negatif olan olgularda treponemal testler istenmelidir. Pozitif sonuçlar farklı bir treponemal testle doğrulanmalıdır. Kriptokok ve Histoplasma antijen testleri hem serum hem de idrar örneklerinden çalışılabilir (97) Brucella menenjiti, sistemik brusellozun nadir fakat önemli bir santral sinir sistemi komplikasyonudur. Hastalık özellikle pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketiminin yaygın olduğu bölgelerde ve gelişmekte olan ülkelerde halen sık görülmektedir. Brucella menenjiti genellikle subakut ya da kronik seyirli olabilir ve nadiren BOS kültürlerinde etken izole edilir. Bu nedenle tanı çoğunlukla klinik şüphe, endemik bölge ya da hayvan teması öyküsü ve serumda Brucella aglütinasyon testlerinin pozitifliği ile konur. Aglütinasyon dışındaki serolojik yöntemlerin tanıda kullanımı önerilmemektedir. KM olgularında, özellikle BOS kültürü negatif olan hastalarda, epidemiyolojik risk faktörlerinin varlığında brusellozun ayırıcı tanıda düşünülmesi önemlidir. Candida menenjiti, genellikle dissemine kandidiyazisli hastalarda çok sayıda küçük BA şeklinde görülmekle birlikte, izole kronik menenjite neden olabilir. Bu enfeksiyon daha çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda, immünsüprese bireylerde veya nöroşirürji sonrası dönemde ortaya çıkar (100). Klinik tanı çoğunlukla geç konur çünkü bu hastalarda nörolojik değerlendirme zordur ve ateş sıklıkla yoktur; tanı anında hidrosefali gelişmiş olabilir. BOS'ta belirgin anormallikler saptanır ancak kültürde organizma sayısı az olduğundan

kontaminasyonla karışabilir. Hematolojik malignitesi olan hastalarda, menenjit dissemine kandidiyazisin bir parçası olarak gelişebilir ve çoğu kez antifungal tedavi sonrası diğer bulgular gerileyince fark edilir (97). Kriptokok menenjiti, immunsupresif hastalarda daha sık izlenmekle birlikte, bağışıklığı sağlam bireylerde daha sinsi seyreder. BOS'ta derin hipoglikorahasi, yüksek protein ve hücre sayısı ile birlikte antijen testi genellikle pozitifdir (101). Nörosifiliz, VDRL pozitifliği ile tanı alır, ancak testin duyarlılığı düşüktür. BOS'ta protein ve hücre sayısı artmışken glukoz düzeyi genellikle normaldir. Serum VDRL veya RPR negatifse, treponemal antikor testleri ile değerlendirme yapılmalıdır. Klinik olarak meningeal, vasküler ya da parankimal tutulum tabloları farklı dönemlerde ortaya çıkabilir (102). Tüberküloz menenjiti (TBM), en sık görülen kronik menenjit nedenlerinden biridir ve tanısı çoğu zaman güçtür. TBM, klinik bulgulara göre üç evrede sınıflandırılır. Evre I, hastanın bilinç durumunun normal olduğu, sadece baş ağrısı ve meningeal irritasyon gibi hafif semptomların bulunduğu dönemi tanımlar; bu evrede fokal nörolojik bulgu bulunmaz. Evre II'de bilinç düzeyinde azalma (GKS 11–14), kraniyal sinir tutulumu, hemiparezi gibi fokal nörolojik bulgular ve nöbetler görülebilir. Evre III ise koma (GKS ≤ 10), ciddi motor defisitler, postür değişiklikleri (decortike veya deserebre) ve yaşamı tehdit eden beyin sapı belirtilerinin izlendiği ağır tablodur (103). BOS'ta düşük glukoz, artmış protein ve orta derecede lenfosit baskın pleyositoz görülür. Kültür pozitifliği düşük olup, sonuçların çıkması 2 haftayı bulabilir. Xpert MTB/RIF Ultra gibi moleküler testler, özellikle HIV pozitif hastalarda duyarlılığı artırmakta, ancak halen standart tanı yöntemi olarak kabul edilmemektedir (104).

2.6.3. Tedavi

KM hastalarında ampirik tedavi kararı, kapsamlı klinik değerlendirme sonucunda belirlenmeli ve öncelikle fizik muayene bulguları, ayrıntılı anamnez, mikrobiyolojik veriler ve radyolojik incelemelerle elde edilen ipuçları doğrultusunda en olası etiyolojik etkene yönelik planlanmalıdır (97). Özellikle immünsüpresif bireylerde, endemik bölge öyküsü olanlarda veya sistemik enfeksiyon bulguları bulunan hastalarda, özgül etkenlere karşı yüksek klinik şüphe oluştuğunda, tanısal süreç tamamlanmadan tedaviye başlanması gerekebilir. Örneğin; HIV ile yaşayan bir hastada subakut gelişen baş ağrısı, BOS'ta belirgin hipoglikorahasi ve yüksek protein

düzeyi varsa kriptokok menenjit; tüberküloz temas öyküsü olan bir bireyde baziler meninks tutulumu ve BOS'ta lenfosit baskın pleositoz saptanıyorsa TBM öncelikle düşünülmelidir (99). Bu nedenle ampirik tedavi, yalnızca semptomların süresi veya BOS bulgularına değil, hastanın immün durumu, coğrafi ve epidemiyolojik riski, radyolojik görünüm ve diğer sistemik bulgularla birlikte yapılan bütüncül klinik değerlendirmeye dayanarak, hedefe yönelik şekilde şekillendirilmelidir.

Brucella menenjitı tedavisinde, seftriakson, doksisisiklin ve rifampin kombinasyonu en etkili rejimlerden biridir. Bu yaklaşım, nüks ve tedavi başarısızlığı riskini azaltırken, daha kısa tedavi süresi ve düşük nörolojik komplikasyon oranları ile başarılı bulunmuştur. Tedavi süresi, klinik yanıt ve BOS parametrelerinin normalleşmesine göre belirlenmelidir (105). Candida menenjitinde tedavi Lipozomal amfoterisin B (LAMB) tek başına veya 5-flusitozin (5-FC) ile kombine şekilde önerilen tedavi seçeneğidir (106). Nörosifiliz tedavisinde ise tercih edilen rejim intravenöz kristalize penisilin G'dir ve genellikle 10–14 gün uygulanır; alternatif olarak seftriakson da kullanılabilir (102).

TBM'nde tanıdaki gecikme, kalıcı nörolojik hasar ve mortalite ile güçlü şekilde ilişkilidir. Bu nedenle, özellikle yüksek ateş ve bilinç düzeyinde hızlı bozulma gösteren hastalarda, TBM olasılığına karşı ampirik tedavi başlanması önerilmektedir. Ampirik tedavi genellikle dört ilaçlı standart rejimle (izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol) uygulanır. Tüberkülozun endemik olduğu bölgelerden gelen bireyler ile ev içi temas öyküsü olanlar yüksek risk grubunu oluşturur. Tedavi öncesinde, mümkünse birkaç mililitre BOS örneği mikobakteri kültürü için alınmalı, santrifüjle çöktürülmüş sediment asit-fast boyama ile incelenmelidir. Akciğer lezyonu bulunan hastalarda balgam örneklerinden de kültür ve boyama yapılması önerilir. BOS'ta nükleik asit amplifikasyon testleri (örneğin Xpert MTB/RIF) de tanısal katkı sağlayabilir. Tedavi süresince haftalık tekrar edilen LP'de BOS glukoz düzeyinde iyileşme genellikle 2–3. haftada beklenir; protein düzeyi ve hücre sayısındaki değişim daha yavaş ve değişkendir. TBM tedavi süresi 9-12 aydır. Kortikosteroidlerin ampirik tedavi sırasında rutin kullanımı önerilmemektedir; çünkü nonspesifik olarak ateşi düşürüp BOS inflamatuvar yanıtını baskılayarak tedavi yanıtının değerlendirilmesini zorlaştırabilir (97).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

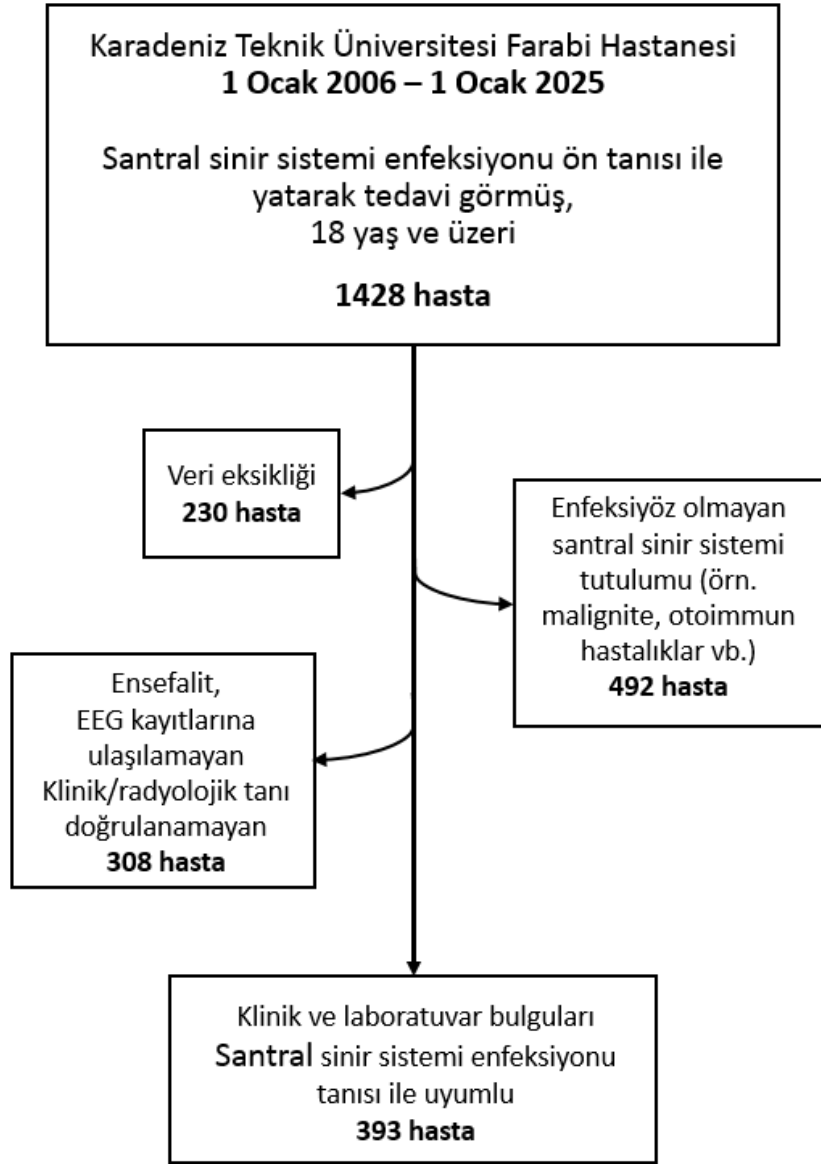
Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan (19/03/2025 tarihinde 24237859-191 sayılı karar ile) onay alınarak retrospektif olarak yapılmıştır. 1 Ocak 2006 ile 1 Ocak 2025 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Farabi Hastanesinde klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile SSS enfeksiyonu tanısıyla izlenen hastalar hastane elektronik kayıt sisteminden ve arşiv kayıtlarında retrospektif olarak incelendi.

3.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

SSS enfeksiyonu tanısı ile yatarak tedavi görmüş, 18 yaş ve üzeri 1428 hastanın verileri incelendi. Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları SSS enfeksiyonu tanısı ile uyumlu olan 393 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 1).

3.2. Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

18 yaş altı olan olgular dışlandı. Ensefalit tanısı olan 308 hasta, veri eksikliği (EEG kayıtlarına retrospektif ulaşılamaması, hastaların klinik ve radyolojik olarak tanısının doğrulanamaması) nedeni ile dışlandı. Elektronik sistem ve arşiv kayıtlarından tanısını doğrulayacak verilere ulaşılamayan 230 hasta dışlandı. SSS enfeksiyonu, ICD koduna sahip olan ancak antimikrobiyal ajan kullanımı olmayan ve takibinde diğer nörolojik hastalık tanısı alan 492 hasta çalışma dışı bırakıldı (Şekil 1).



Şekil 1: Hastaların dahil edilme ve hariç tutulma şeması

3.3. Çalışma Protokolü

Olgularda demografik özelliklerden yaş ve cinsiyet kaydedildi. Eşlik eden hastalıklar; hipertansiyon (HT), DM, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik böbrek hastalığı (KBH), kronik karaciğer hastalığı(KKH), solid organ malignitesi, hematolojik malignite, organ nakli öyküsü, romatolojik/otoimmün hastalık, HIV enfeksiyonu, ve diğer hastalıklar olarak gruplandırıldı. Komorbidite durumlarına göre Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ) hesaplandı.

Risk faktörleri olarak, daha önce menenjit geçirme öyküsü, şant varlığı, kulak burun boğaz veya nöroşirurji tarafından opere edilme öyküsü, opere edildi ise endikasyonu, kafa travması öyküsü, rinore ve/veya otore varlığı, sinüzit öyküsü, kulak enfeksiyonu ve/veya diş enfeksiyonu geçirme öyküsü kaydedildi.

Hastaların hikayesinde; ateş ve/veya üşüme titreme, halsizlik ve/veya iştahsızlık, bulantı ve/veya kusma, bilinç değişikliği, nöbet geçirme öyküsü, fokal nörolojik defisit, baş ağrısı, gece terlemesi, kilo kaybı, operasyon bölgesinde akıntı, gribal semptomlar ve bu yakınmaların süresi kaydedildi. Bu çalışmada fokal nörolojik defisit, santral sinir sistemi enfeksiyonlarına bağlı olarak gelişen ve vücudun belirli bir bölgesinde motor, duyu veya kraniyal sinir fonksiyonlarında ortaya çıkan lokalize nörolojik bozukluklar olarak tanımlanmıştır. Klinik değerlendirmede hemiparezi, hemipleji, fasiyal paralizi, afazi, hemianopsi, göz hareketlerinde kısıtlılık veya fokal nöbet gibi bulgular fokal defisit olarak kabul edilmiştir

Hastaların başvuru anındaki fizik muayene bulgularından; bilinç durumu, GKS, ateş, kan basıncı, nabız, solunum sayısı, ense sertliği, Kernig ve/veya Brudzinski bulgusu varlığı, nörolojik muayene bulguları kaydedildi. Normal bilinç durumu çoğu insanın uykuda değilken faaliyet gösterdiği uyanıklık, farkındalık durumunu ya da kişinin kolayca uyandırılabilceği normal uykunun bilinen aşamalarından birini içerir. Bilinçte bozulma ise bilinç bulanıklığı, konfüzyon, letarji, koma ve stuporu içerir (107). Ateş 37,8 °C ve üzeri vücut ısısı ateş var olarak kaydedildi. Kalp atım hızı <40 ise bradikardik, kalp atım hızı >100/dk ise taşikardik kabul edildi. Solunum sayısı

18/dk ve üstü solunum sayısı takipne olarak değerlendirildi. Sistolik kan basıncının 140 mm/ Hg diastolik kan basıncının 90 mm/Hg dan yüksek olması HT, sistolik kan basıncının 90 mm/ Hg diastolik kan basıncının 60 mm/Hg dan düşük olması hipotansiyon olarak kaydedildi (108).

Hastaların LP bulguları; BOS protein (mg/dL) ve glukoz (mg/dL), boyasız direkt mikroskopik inceleme (THOMA lamı) lökosit (/mm³), Gram boyama olarak kaydedildi. Çalışmada silme lökosit varlığı, BOS örneklerinde 1 mm³'te 500 ve üzeri lökosit saptanması olarak kabul edildi (109). BOS'dan Wrigt boyası hücre tipi tayini kaydedildi.

Tanı amacıyla hastalardan alınan BOS, apse drenaj materyali ve/veya kan örnekleri, mikrobiyoloji laboratuvarında kültür yöntemleri, moleküler teknikler veya serolojik testler ile değerlendirilmiştir. BOS numunesi 1 mL fazla ise kültür ve gram boyama için 1500g de 5-10 dk santrifüjün ardından bakteri kültürü için kanlı agar, çikolata agar (ortam %5-10 CO₂) Macconkey besiyerine ekimi gerçekleştirilmiştir. Koyun kanlı agar ve çikolata agar da inkübasyon süresi 72 saat 35-37°C' de inkübe edilmiştir. Etkenin gram negatif bakteri olduğu düşünülüyor ise Eozin metilen blue (EMB) agarda 72 saat 35-37°C' de inkübe edilmiştir. Etkenin mikobakteri olduğu düşünülüyorsa Löwenstein- Jansen sıvı besiyerine 26-30°C' 6 hafta inkübe edilmiştir. Mantarın etken olduğu düşünülüyorsa Sabouraud- dekstroz agar ya da beyin-kalp infüzyon agar kullanılmış ve 35-37°C'de 3-4 hafta inkübe edilmiştir.

İzole edilen mikroorganizmaların tanımlanması 2006-2013 yılları arasında BD Phoenix™ (Becton Dickinson, ABD) sistemi kullanılarak, 2013-2025 yılları arasında Bruker marka MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization- Time of Flight Mass Spectrometry) yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Üreyen bakterilerin antibiyotik duyarlılık testleri BD Phoenix™ otomatize sistemi ve bu sisteme ait antibiyogram kartları (Phoenix NMIC/ID) kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar EUCAST kılavuzlarına göre yorumlanmıştır. Ayrıca, uygun hastalarda BOS örneklerinden menenjit paneli (QIAstat-Dx Analyzer/ QIAGEN QIAstat-Dx ME) çalışılmıştır. Bu panel kapsamında *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*,

Streptococcus agalactiae, *Streptococcus pneumoniae*, Cytomegalovirus, Enterovirus, Herpes simplex virus tip 1, Herpes simplex virus tip 2, Human herpes virus 6, Human parechovirus, Varicella zoster virus, *Cryptococcus neoformans/gattii* ve *Streptococcus pyogenes* bakılmaktadır.

Başvuru anındaki serum laboratuvar parametrelerinden; lökosit (WBC) (4.0–10.0 $10^3/\mu\text{L}$), lenfosit ($1.2 - 3.6 \cdot 10^3/\mu\text{L}$), nötrofil ($1.91 - 7.08 \cdot 10^3/\mu\text{L}$), CRP (0–5 mg/L), PCT ($<0.05 \mu\text{g/L}$), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ($<15 \text{ mm/saat}$ (erkek), $<20 \text{ mm/saat}$ (kadın)), ve taburculuk ya da ölüm anındaki laboratuvar parametrelerinden WBC ve CRP kaydedildi. Hastaların radyolojik görüntüleme (BT ve kranial MRG) bulguları kaydedildi.

Hastaların tanıları akut bakteriyel menenjit (ABM), sağlık hizmeti ilişkili menenjit (SHİM), beyin apsesi (BA) ve kronik menenjit (KM) olarak sınıflandırılmıştır.

ABM; klinik, laboratuvar, mikrobiyolojik ve/veya radyolojik bulgular temel alındı. Klinik olarak ateş, baş ağrısı, ense sertliği, bilinç değişikliği, fokal nörolojik bulgular ve konvülsiyon gibi semptomlar tanıda dikkate alındı. BOS incelemesinde, hücre sayısının $>100 \text{ hücre/mm}^3$, protein düzeyinin $>50 \text{ mg/dL}$ ve BOS/serum glukoz oranının $<0,4$ olması kriter olarak alındı. Mikrobiyolojik olarak, BOS Gram boyamasında bakteri tespit edilmesi ve kültüründe bakteri üremesi, BOS menenjit panelinde pozitif sonuç veya eş zamanlı alınan kan kültüründe etken izolasyonu tanı kriteri olarak kabul edildi (1).

SHİM, hastaneye yatış sürecinde veya invaziv nörolojik girişimleri takiben gelişen SSS enfeksiyonu olarak tanımlandı. Tanı, CDC tarafından 2015 yılında yayınlanan kriterler esas alınarak konuldu (2). Bu kriterlere göre tanı, aşağıdaki durumlardan en az birinin varlığı ile doğrulanmıştır: BOS kültüründe patojen üremesinin saptanması veya bir yaşımdan büyük hastalarda, başka bir neden ile açıklanamayan $\geq 38^\circ\text{C}$ ateş, baş ağrısı, meningeal irritasyon bulguları ya da kranial sinir tutulumu gibi en az iki klinik semptomun bulunması ve bunlara eşlik eden en az bir laboratuvar bulgusunun (BOS'ta lökositoz, protein yüksekliği ve glukoz

düşüklüğü; BOS Gram boyamasında mikroorganizma izlenmesi; kan kültüründe üreme; ya da BOS, kan veya idrarda pozitif kültür dışı tanısal test) tespit edilmesi. Şant enfeksiyonu, klinik bulguların yanı sıra BOS analizinde pürülan yanıtın (lökositöz, yüksek protein, düşük glukoz) varlığı veya mikrobiyolojik olarak BOS, şant sıvısı veya drenaj materyalinde patojen üremesiyle tanımlandı. Değerlendirilen şant enfeksiyonları ise enfeksiyonun yerleşim yerine göre iki gruba ayrılmıştır. Proksimal şant enfeksiyonları, ventriküler sistemdeki proksimal kateter ucunun enfekte olmasıyla oluşmakta ve hastalarda baş ağrısı, bulantı, letarji, bilinç değişikliği gibi intrakraniyal basınç artışına bağlı semptomlarla birlikte şant disfonksiyonu bulguları izlenmektedir. Distal şant enfeksiyonları ise şantın sonlandığı anatomik bölgeye özgü klinik tablo ile seyretmektedir. Şant enfeksiyonuna bağlı menenjit tanısı konulan olgular, sağlık bakım ilişkili menenjit başlığı altında değerlendirilmiştir.

BA tanısı, klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik veriler doğrultusunda konuldu. Klinik olarak ateş, baş ağrısı, nöbet, fokal nörolojik defisitler ve bilinç değişikliği gibi semptomların varlığı değerlendirildi. Tanıda MRG ve/veya BT kullanılmış; çevresel halka şeklinde kontrastlanan lezyonlar ve buna eşlik eden çevresel ödem gibi tipik radyolojik bulgular tanı açısından belirleyici kabul edildi. Mikrobiyolojik doğrulama ise apsenin cerrahi drenajı ile elde edilen materyalden yapılan kültürlerde etken mikroorganizmanın izole edilmesi ile sağlandı (110). Serebral toksoplazmoz olguları radyolojik görüntülemelerde apse ile seyrettiği için bu grupta ele alındı. Serebral toksoplazmoz tanısında tipik beyin lezyonlarıyla uyumlu görüntüleme bulguları, serum ya da BOS'ta *Toxoplasma gondii*'ye karşı IgG/IgM antikorlarının varlığı veya patolojik değerlendirmede Toxoplasma takizoitleri ya da bradizoitlerinin tespit edilmesi ile tanı konuldu. BA olgularında etken saptanamayan durumda, karakteristik klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak ampirik tedavi başlanan ve bu doğrultuda takip edilen hastalar da analiz kapsamına alındı.

KM, semptomların dört haftadan uzun sürdüğü, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile meningeal inflamasyonun devam ettiğinin gösterildiği olgular üzerinden tanımlandı. KM tanısı alan hastalarda etiyolojik neden olarak spesifik ajanlara bağlı enfeksiyonlar esas alındı. Bu kapsamda; nörobruselloz tanısı, klinik tabloya ek olarak BOS'ta lenfosit baskın lökositöz, yüksek protein ve düşük

glukoz düzeyleri ile birlikte serolojik testlerle (Rose Bengal, Wright, Coombs-Wright) ya da BOS kültüründe *Brucella* spp. izole edilmesi ile konuldu. Mantar menenjit, başta *Candida* spp. olmak üzere, BOS veya cerrahi materyal kültüründe mantar izole edilmesi ya da galaktomannan, beta-D-glukan gibi antijen testlerinin pozitifliği ile değerlendirildi. Kriptokokal menenjit, BOS mürekkep preparatında kapsüllü maya görülmesi, kriptokokal antijen pozitifliği veya kültürde *Cryptococcus neoformans* izole edilmesi ile tanımlandı. Nörosifiliz tanısı pozitif serum VDRL/TPHA testlerinin yanı sıra BOS'ta reaktif VDRL varlığı ve klinik uyumla birlikte konuldu. Tüberküloz menenjit tanısı, hastaların BOS ve klinik-radyolojik bulguları temel alınarak konuldu. Tanı, öncelikle BOS örneklerinde aside dirençli basil (ARB) gösterilmesi, *Mycobacterium tuberculosis* DNA'sının polimeraz zincir reaksiyonu (TBC-PZR) yöntemiyle saptanması veya kültürde *M. tuberculosis* üremesinin gösterilmesiyle mikrobiyolojik olarak doğrulanan olguları kapsamaktadır. Mikrobiyolojik tanı konulamayan hastalarda ise, BOS'ta lenfomononükleer hücre baskınlığı, hipoglikorahi, artmış protein düzeyi gibi tüberküloz menenjite özgü laboratuvar bulgularının yanı sıra, beyin MRG'da bazal meningeal tutulum, hidrosefali, infarkt gibi tipik radyolojik bulguların eşlik etmesi tanısal kabul edildi. Bu etkenlere bağlı gelişen olgular, kronik menenjit başlığı altında değerlendirildi ve analizlerde bu şekilde sınıflandırıldı.

Ampirik antimikrobiyal tedavi ajanları kaydedildi. Ampirik antimikrobiyal tedavinin kılavuzlara uygun olup olmadığı değerlendirildi. ABM için Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID -2004) (59), SHİM için IDSA 2017 (2), BA için ESCMID 2024 (95) kılavuzları esas alınmıştır. Kılavuzların tarihlerinden önce tanı alan hastaların değerlendirilmesinde tanı tarihinde yayınlanmış güncel Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases kitabının önerileri esas alınmıştır. Ampirik tedavide antimikrobiyal tedavinin izole edilen mikroorganizmaya etkinliği, tedavi değişimi, tedavi değişim gerekçesi ve tedavi süresi kaydedildi. Ampirik başlanan tedavi, izole edilen mikroorganizmaya etkili olması ve klinik ile laboratuvar parametrelerinde iyileşme sağlanması durumunda 'etkin tedavi' olarak tanımlandı. Mikroorganizma izole edilemeyen olgularda ise yalnızca klinik ve laboratuvar bulgularındaki düzelme esas alınarak tedavi etkin kabul edildi.

Hastaların tedavi sonuçları sağ kalım, ölüm, sekel olarak kaydedildi. Sekel, SSS enfeksiyonunun tedavisini takiben hastanın taburcu edildiği gün ve sonrasında en az üç ay süreyle devam eden SSS enfeksiyonu sonucunda oluşmuş durumlar olarak tanımlandı. Başta nörolojik sekeller olmak üzere (işitme kaybı, afazi, motor kabiliyetlerde disfonksiyon ve immobilité) tüm sistemleri etkileyen sekeller kaydedildi.

3.4. İstatistiksel analiz

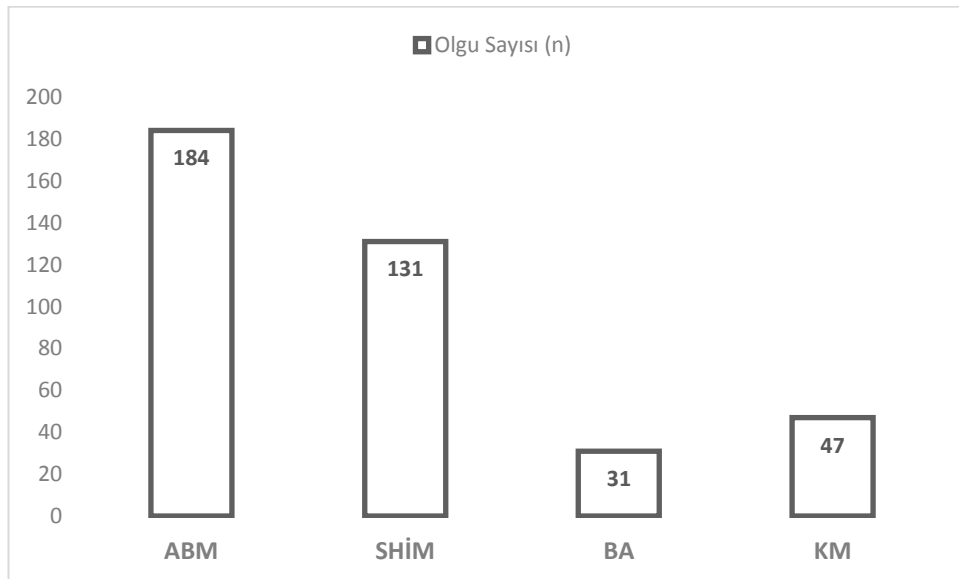
İstatistiksel analizler KTÜ lisanslı IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 23.0 sürüm 8.5.0.0021 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (%); ölçümsel değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum olarak verildi. Normal dağılımı test etmek için Kolmogorov-Smirnov testlerinden yararlanıldı. Normal dağılıma uyan ölçümsel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama $\pm$ standart sapma değerleri ile; uymayanların ise ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile sunuldu. Gruplar arasında ölçümsel değişkenler açısından fark olup olmadığını belirlemek için normal dağılıma uyan ölçümsel değişkenler ANOVA ile; uymayanlar ise Kruskal Wallis Varyans Analizi ile karşılaştırıldı. İki farklı zamanda tekrarlayan ölçümlerin varyans analizinde normal dağılıma uymayan verilerde Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel açıdan fark tespit edilen durumlarda, farkın hangi gruplardan kaynaklandığını belirleyebilmek için ileri Post hoc analizi yapıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Chi-square kullanılmıştır. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda, normal dağılıma uyan ölçümsel değişkenler için t testi; uymayanlar içinse Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler, Komorbidite Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 393 hastanın yaşları 18 ile 94 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 52.4 ± 18.5 idi. Hastaların 230'u erkek (%58.5), 163'ü kadın (%41.5)'di. Hastaların eşlik eden hastalıklarına bakıldığında en sık bildirilen komorbidite HT (n=197, %50.1). Bunu sırasıyla DM (n=108, %27.5), KOAH (n=65, %16.5), solid organ malignitesi (n=46, %11.7) ve KKY (n=37, %9.4) izlemekteydi. Daha nadir olarak KBH (n=21, %5.3), romatolojik/otoimmün hastalık (n=11, %2.8), HIV enfeksiyonu (n=11, %2.8), hematolojik malignite (n=9, %2.3), kronik karaciğer hastalığı (KKH) (n=7, %1.8) ve organ nakli öyküsü (n=4, %1) mevcuttu. Hastaların CKİ ortalaması 3.92 ± 3.02 (min: 0, maks: 12)'dir. Hastaların; 184'ü (% 46.8) ABM, 131'i (%33.3) SHİM, 31'i (%7.9) BA ve 47'si (%12) KM tanısı almıştır. KM tanısı alan hastalarda 25 (%53) TBM, 11 (%23.4) nörobruselloz, altı (%12.7) nörosifiliz, dört (%8.5) kriptokokal meningoensefalit ve bir (%2.1) kandidal menenjit saptandı.

Grafik 1: Hastaların tanı gruplarına göre dağılımı



Hastaların yıllara göre dağılımı incelendiğinde; 2006–2010 döneminde 48 hasta; 2011–2015 döneminde 133 hasta; 2016–2020 döneminde 109 hasta, 2021–2024 döneminde 93 hasta bulunmaktadır. Hastaların tanılara göre dağılımı Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6: Yıllara göre hasta sayısı dağılımı

Tanı	2006–2010	2011–2015	2016–2020	2021–2024	p değeri
ABM	34 ^a	64 ^b	41 ^a	40 ^a	0.001
SHİM	9	42	42	37	0.052
BA	0	9	12	10	0.083
KM	5	18	14	6	0.368

**Tabloda aynı harfle olanlar birbiriyle benzerken farklı harfle belirtilen değerler istatistiksel olarak birbirinden farklıdır.

ABM hasta sayılarının dört dönem arasında dağılımı karşılaştırıldığında, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.001$). 2011-2015 yılları arasında ABM tanısı alan hastaların sayısı diğer dönemlere göre anlamlı olarak yüksekti. Diğer tanı gruplarında, dönemlere göre hasta dağılımında anlamlı bir fark bulunmadı. ($p = 0.052$, $p = 0.083$, $p = 0.368$).

Farklı tanı gruplarındaki hastaların yaş dağılımları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.101$). Bu sonuç, yaş ortalamalarının tanı gruplarına göre anlamlı düzeyde değişmediğini göstermektedir. Eşlik eden hastalıklarından DM, tanı grupları arasında anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0.001$). ABM tanısı alan hastalarda DM sıklığı, diğer gruplara göre iki kat daha fazladır ($p = 0.002$, OR= 2,00; %95 GA: 1.28–3.14). BA tanısı alan hastaların %50

(n=16)'sine DM tanısı olduğu izlendi, diğer tanı gruplarına kıyasla DM, BA tanısı alan hastalarda 3.13 kat daha sık izlendi ($p=0.002$, OR= 3.13; %95 GA: 1.49–6.58).

SHİM tanısı alan hastaların 28'inde (%21.4) solid organ malignitesi mevcuttu ve bu oran, diğer tanı gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0.005$). Benzer şekilde, ABM tanısı alan hastaların yedisinde (%3.8) hematolojik malignite öyküsü bulunmakta olup, bu bulgu da gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermekteydi ($p=0.005$). HIV pozitif hastalarda KM gelişme olasılığı, ABM ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$; OR=21.55; %95 GA: 4.48–103.76). Bu bulgu, HIV enfeksiyonunun özellikle KM için güçlü bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Farklı tanı gruplarındaki hastaların CKİ karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.160$) (Tablo 7).

Bazı komorbiditelerin tanı gruplarına göre dağılımları karşılaştırıldığında, gözlem sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel test uygulanamamıştır. Bu durum özellikle nadir görülen değişkenler (örneğin solid organ malignitesi, hematolojik malignite, romatolojik hastalık, HIV) için geçerli olup, gruplar arasında güvenilir bir fark analizi yapılmasına olanak vermemektedir. Bu nedenle bu değişkenlerde p değeri raporlanmamıştır.

Tablo 7: Tanı gruplarına göre demografik özellikler, komorbiditeler predispozan faktörler ve CKİ

	ABM (n=184)	SHİM (n=131)	BA (n=31)	KM (n=47)	p değeri
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Yaş (ort ±SS)	54.5±19.6	50.6±17.5	53.5±13.9	48.2±18.5	0.101
Cinsiyet (Erkek)	105 (57)	73 (55.7)	24 (77.4)	28 (59.6)	*
HT	94 (51)	62 (47.3)	22 (71)	19 (40.4)	0.054
DM	64 (34.8) ^a	21 (16) ^b	16 (51.6) ^a	7 (15) ^b	<0.001
KBH	13 (7.1)	3 (2.3)	5 (16.1)	0	*
KKY	19 (10.3)	10 (7.6)	4 (12.9)	4 (8.5)	*
KOAH	30 (16.3)	25 (19.1)	7 (22.6)	3 (6.4)	0.175
KKH	3 (1.6)	2 (1.5)	1 (3.2)	1 (2.1)	*
Nakil öyküsü	1 (0.5)	0	2 (6.5)	1 (2.1)	*
Solid organ malignitesi	14 (7.6)	28 (21.4)	3 (9.7)	1 (2.1)	*
Hematolojik malignite	7 (3.8)	0	1 (3.2)	1 (2.1)	*
Romatolojik hastalık	9 (4.9)	0	1 (3.2)	1 (2.1)	*
HIV	2 (1.1)	0	0	9 (19.1)	*
CKİ (ort ± ss)	4.2 ± 3.3	3.7 ± 2.6	4.6 ± 3.0	3.3 ± 3.0	0.160

* yeterli veri olmaması nedeni ile istatistik uygulanamadı. **Tabloda aynı harfle olanlar birbiriyle benzerken farklı harfle belirtilen değerler istatistiksel olarak birbirinden farklıdır.

4.2. Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Menenjit risk faktörleri arasında NRŞ operasyon öyküsü en yaygın risk faktörü olarak 118 (%30) hastada saptanmıştır. Bunu sırasıyla şant varlığı (n=56, %14.2), sinüzit (n=47, % 12), kulak enfeksiyonu (n=43, % 11), kafa travması (n=38, %9.7) izlemiştir. Diğer risk faktörleri arasında diş apse veya diş enfeksiyonu varlığı (n=26, % 6.6), rinore (n=23, %6), otore (n=6, %1.5) ve KBB operasyon öyküsü (n=5, %1.3) yer almıştır. NRŞ operasyon öyküsü olan hastaların cerrahi geçirme süresi ortalama 15 gün (min: 1, maks: 120 gün) olarak belirlenmiş; bu gruptaki 118 hastada intrakraniyal kitle eksizyonu veya intrakraniyal kanamaya müdahale (n=76, % 64.4), VP şant revizyonu (n=26, %22), spinal kitle eksizyonu (n=11, %9.3) ve lomber disk hernisi operasyonu (n=5, %4.2) kaydedilmiştir. Ek olarak, hastaların % 4.3'ünün (n=17) daha önce menenjit geçirdiği izlendi. Kulak enfeksiyonu geçirme öyküsü olan hastalarda ABM gelişme sıklığı 2.61 kat ($p = 0.005$; OR= 2.61; %95 GA: 1.33–5.10), BA gelişme sıklığı 8 kat artmış izlendi ($p < 0.001$; OR= 7.99; %95 GA: 3.57–17.88). Diş apsesi veya veya diş enfeksiyonu olan hastalarda ABM gelişme sıklığı 4.13 kat ($p = 0.002$; OR= 4.13; %95 GA: 1.62–10.51), BA gelişme sıklığı 4 kat artmış izlendi ($p = 0.011$; OR= 4.10; %95 GA: 1.51–11.14). Sinüzit öyküsü olan hastalarda ABM gelişme sıklığı 2 kat ($p = 0.042$; OR= 1.99; %95 GA: 1.06–3.71), BA gelişme sıklığı 4 kat artmış izlendi (OR= 4.18; %95 GA: 1.83–9.56; $p = 0.001$) (Tablo 8).

SHİM tanısı alan hastalarda risk faktörleri incelendiğinde; şant varlığı ($p < 0.001$), nöroşirürjik operasyon öyküsü ($p < 0.001$), KBB operasyon öyküsü ($p = 0.044$) ve rinore varlığı ($p = 0.048$) ile SHİM gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Risk faktörlerinden kafa travması ve otore ile SHİM gelişme sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. SHİM ilişkili risk faktörleri Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 8: Tanı gruplarına göre risk faktörleri

	ABM (n=184)	SHİM (n=131)	BA (n=31)	KM (n=47)	p değeri
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Kulak enfeksiyonu	29 (15.8)	1 (0.7)	13 (41.9)	0	*
Diş enfeksiyonu	20 (10.9)	0	6 (19.4)	0	*
Sinüzit	29 (15.8)	5 (3.8)	10 (32.3)	3 (6.3)	<0.001
Şant varlığı	1 (0.5)	55 (41.9)	0	0	*
KBB operasyon öyküsü	1 (0.5)	4 (3)	0	0	*
NRŞ operasyon öyküsü	4 (2.2)	109 (83.2)	5 (16.1)	0	*
Kafa travma	18 (9.8)	18 (13.7)	2 (6.5)	0	*
Rinore	11 (6)	12 (9.2)	0	0	*
Otore	5 (2.7)	1 (0.7)	0	0	*

NRŞ: nöroşirürji , KBB: Kulak Burun Boğaz *yeterli veri olmaması nedeni ile istatistik uygulanamadı.

Tablo 9: SHİM tanısı alan hastalarda risk faktörleri (n=131)

Risk Faktörleri	n	%	p değeri
Şant varlığı	55	42	<0.001
KBB operasyon öyküsü	4	3.1	0.044
NRŞ operasyon öyküsü	109	83.2	<0.001
Kafa travması	18	13	0.053
Rinore	12	9.2	0.048
Otore	1	0.8	0.668

NRŞ: nöroşirürji , KBB: Kulak Burun Boğaz

4.3. Başvuru Şikayetlerinin Değerlendirilmesi

Hastaların başvuru anında şikayetleri değerlendirildiğinde, en sık bildirilen baş ağrısı olup 324 hastada (% 82.4) saptanmıştır. Bunu sırasıyla ateş (n=317, % 80.7), bilinç değişikliği (n=218, %55.5), bulantı-kusma (n=205, %52.2), fokal nörolojik defisit (FND) (n=79, %20.1), nöbet (n=44, %11.2), gribal semptomlar (n=44, %11.2), kilo kaybı (n=43, %10.9), gece terlemesi (n=35, %8.9), operasyon bölgesinde akıntı (n=31, %7.9) ve herpes labialis (n=9, %2.3) izlemiştir. Hastaların başvuru öncesi semptomların süresi ortalama 6.9 ± 8.6 gün olup, hastalar en kısa bir gün, en uzun 90 gündür şikayetlerin varlığı ile başvurmuştur. SHİM tanısı alan hastaların 118 (%90.1)'i ateş yakınması ile başvurmuş olup diğer tanı gruplarına kıyasla ateş şikayeti ile başvurma olasılığı 2.9 kat daha fazladır ($p=0.001$; OR= 2.87; %95 GA: 1.52 – 5.44). ABM tanısı alan hastaların, diğer tanı gruplarına kıyasla bilinç değişikliği ile başvurma olasılığı 3 kat daha fazladır ($p < 0.001$; OR= 3.02; %95 GA: 1.99-4.58). Baş ağrısı, başvuru semptomları arasında tanı gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren bulgulardan biri olup, BA (%93.5) ve KM (%91.5) tanısı alan hastalarda en yüksek oranda izlenmiştir ($p < 0.001$). BA tanısı alan hastaların FND ile başvuru olasılığı, diğer tanı gruplarına kıyasla 5 kat daha fazladır ($p < 0.001$, OR= 5.06; %95 GA: 2.38-10.77). KM tanısı alan hastaların, diğer tanı gruplarına göre kilo kaybı ile başvurma olasılığı yaklaşık 65 kat ($p < 0.001$, OR= 64.97; %95 GA: 27.54-153.29), gece terlemesi ile başvurma olasılığı 91 kat daha fazladır ($p < 0.001$; OR= 91.3; %95 GA: 33.63-247.85). Başvuru şikayetlerinin süresi tanı grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir ($p < 0.001$). KM grubunda semptom süresi belirgin şekilde daha uzunken, en kısa semptom süresi ise ABM grubunda gözlenmiştir (Tablo 10).

Tablo 10: Tanı gruplarına göre başvuru şikayetlerinin dağılımı

	ABM (n=184)	SHİM (n=131)	BA (n=31)	KM (n=47)	p değeri
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Ateş	149 (81) ^a	118 (90.1) ^b	20 (64.5) ^c	30 (63.8) ^c	<0.001
Nöbet	26 (14.1)	10 (7.6)	2 (6.5)	6 (12.8)	0.253
Bilinç değişikliği	128 (69.6) ^a	64 (48.9) ^b	10 (32.3) ^b	16 (34) ^b	<0.001
Baş ağrısı	162 (88) ^a	90 (68.7) ^b	29 (93.5) ^a	43 (91.5) ^a	<0.001
Bulantı-kusma	106 (57.6) ^a	54 (41.2) ^b	17 (54.8) ^{a,b}	28 (59.6) ^a	0.022
FND	31 (16.8) ^a	13 (9.9) ^a	16 (51.6) ^b	19 (40.4) ^b	<0.001
Kilo Kaybı	8 (4.3) ^{a,b}	1 (0.8) ^b	2 (6.5) ^a	32 (68.1) ^c	<0.001
Gece Terlemesi	4 (2.2)	0	2 (6.5)	29 (61.7)	*
Op. Bölğ. Akıntı	0	31 (23.6)	0	0	*
Gribal semptomlar	39 (21.2)	2 (1.5)	2 (6.5)	1 (2.1)	*
Semptom süresi (ort ± ss) (min-max)	4.9 ± 4.5 (1-30)	4.4 ± 2.9 (1-20)	10.8 ± 9.7 (1-40)	19.1 ± 16.6 (3-90)	<0.001

Op. Bölğ. Akıntı: Operasyon bölgesinde akıntı * Yeterli veri olmaması nedeni ile istatistik uygulanamadı. **Tabloda aynı harfle olanlar birbiriyle benzerken farklı harfle belirtilen değerler istatistiksel olarak birbirinden farklıdır.

4.4. Fizik Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi

Başvuru anında yapılan fizik muayenede, hastaların 332'sinde (%84.5) ateş, 180'inde (%45.8) ense sertliği ve 259'unda (%65.9) taşikardi saptanmıştır. Bradikardi 4 hastada (%1), hipertansiyon 63 hastada (%16), hipotansiyon 40 hastada (%10.2), takipne 64 hastada (%16.3) ve bradipne 8 hastada (%2) oranında izlenmiştir. Ense sertliğine ek olarak, Kernig bulgusu 22 hastada (%5.6), Brudzinski bulgusu ise 15 hastada (%3.8) pozitif bulunmuştur. Ayrıca 40 hastada (%10.2) diş çürüğü veya ağız hijyeninin kötü olduğu raporlanmış, 13 hasta (%3.3) entübe durumda başvurmuştur. Nörolojik muayenede; hemiparezi 10 hastada (%2.5), hemipleji 4 hastada (%1), konvülsiyon 36 hastada (%9.2), fasiyal paralizi 11 hastada (%2.8) ve afazi 10 hastada (%2.5) oranında kaydedilmiştir. Başvuru anında GKS ortalama değeri: 12.9 ± 2.3 (min: 5; maks: 15) olarak bulunmuştur. Diğer başvuru bulguları arasında ishal (n=1), çift görme (n=1), dışa bakış kısıtlılığı (n=3), döküntü (n=1), artralji (n=1), ishal (n=1) bulunmaktaydı.

Fizik muayene bulguları tanı gruplarına göre karşılaştırıldığında, bazı parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Ateş, tüm tanı gruplarında sık izlenmekle birlikte, en yüksek oranda SHİM (%92.4) ve ABM (%87) tanısı alan hastalarda görülmüştür ($p < 0.001$). SHİM tanısı alan hastalar, diğer tanı gruplarına göre yaklaşık 2.9 kat daha fazla ateş ile başvurma eğilimindedir ($p=0.004$; OR=2.92; %95 GA: 1.43-5.97). Ense sertliği, özellikle ABM grubunda yüksek oranda (%60.9) gözlenmiş ve gruplar arası anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0.001$). ABM tanısı alan hastaların, diğer tanılara göre ense sertliği ile başvurma olasılığı 5.66 kat daha fazladır ($p<0.001$, OR=5.66, %95 GA: 3.64 – 8.80). Çalışmamızda menenjit klasik triadı (ateş, ense sertliği, bilinç değişikliği) ABM tanısı alan hastaların 84 (%45.6)'ünde, SHİM tanısı alan hastaların 32 (24.4)'ünde saptanmıştır. Buna karşın, nabız sayısı, kan basıncı, solunum hızı, Kernig ve Brudzinski bulguları gibi diğer fizik muayene parametreleri tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Tanı gruplarına göre başvuru anında fizik muayene bulgularının dağılımı

		ABM (n=184)	SHİM (n=131)	BA (n=31)	KM (n=47)	p değeri
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Ateş		160 (87) ^a	121 (92.4) ^a	20 (64.5) ^b	31 (66) ^b	<0.001
Nabız	normal	66 (35.9)	22 (16.8)	13 (41.9)	29 (61.7)	*
	taşikardi	118 (64.1)	106 (80.9)	17 (54.8)	18 (38.3)	*
	bradikardi	0	3 (2.3)	1 (3.2)	0	*
Tansiyon	normal	138 (75)	90 (68.7)	22 (71)	40 (85.1)	*
	hipertansif	34 (18.5)	19 (14.5)	5 (16.1)	5 (10.6)	*
	hipotansif	12 (6.5)	22 (16.8)	4 (12.9)	2 (4.3)	*
Solunum Sayısı	normal	159 (86.4)	97 (74)	23 (74.2)	42 (89.4)	*
	takipne	23 (12.5)	28 (21.4)	8 (25.8)	5 (10.6)	*
	bradipne	2 (1.1)	6 (4.6)	0	0	*
Ense Sertliği		112 (60.9) ^a	48 (36.6) ^b	5 (16.1) ^c	15 (31.9) ^{b,c}	<0.001
Kernig Bulgusu		14(7.6)	7 (5.3)	0	1 (2.1)	*
Brudzenski Bulgusu		8 (4.3)	6 (4.6)	0	1 (2.1)	*
Entübe		5 (2.7)	7 (5.3)	1 (3.2)	0	*
Hemiparezi		2 (1.1)	5 (3.8)	1 (3.2)	2 (4.3)	*
Hemipleji		2 (1.1)	1 (0.8)	0	1 (2.1)	*
Konvulsiyon		23 (12.5)	8 (6.1)	1 (3.2)	4 (8.5)	*
Fasiyal Paralizi		7 (3.8)	1 (0.8)	2 (6.5)	1 (2.1)	*
Afazi		5 (2.7)	3 (2.3)	1 (3.2)	1 (2.1)	*
GKS (ort ± ss)		12.8 ± 2.3	12.7 ± 2.4	13.9 ± 1.8	13.4 ± 2.5	0.009
Diş çürüğü/Ağız hijyen kötü olması		30 (16.3)	5 (3.8)	5 (16.1)	0	*

* Yeterli veri olmaması nedeni ile istatistik uygulanamadı. **Tabloda aynı harfle olanlar birbirleriyle benzerken farklı harfle belirtilen değerler istatistiksel olarak birbirinden farklıdır.

Başvuru anında ABM olgularının %50'sinde GKS 13 ve altı iken, SHİM tanısı alan hastalarda yüzde %50.4 GKS 13 ve altı tespit edildi. BA tanısı alan hastaların %71'i başvuru anında GKS 14 ve 15 idi, KM tanısı alanlarda bu oran %68'dir. ABM ve SHİM ile KM ve BA tanısı alanların arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu. ABM ve SHİM arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi, KM ve BA arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 12).

Tablo 12: Başvuru anında GKS değerleri

	ABM (n,%)	SHİM (n,%)	BA (n,%)	KM (n,%)	p değeri
GKS 14-15	92 (50) ^a	65 (49.6) ^a	22 (71) ^b	32 (68.1) ^b	0.023
GKS 13 ve altı	92 (50) ^a	66 (50.4) ^a	9 (29) ^b	15 (31.9) ^b	

**Tabloda aynı harfle olanlar birbiriyle benzerken farklı harfle belirtilen değerler istatistiksel olarak birbirinden farklıdır.

4.5. LP Bulgularının Değerlendirilmesi

393 hastanın 379'una (%96.4) LP yapılmış olup kalan 14 hastanın dördünde LP denenmiş ancak başarılı olunamamış, iki hastada genel durum bozukluğu nedeni ile LP yapılamamış, kalan hastalarda LP kontraendikasyonlarından dolayı (santral görüntülemeye yer kaplayıcı lezyon/apse tespit edilmesi (n=7), status epilepticus (n=1)) BOS örneği alınamamıştır.

LP yapılan 379 hastadan elde edilen BOS numunelerinin hepsinden glukoz ve protein çalışılmış (Tablo 13) ve tüm BOS örnekleri thoma lamında değerlendirilmiş ve hücre tipi belirlenmiştir (Tablo 14). 6 hastada BOS numunesi yeterli miktarda olmadığı için Gram boyama ve kültüre ekim yapılamamıştır. 373 (%93.2) BOS örneği Gram boyama ile değerlendirilmiş bunların 130 (%37.3)'unda mikroorganizma tespit edilmiştir. 373 (%93.2) hastanın BOS örneği kültür yapılmış ve 250 hastada (%66.7) kültürde mikroorganizma izole edilmiştir. Ek olarak tanıda kullanılan diğer mikrobiyolojik yöntemlerden BOS menenjit paneli 12 (%3.1), moleküler tetkikler (PZR) 22 olguda (%5.6) ve serolojik tetkikler 9 (%2.3) olguda pozitif saptanmıştır.

LP yapılan hastaların BOS biyokimyasal ve mikrobiyolojik parametreleri tanı gruplarına göre karşılaştırıldığında, bazı değişkenlerde anlamlı farklar saptanmıştır. BOS protein düzeyi, tanılar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p = 0.001$); en yüksek ortalama ABM grubunda (328.6 ± 329.2 mg/dL), en düşük değer ise BA grubunda (132.5 ± 105.3 mg/dL) gözlenmiştir. BOS lökosit sayısı da benzer şekilde tanılar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0.001$) ve en yüksek ortalama ABM grubunda (321.3 ± 171.2 hücre/mm³) saptanmıştır. BOS glukoz düzeyi ($p = 0.442$) ve BOS/serum glukoz oranı ($p = 0.137$) açısından tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13: LP yapılan hastalarda tanı gruplarına göre BOS bulguları

	ABM (n=181)	SHİM (n=128)	BA (n=24)	KM (n=46)	p değeri
BOS Glukoz (mg/dL) (Ort ± ss, min-max)	44.8 ± 35.3 (0 -222)	41.7 ± 26.7 (0-145)	51.1 ± 23.6 (0-120)	45.6 ± 27.3 (0-132)	0.442
BOS Protein (mg/dL) (Ort ± ss, min-max)	328.6 ± 329.2 (0-1620)	310.6 ± 378.9 (0-2894)	132.5 ± 105.3 (0-437)	243.0 ± 373.4 (0-2540)	<0.001
BOS/Serum Glukoz Oranı (Ort ± ss, min-max)	0.32 ± 0.24 (0-0.95)	0.32 ± 0.21 (0-0.89)	0.4 ± 0.23 (0-0.92)	0.39 ± 0.25 (0-1.33)	0.137
Thoma lökosit (/mm3) (Ort ± ss, min-max)	321.3 ± 171.2 (0-500)	282.3 ± 149.9 (0-500)	159.2 ± 99.8 (0-500)	191.7 ± 151.2 (0-500)	<0.001

BOS'un Wright boyama ile hücre tipi değerlendirmesi tanı gruplarına göre karşılaştırıldığında, polimorfonükleer (PMN) hücrelerin tüm gruplarda baskın olduğu, ancak oranlarının gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır (p = 0.009). PMN oranı en yüksek SHİM grubunda (%100) ve BA grubunda (%95.8) izlenmiş, bunu ABM grubu (%93.9) takip etmiştir. Mononükleer (MN) hücre varlığı ise yalnızca ABM (n = 11), BA (n = 1) ve KM (n = 3) gruplarında saptanmış; SHİM grubunda MN hücreye rastlanmamıştır (Tablo 14). LP yapılan hastalarda etkene göre Bos Wright boyamada hücre tipi değerlendirmesi Tablo 14'te verilmiştir. LP yapılan hastalarda etkene göre Bos Wright boyamada hücre tipi değerlendirmesi Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 14: LP yapılan hastalarda BOS Wright boyamada hücre tipi değerlendirmesi (n=379)

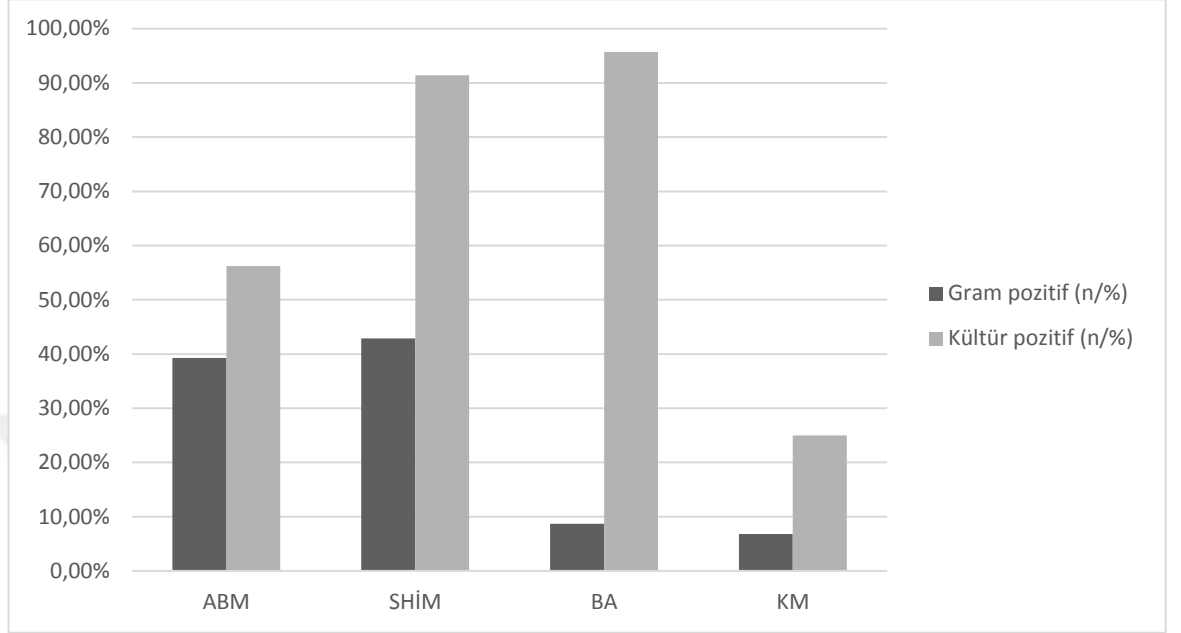
	ABM (n=181) n (%)	SHİM (n=128) n (%)	BA (n=24) n (%)	KM (n=46) n (%)	p değeri
PMN hakimiyetinde	170 (93.9)	128 (100)	23 (95.8)	43 (93.4)	0.009
MN hakimiyetinde	11 (6.1)	0	1 (4.2)	3 (6.5)	*

Tablo 15: LP yapılan hastalarda etkene göre Bos Wright boyamada hücre tipi değerlendirmesi

Mikroorganizma	Tanı Grubu	n	PNL %	MN %
<i>S. pneumoniae</i>	ABM	46	100	0
<i>L. monocytogenes</i>	ABM	15	26.7	73.3
<i>S. aureus</i>	ABM	7	100	0
Diğer streptokoklar	ABM	5	100	0
Koagülaz-negatif stafilokok	ABM	10	100	0
<i>Enterobacteriaceae</i>	ABM	6	100	0
<i>L. monocytogenes</i>	BA	1	0	100
<i>M. tuberculosis</i>	KM	4	25	75
<i>C. neoformans</i>	KM	4	100	0
<i>Candida</i> spp.	KM	1	100	0
<i>B. melitensis</i>	KM	1	100	0

LP yapılan hastaların BOS mikrobiyolojik değerlendirmesinde Gram boyama ile mikroorganizma tespiti ABM (% 39.3) ve SHİM (% 42.9) gruplarında yüksekken, KM grubunda bu oran düşüktü (%6.8). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p <0.001). Benzer şekilde, BOS kültür pozitifliği de tanı grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir (p <0.001); kültür pozitifliği oranı en yüksek BA (%95.7) ve SHİM (%91.4) gruplarında saptanmıştır, buna karşılık KM grubunda bu oran %25 idi (Grafik 2).

Grafik 2: LP yapılan hastalarda tanı gruplarına göre gram boyamada mikroorganizma görülme yüzdesi ve kültürde mikroorganizma izole edilme yüzdesi (n=379)



Tanı gruplarına göre Gram boyama yapılan hastalarda mikroorganizma görülme yüzdesi gösterilmiştir ve kültür yapılan hastalarda mikroorganizma izole edilme yüzdesi gösterilmiştir.

Hastaların 44'ünde (%11.2), başvuru anında alınan kan kültüründe BOS'da izole edilen mikroorganizma ile aynı etken bildirilmiştir. Hastaneye başvuruda antibiyotik kullanan 41 hastanın 14 (%34.1)'ünde BOS kültüründe etken izole edilmiştir, başvuruda antibiyotik kullanımı olmayan 333 hastanın 237 (% 71.2)'sinde BOS kültüründe etken izole edilmiştir. Antibiyotik kullanmadan BOS numunesi alınmış hastalarda etken izole edilmesi ihtimali 4.76 kat daha fazladır. ($p < 0.001$; $OR=4.76$; %95 GA= 2.39 – 9.47) (Tablo 16).

Tablo 16: Hastaneye başvuruda antibiyotik kullanma durumuna göre BOS kültür pozitifliğinin değerlendirilmesi

	BOS'dan kültür çalışılan (n)	Kültürde etken izole edilen (n)	Kültür pozitifliği (%)	p değeri
Ab kullanmayan	333	237	71.2	<0.001
Ab kullanan	41	14	34.1	

Ab: antibiyotik

4.6. Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Başvuru anındaki laboratuvar bulguları tanı gruplarına göre karşılaştırıldığında, bazı parametrelerde anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır. WBC düzeyi, tanılar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0.001$) ve en yüksek ortalama ABM grubunda ($13.6 \pm 6.4 \times 10^3/\mu\text{L}$), en düşük ortalama ise KM grubunda ($8.1 \pm 4.2 \times 10^3/\mu\text{L}$) izlenmiştir. Nötrofil sayısı da ABM grubunda daha yüksek olup ($11.2 \pm 6.1 \times 10^3/\mu\text{L}$), KM grubunda belirgin şekilde düşüktü ($5.8 \pm 4.1 \times 10^3/\mu\text{L}$) ($p < 0.001$). CRP düzeyi, tanı grupları arasında anlamlı düzeyde değişiklik göstermiştir ($p = 0.003$). En yüksek ortalama SHİM grubunda ($109.8 \pm 109.7 \text{ mg/L}$) izlenirken, en düşük değer KM grubunda ($50.3 \pm 63.1 \text{ mg/L}$) kaydedilmiştir. Sedimentasyon hızı da gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p = 0.039$) ve en yüksek ortalama değer SHİM grubunda ($49.1 \pm 28.8 \text{ mm/saat}$) saptanmıştır. PCT düzeyi, ABM ($3.7 \pm 9.7 \text{ ng/mL}$) ve BA ($4.4 \pm 14.9 \text{ ng/mL}$) gruplarında diğer tanı gruplarına göre daha yüksek bulunmuş, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.005$). Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında ABM grubu ile KM grubu arasında farklılık izlenmiştir ($p = 0.002$). Fakat, başvuru anında lenfosit sayısı açısından tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0.645$) (Tablo 17). Bu verilere lojistik regresyon analizi uygulanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Tablo 17: Tanı gruplarına göre başvuru serum laboratuvar değerleri

Laboratuvar Değeri	ABM (n=184)	SHİM (n=131)	BA (n=31)	KM (n=47)	p değeri
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (Ort $\pm$ ss)	13.6 $\pm$ 6.4	12.1 $\pm$ 6.3	12.0 $\pm$ 5.1	8.1 $\pm$ 4.2	<0.001
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (Ort $\pm$ ss)	1.4 $\pm$ 1.0	1.3 $\pm$ 0.8	1.5 $\pm$ 0.8	1.6 $\pm$ 1.2	0.645
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (Ort $\pm$ ss)	11.2 $\pm$ 6.1	10.0 $\pm$ 6.3	9.5 $\pm$ 4.9	5.8 $\pm$ 4.1	<0.001
CRP (mg/L) (Ort $\pm$ ss)	102.3 $\pm$ 113.2	109.8 $\pm$ 109.7	77.0 $\pm$ 91.5	50.3 $\pm$ 63.1	0.003
ESR (mm/saat) (Ort $\pm$ ss)	42.1 $\pm$ 31.8	49.1 $\pm$ 28.8	48.3 $\pm$ 30.3	42.7 $\pm$ 33.4	0.039
PCT (ng/mL) (Ort $\pm$ ss)	3.7 $\pm$ 9.7	3.1 $\pm$ 8.4	4.4 $\pm$ 14.9	1.2 $\pm$ 4.5	0.005

Sağ kalan hastalarda tanı gruplarına göre başvuru ve taburculuk laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında ABM grubunda hastaların başvuru anındaki ortalama WBC değeri $13.2 \pm 6.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ iken taburculukta bu değer $6.7 \pm 2.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'ye düşmüştür. Aynı grupta başvuru anındaki CRP düzeyi 92.5 ± 110.1 mg/L olup, taburculukta 8.2 ± 11 mg/L'ye gerilemiştir. SHİM grubunda WBC düzeyi başvuruda $12.4 \pm 6.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ iken taburculukta $6.4 \pm 2.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak saptanmıştır; CRP düzeyleri ise sırasıyla 103.2 ± 100 mg/L ve 8.7 ± 10.7 mg/L olarak bulunmuştur. BA grubunda hastalarda başvuru anında WBC ortalaması $12.2 \pm 4.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ olup, taburculukta bu değer $7 \pm 1.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'ye düşmüştür; CRP düzeyi ise başvuruda 86

± 106.9 mg/L iken taburculukta 4.4 ± 4.8 mg/L olarak saptanmıştır. KM grubunda başvuru WBC düzeyi $8.4 \pm 4.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ olup taburculukta $6.2 \pm 1.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'ye gerilemiştir; CRP düzeyi ise başvuruda 41.6 ± 55.9 mg/L iken taburculukta $4.9 \pm 5.8/\text{L}$ 'ye düşmüştür (Tablo 18).

Tablo 18: Sağ kalan hastalarda tanı gruplarına göre başvuru ve taburculuk laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	ABM (n=149)	SHİM (n=92)	BA (n=24)	KM (n=37)
WBC başvuru ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (Ort $\pm$ ss)	13.2 ± 6.5	12.4 ± 6.0	12.2 ± 4.1	8.4 ± 4.1
WBC taburculuk ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (Ort $\pm$ ss)	6.7 ± 2.2	6.4 ± 2.1	7 ± 1.7	6.2 ± 1.7
CRP başvuru (mg/L) (Ort $\pm$ ss)	92.5 ± 110.1	103.2 ± 100	86 ± 106.9	41.6 ± 55.9
CRP taburculuk (mg/L) (Ort $\pm$ ss)	8.2 ± 11	8.7 ± 10.7	4.4 ± 4.8	4.9 ± 5.8

Ölen hastalarda tanı gruplarına göre başvuru ve taburculuk laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında ABM grubunda hastaların başvuru anındaki ortalama WBC değeri $14.8 \pm 5.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ iken öldüğü gün bu değer $15.9 \pm 7.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'ye yükselmiştir. Aynı grupta başvuru anındaki CRP düzeyi 141.1 ± 118.3 mg/L olup, taburculukta 119.4 ± 114 mg/L'ye düşmüştür. SHİM grubunda WBC düzeyi başvuruda $11.7 \pm 6.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ iken taburculukta $19.5 \pm 44.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak saptanmıştır; CRP düzeyleri ise sırasıyla 122.2 ± 126 mg/L ve 106 ± 98.4 mg/L olarak bulunmuştur. BA grubunda hastalarda başvuru anında WBC ortalaması $11.6 \pm 6.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ olup, taburculukta bu değer $12.4 \pm 10.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'ye yükselmiştir; CRP düzeyi ise başvuruda 58.1 ± 43.7 mg/L iken taburculukta 63.6 ± 70.6 mg/L olarak saptanmıştır. KM grubunda başvuru WBC düzeyi $7.4 \pm 4.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ olup taburculukta $11 \pm 6.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'ye yükselmiştir; CRP düzeyi ise başvuruda 79 ± 78.9 mg/L iken taburculukta 49.1 ± 32.7 mg/L'ye düşmüştür (Tablo 19).

Tablo 19: Ölen hastalarda tanı gruplarına göre başvuru ve ölüm günü laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	ABM (n=35)	SHİM (n=39)	BA (n=7)	KM (n=10)
WBC başvuru ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (Ort $\pm$ ss)	14.8 $\pm$ 5.6	11.7 $\pm$ 6.9	11.6 $\pm$ 6.9	7.4 $\pm$ 4.7
WBC son ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (Ort $\pm$ ss)	15.9 $\pm$ 7.6	19.5 $\pm$ 44.9	12.4 $\pm$ 10.1	11 $\pm$ 6.3
CRP başvuru (mg/L) (Ort $\pm$ ss)	141.1 $\pm$ 118.3	122.2 $\pm$ 126	58.1 $\pm$ 43.7	79 $\pm$ 78.9
CRP son (mg/L) (Ort $\pm$ ss)	119.4 $\pm$ 114	106 $\pm$ 98.4	63.6 $\pm$ 70.6	49.1 $\pm$ 32.7

ABM tanısı alan hastalarda başvuru ve taburculuk/ ölüm günü laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında başvuru WBC ve CRP değerleri arasında sağ kalan ve ölen hastalar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ancak taburculuk/ ölüm günü laboratuvar değerleri ölen ve sağ kalanlar arasında karşılaştırıldığında ölenlerin WBC değeri anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0.001$), benzer şekilde ölenlerin CRP değeri anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0.001$) (Tablo 20).

Tablo 20: ABM tanılı hastalarda başvuru ve taburculuk/ ölüm günü laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	ABM (sağ) (n=149)	ABM (ölen) (n=35)	p değeri
WBC başvuru ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (Ort $\pm$ ss)	12.4 $\pm$ 6	15.6 $\pm$ 5.6	0.253
WBC son ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (Ort $\pm$ ss)	6.4 $\pm$ 2.1	19.5 $\pm$ 44.9	<0.001
CRP başvuru (mg/L) (Ort $\pm$ ss)	103.2 $\pm$ 100	122.2 $\pm$ 126	0.028
CRP son (mg/L) (Ort $\pm$ ss)	8.7 $\pm$ 10.7	106 $\pm$ 98.4	<0.001

SHİM tanısı alan hastalarda başvuru ve taburculuk/ ölüm günü laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında başvuru WBC ve CRP değerleri arasında sağ kalan ve ölen hastalar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ancak taburculuk/ ölüm günü laboratuvar değerleri ölen ve sağ kalanlar arasında karşılaştırıldığında ölenlerin WBC değeri anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.001$), benzer şekilde ölenlerin CRP değeri anlamlı olarak daha yüksektir($p<0.001$) (Tablo 21).

Tablo 21: SHİM tanılı hastalarda başvuru ve taburculuk/ ölüm günü laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	SHİM (sağ) (n=92)	SHİM (ölen) (n=39)	p değeri
WBC başvuru ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (Ort $\pm$ ss)	12.4 $\pm$ 6.0	11.7 $\pm$ 6.9	0.328
WBC son ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (Ort $\pm$ ss)	6.4 $\pm$ 2.1	19.5 $\pm$ 44.9	<0.001
CRP başvuru (mg/L) (Ort $\pm$ ss)	103.2 $\pm$ 100	122.2 $\pm$ 126	0.543
CRP son (mg/L) (Ort $\pm$ ss)	8.7 $\pm$ 10.7	106 $\pm$ 98.4	<0.001

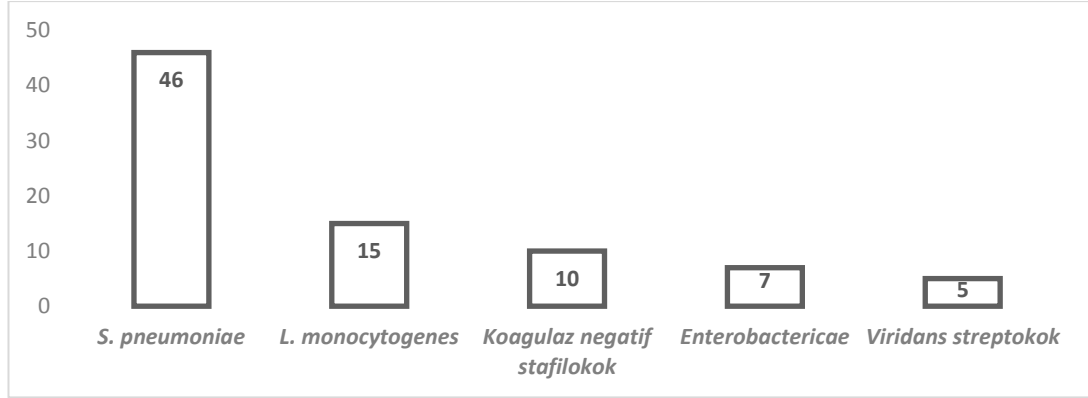
4.7. Mikrobiyolojik Sonuçların Değerlendirilmesi, Direnç Profili

Yüz seksen dört ABM olgusunun 181'ine LP uygulanmış; 178 ine kültür uygulanmış, 100 (%56.2) örnekte kültürde mikroorganizma izole edilmiştir. İzole edilen etkenler arasında en sık *S. pneumoniae* (n = 46), *L. monocytogenes* (n = 15), koagülaz-negatif stafilokoklar (n = 10), *S.aureus* (n = 7) ve Viridans streptokoklar (n = 5, % 5,1) bulunmaktadır. Ayrıca Enterobacteriaceae türleri (n = 6 ; *E. coli* n = 3, *Moraxella* spp. n = 2 ; *Enterobacter* spp. n = 1), *A. baumannii* (n = 2), *Enterococcus* spp. (n = 2; *E. gallinarum* n = 1; *E. faecalis* n = 1), *Pseudomonas* spp. (n = 1), *N. meningitidis* (n = 1), *H. influenzae* (n = 1), anaerobik bakteriler (n = 2; *Bacillus licheniformis* n = 1; *Prevotella denticola* n = 1) ve *Aerococcus viridans* (n = 1) da izole edilmiştir (Tablo 22) (Grafik 5).

Tablo 22: ABM tanılı hastalarda izole edilen etkenlerin dağılımı (n=100)

Mikroorganizma	n	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	46	46
<i>Listeria monocytogenes</i>	15	15
Koagülaz-negatif stafilokoklar	10	10
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	7
Viridans streptokoklar	5	5
<i>Escherichia coli</i>	3	3
<i>Moraxella</i> spp.	2	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	2
<i>Enterococcus</i> spp.	2	2
Anaerobik bakteriler	2	2
<i>Pseudomonas</i> spp.	1	1
<i>Neisseria meningitis</i>	1	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1
<i>Aerococcus viridans</i>	1	1

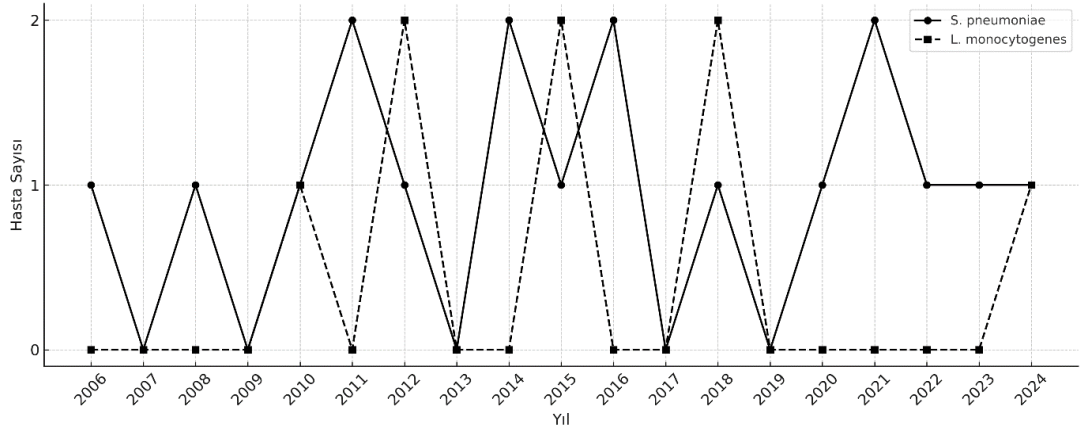
Grafik 3: ABM tanılı hastalarda en sık izole edilen mikroorganizmaların dağılımı



SHİM tanılı hastalarda en sık izole edilen mikroorganizma koagulaz negatif stafilokoklar (n=40), Enterobacteriaceae (n=19), *Acinetobacter spp.* (n=18), *S. aureus* (n=9), *P. aeruginosa* (n=9) ve *S. pneumoniae* (n=2) 'dır. BA tanılı hastalarda en sık anaerobik mikroorganizmalar (n=5), *S. intermedius* (n=3), koagulaz negatif stafilokoklar (n=3), *Nokardia spp.* (n=2), *L. monocytogenes* (n=1) ve *S. pneumoniae* (n=1) izole edilmiştir. KM tanılı hastalarda en sık *C. neoformans* (n=4), *M. tuberculosis* (n=4), *Candida spp.* (n=1) ve *B. melitensis* (n=1) izole edilmiştir.

2006–2024 yılları arasında izole edilen en sık iki patojen incelendiğinde, *S. pneumoniae*, her yıl izole edilmiş olup özellikle 2010, 2014 ve 2024 yıllarında vaka sayısında artış göstermiştir. *L. monocytogenes* ise daha seyrek izole edilmiş, en fazla 2015 yılında (n = 3) ve 2012, 2018, 2024 yıllarında (n = 2) vaka bildirilmiştir (Grafik 4).

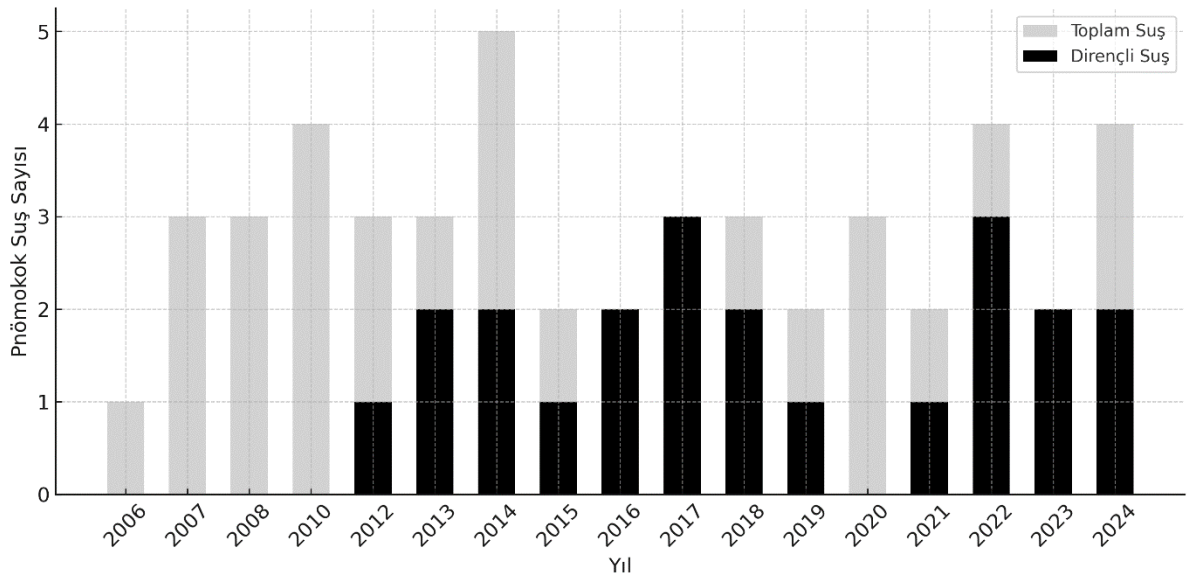
Grafik 4: Yıllara göre *S. pneumoniae* ve *L. monocytogenes* izole edilen hastaların dağılımı



S. pneumoniae düz çizgi ve daire marker (●) ile, *L. monocytogenes* ise kesikli çizgi ve kare marker (□) ile gösterilmiştir. Y ekseninde yıllık hasta sayısı, X ekseninde yıllar yer almaktadır.

Kırk-dokuz *S. pneumoniae* izolatının 22 (%44.9)'sinde penisilin direnci tespit edilmiştir. 2010 yılına kadar penisilin direnci yok iken 2012 yılından itibaren izole edilen suşlarda penisilin direnci tespit edilmiştir. Direnç durumunun yıllara göre değişimi grafik 5'de verilmiştir.

Grafik 5: *S. pneumoniae* izolatlarının yıllara göre sayısı ve penisilin direnci (n=49)



Grafikte *S. pneumoniae* izolatlarının sayısı dikey sütunla gösterilmiş; siyah sütunlar “penisilin dirençli” izolatları, gri sütunlar ise “penisiline duyarlı” izolatları göstermektedir.

S. pneumoniae izolatlarında yıllara göre medyan penisilin MİK değerleri incelendiğinde, 2006–2010 döneminde medyan penisilin MİK’si 0.0312 µg/mL ile en düşük seviyede iken, izleyen dönemde (2011–2015) belirgin bir artış göstererek 0.2500 µg/mL’ye yükselmiş; 2016–2020 arasında stabil kalsa da (0.2500 µg/mL), 2021–2024 döneminde medyan değer 0.7500 µg/mL’ye çıkmıştır. Bu bulgular, çalışma süresi boyunca *S. pneumoniae* izolatlarında penisilin duyarlılığının giderek azaldığını göstermektedir (Tablo 23).

Tablo 23: *S. pneumoniae* izolatlarında yıllara göre medyan penisilin MİK değerleri

Dönem	Medyan MİK (µg/mL)
2006–2010	0.0312
2011–2015	0.2500
2016–2020	0.2500
2021–2024	0.7500

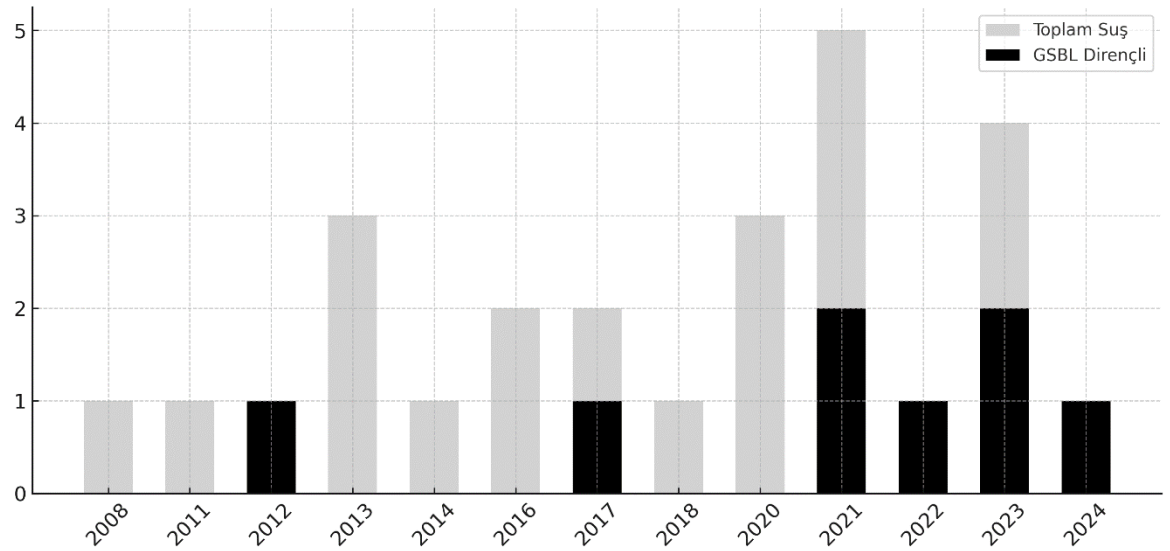
S. pneumoniae, Sefotaksim/seftriakson duyarlılık testlerinde, izolatların üçünde orta duyarlılık saptanmış (yıllar: 2012, 2016, 2017; MİK = 1 µg/mL), bir izolatta ise direnç (2014; MİK = 2 µg/mL) tespit edilmiştir (Tablo 24).

Tablo 24: *S. pneumoniae* izolatlarında yıllara göre medyan Sefotaksim/Seftriakson MİK değerleri

Dönem	Medyan MİK (µg/mL)
2006–2010	0.0640
2011–2015	0.0320
2016–2020	0.1250
2021–2024	0.0625

Yirmi altı Enterobacteriaceae izolatının Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) direnci incelendiğinde, sekiz (%30.8)’inde GSBL direnci tespit edilmiş. Direnç durumunun yıllara göre değişimi grafik 8’de verilmiştir.

Grafik 6: Enterobacteriaceae izolatlarının yıllara göre sayısı ve GSBL direnci (n=26)



Grafikte Enterobacteriaceae izolatlarının sayısı dikey sütunla gösterilmiş; siyah sütunlar “GSBL dirençli” izolatları, gri sütunlar ise “GSBL duyarlı” izolatları göstermektedir.

4.8. Radyolojik Görüntüleme Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastaların 223'üne LP öncesi BT veya MRG çekilmiştir. 42'sinde başvuru anında hidrosefali, dördünde şift tespit edilmiştir. Tanısal amaçlı veya tedavi takibinde 362 (%92.1) hastada BT çekilmiş, bunların 230'unda (%63.5) SSS enfeksiyonuna dair patolojik bir bulgu tespit edilmemiş, 50'sinde (%13.8) ampiyem veya apse, 33'ünde (%9.1) leptomenenjit, 31'inde (%8.6) kanama, 12'sinde (%3.3) mastoidit, 5'inde (%1.4) sinüzit, 2'sinde (%0.6) infarkt tespit edilmiştir. Tanısal amaçlı veya tedavi takibinde hastaların 235'inde MRG çekilmiştir, bunların 93'ünde (%39.6) SSS enfeksiyonuna dair patolojik bir bulgu tespit edilmemiş, 52'sinde (%22.1) ampiyem veya apse, 44'ünde (%18.7) leptomenenjit, 12'sinde (%5.1) meningoensefalit, 10'unda (%4.3) kanama, 10'unda (% 4.3) tüberküloz menenjit/tüberküloz, 9'unda (%3.8) infarkt, 5'inde (%2.1) kitle tespit edilmiştir (Tablo 25). Hastaların 55'inde BT'de patolojik bulgu tespit edilmemiş iken klinik şüphe ile çekilen MRG'de SSS enfeksiyonuna dair patolojik bulgu tespit edilmiştir.

Tablo 25: Hastaların BT ve MRG Bulguları

	BT (n=362)		MRG (n=235)	
	n	%	n	%
Patolojik bulgu yok	230	63.5	93	39.6
Ampiyem/Apseler	50	13.8	52	22.1
Hidrosefali	42	11.6	35	14.8
Leptomenenjit	33	9.1	44	18.7
Kanama	31	8.6	10	4.3
Mastoidit	12	3.3	0	0
Sinüzit	5	1.4	0	0
İnfarkt	2	0.6	9	3.8
Meningoensefalit	0	0	12	5.1
Tüberküloz menenjit/tüberküloz	0	0	10	4.3
Kitle	0	0	5	0

4.9. Tedavi Etkinliği Değerlendirilmesi

Toplam 393 hastanın 340'ında (%86.5) hastanın tanısına uygun ampirik tedavi kılavuz önerileri doğrultusunda başlanmıştır. Ampirik tedavide 202 (%51.4) hastada gram-pozitif etkili antibiyotik, 145 (%36.9) hastada karbapenem ve 21 (%5.3) hastada kolistin kombine edilerek kullanılmıştır; 49 (%12.5) hastada antiviral ajanlar ampirik tedavide kullanılmıştır. Tanı gruplarına göre ampirik tedavi başlama uygunluğu ve tedavi etkinliği incelendiğinde, ABM tanısı alan 171 (%92.9) hastada ampirik tedavi kılavuzlara uygun olarak başlanmış ve 156 (%84.7) hastada tedavi etkin bulunmuştur. Kılavuza uygun ampirik tedavi başlanan ancak tedavi etkin değerlendirilmeyen 15 hasta detaylı incelendiği zaman; 2 hastada 50 yaşı altında listeria menenjitisi tanısı aldığı izlendi, bu hastalarda tedavi kültür üremesi bildirildikten sonra revize edilmiştir. Bir hastada kafa travması dışında ek risk faktörü olmamasına rağmen BOS kültüründe *A. baumannii* izole edilmiştir, tedavi kültür sonucuna göre düzenlenmiştir. Diğer 12 hastanın BOS kültüründe üreme olmamıştır. Kılavuza uygun ampirik tedavi başlanan ancak tedavi etkin değerlendirilmeyen 15 hastanın 11 (%73.3)'i eksitus olmuştur (Tablo 26).

Tablo 26: ABM tanılı kılavuza uygun ampirik tedavi başlanıp tedavi etkin olmayan hastalar

Hasta Nu	Cinsiyet	Yaş	CKİ	Komorbiditeler	GKS	WBC	CRP	YBU yatış süre	Komplikasyon	Kültür sonucu	Sonuç
8	kadın	69	6	HT, DM	11	7.0	129.0	0		<i>A.baumannii</i>	sağkalım
32	kadın	37	0		15	6.0	10.0	0			sağkalım
66	erkek	21	0		14	10.6	0.4	0			sağkalım
67	kadın	30	0		15	7.8	0.4	0		<i>L. monocytogenes</i>	sağkalım
23	kadın	38	0		9	14.3	45.0	0			ölüm
34	kadın	36	0		9	11.0	150.0	0			ölüm
62	kadın	46	1		14	10.9	7.7	7	hidrosefali	<i>L. monocytogenes</i>	ölüm
65	kadın	28	2		14	9.2	1.0	8	hidrosefali		ölüm
118	erkek	77	8	HT, DM, KKY	11	12.5	36.3	14	hidrosefali		ölüm
140	kadın	51	3	HT, DM	9	10.4	120.0	14	hidrosefali		ölüm
191	erkek	74	10	HT, DM, KKY	12	10.2	120.0	90			ölüm
268	erkek	73	8	HT, DM, KBH	12	25.0	110.0	10	septik emboli		ölüm
312	erkek	52	1		10	18.0	450.0	70	beyin apse		ölüm
337	erkek	65	10	HT, DM, KKH, Solid Organ M.	12	0.13	383	0			ölüm
376	erkek	61	4		4+ entübe	0.50	60	18			ölüm

SHİM tanısı alan 104 (%79.4) hastada ampirik tedavi kılavuzlara uygun olarak başlanmış ve 82 (% 62.6) hastada tedavi etkin bulunmuştur. Kılavuza uygun ampirik tedavi başlanan ancak tedavi etkin değerlendirilmeyen 22 hasta detaylı incelendiği zaman; 7 hastada *A. baumannii*, 5 hastada *Pseudomonas* spp., 4 hastada *K. pneumoniae* (GSBL pozitif) izole edilmiştir (Tablo 27).



Tablo 27: SHİM tanımlı kılavuza uygun ampirik tedavi başlangıç tedavi etkin olmayan hastalar

Cinsiyet	Yaş	CKİ	Komorbiditeler	Risk faktörleri	GKS	WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	CRP (mg/L)	YBU yatış süresi	Operasyon	Komplikasyon	Kültür sonucu	Sonuç
kadın	72	5	HT	Şant	13	11.9	28	0			<i>A. baumannii</i>	ölüm
erkek	26	0		Nrş operasyon	12	8.8	3	30		hidrosefali	<i>K. pneumoniae</i> (GSBL)	ölüm
erkek	62	2	HT	Şant	15	15.4	85	2	Şant revizyonu	mastoidit	<i>P. aeruginosa</i>	ölüm
erkek	41	0	KKH	Nrş operasyon	15	9.5	9	0			<i>S. epidermidis</i>	sağkalım
kadın	30	0		Şant	15	4.6	5	60	Şant revizyonu		<i>S. epidermidis</i>	ölüm
erkek	44	1		Nrş operasyon	15	7.1	69	0			<i>P. aeruginosa</i>	sağkalım
erkek	49	3		Nrş operasyon	12	18.7	23	20		hidrosefali	<i>S. epidermidis</i>	ölüm
erkek	68	6	HT	Şant	15	7	200	90			<i>A. baumannii</i>	ölüm
erkek	36	0		Şant	9	7.3	50	90		hidrosefali	<i>S. epidermidis</i>	ölüm
kadın	63	4	HT, KKY	Şant	12	14	36	31			<i>P. aeruginosa</i>	ölüm
erkek	57	4	HT, KBH	Nrş operasyon	9	33	300	25		hidrosefali	<i>K. pneumoniae</i> (GSBL)	ölüm
erkek	77	10	HT, DM, KKY	Nrş operasyon	9	0.3	242	25	Şant revizyonu	hidrosefali	<i>S. aureus</i>	ölüm
erkek	33	4		Şant	12	0.82	141	0			<i>P. aeruginosa</i>	sağkalım
kadın	54	5	HT	Nrş operasyon	9	0.17	105	120	Şant revizyonu	hidrosefali	<i>A. baumannii</i>	ölüm
erkek	19	0		Nrş operasyon	9	0.89	165	53	Rinore tamir		<i>A. baumannii</i>	sağkalım
erkek	39	4		Şant	14	0.78	289	0		hidrosefali	<i>A. baumannii</i>	sağkalım
erkek	25	4		Şant	9	0.23	284	25		hidrosefali	<i>C. parapsilosis</i>	ölüm
erkek	78	10	HT, KKY	Nrş operasyon	9	0.21	210	45			<i>P. oleovorans</i>	ölüm
erkek	42	1		Şant	13	0.24	63	0			<i>A. baumannii</i>	sağkalım
erkek	63	6		Şant	15	0.75	81	0		hidrosefali	<i>K. pneumoniae</i> (GSBL)	sağkalım
kadın	46	6	Solid tumor	Nrş operasyon	12	0.26	282	30	Şant revizyonu	beyin apse	<i>K. pneumoniae</i> (GSBL)	ölüm
erkek	70	6		Nrş operasyon	9 + entübe	0.03	487	60	Şant revizyonu		<i>A. baumannii</i>	ölüm

Kılavuza uygun ampirik tedavi başlanan ancak tedavi etkin değerlendirilmeyen 22 hastanın 15 (%68.1)'i eksitus olmuştur (Tablo 28). BA hastalarında kılavuz uygunluğu ve etkinlik yüksek oranlarda gözlenmiştir (sırasıyla % 87.1 ve % 87.1). Buna karşılık KM grubunda hem kılavuz uygunluğu %80.9, hem de tedavi etkinliği % 40.4 ile en düşük düzeyde bulunmuştur (Tablo 29).

Tablo 28: Tanı gruplarına göre ampirik tedavi başlama ve etkinlik

	ABM (n=184)	SHİM (n=131)	BA (n=31)	KM (n=47)
Kılavuz Uygun (n,%)	171 (% 92.9)	104 (%79.4)	27 (% 87.1)	38 (% 80.9)
Etkin (n,%)	156 (%84.7)	82 (%62.6)	27 (% 87.1)	19 (% 40.4)

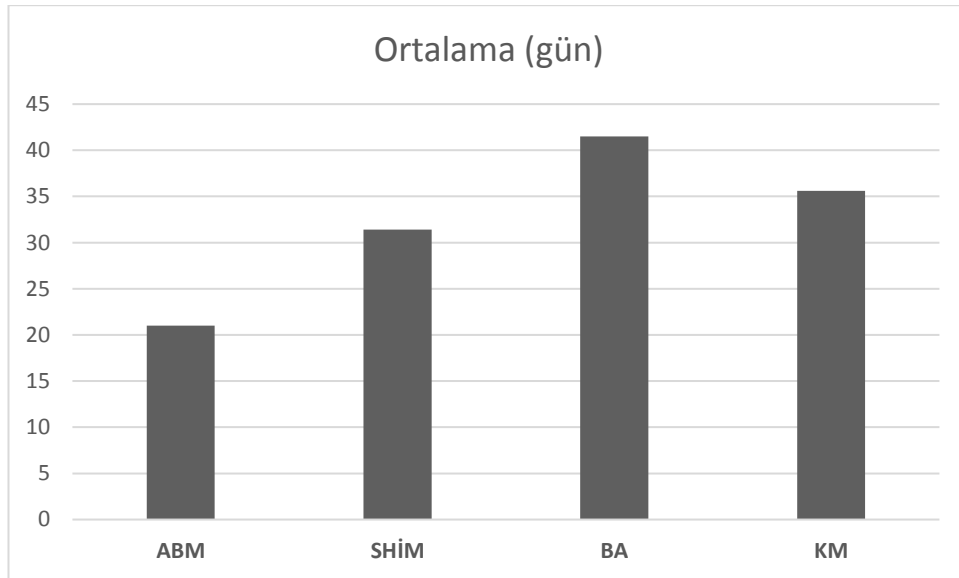
Tablo 29: ABM ve SHİM tanısı alan hastalarda ampirik başlanan tedavinin etkin olmadığı hastalarda mortalite oranı

	etkin olmayan tedavi (n)	eksitus (n)	%
ABM	15	11	73.3
SHİM	22	15	68.2

393 hastanın 131'i (% 33.3) YBÜ' de izlenmiştir. YBÜ'de, başvuru sonrası ortalama bir gün (min: 1 – maks: 22; IQR: 1–2.5) içinde gerçekleşmiştir. YBÜ'a yatış endikasyonları ise şunlardır: GKS düşüklüğü (n=74, %56.5), post-operatif YBÜ takip ihtiyacı (n=44, (33.6), akut solunum arresti (n=4, %3.1), intrakraniyal kanama (n=4, %3.1), travma sonrası YBÜ takip ihtiyacı (n=3, %2.3) ve septik şok (n=2, %1.5). 51 hastada şant enfeksiyonu tanısı konulmuştur. Bunların altısında aynı zamanda distal şant enfeksiyonu bulguları mevcuttu. Şant enfeksiyonu tanısı alan hastaların 25 (% 54.3)'ine şant revizyonu yapılmıştır.

Hastaların hastanede kalış süreleri tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde, en kısa ortalama süre ABM grubunda saptanmış olup, bu grup hastalar ortalama 21 gün (± 19.3) hastanede kalmıştır. En uzun yatış süresi ise BA grubunda gözlenmiş ve bu hastalar ortalama 41 gün (± 25.6) hastanede kalmıştır. SHİM ve KM gruplarında sırasıyla 31 gün (± 22.5) ve 35 gün (± 29.6) ortalama yatış süreleri hesaplanmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$)(Grafik 7).

Grafik 7: Tanıdan itibaren hastanede kalış süresi dağılımı



4.10. Mortaliteyi Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Hastaların 91 (%23.1)'si hastane yatışı sırasında eksitus olmuştur, 13 (%3.3) hastada kalıcı nörolojik sekel gelişmiştir. ABM tanı grubunda 35 (%19) hasta exitus olmuş, 2 hastada 2 (%1.8) hastada sekel (işitme kaybı) gelişmiştir. SHİM grubunda 131 hastanın 39 (%29.8)'u eksitus olmuş, 7 (%5.3) hastada nörolojik sekel gelişmiştir. BA grubunda 31 hastanın 7(%22.6)'si eksitus olmuş, 3 (%9.7) hastada nörolojik sekel gelişmiştir. KM grubunda 47 hastanın 10 (%21.3)'u eksitus olmuş, 1 (%2.1) hastada hastada nörolojik sekel gelişmiştir. Her bir tanı grubunun mortalite oranı incelendiğinde, SHİM grubundaki mortalite oranı %29.8 olup, bu oran diğer tanı gruplarına göre yüksektir ($p = 0.038$). ABM grubunda da mortalite oranı daha yüksek seyretmiş (%19), ancak istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0.089$). BA ve KM gruplarında ise mortalite oranları sırasıyla %22.6 ve %21.3 olup, diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p = 1.000$ ve $p = 0.888$) (Tablo 30).

Tablo 30: Tanı grupları arasında hastane içi ölüm oranlarının karşılaştırması

	Sağkalım (n,%)	Ölüm (n,%)	p değeri
ABM	149 (81)	35 (19)	0.089
SHİM	92 (70)	39 (29.8)	0.038
BA	24 (77.4)	7 (22.6)	1.000
KM	37 (78.7)	10 (21.3)	0.888

Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, risk faktörleri ve başvuru şikayetlerinin mortalite üzerindeki etkisi değerlendirildi. Ölen ve sağ kalan hastaların yaş dağılımları karşılaştırıldığında, ölen hastaların yaş ortalamasının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p = 0.009$). Ayrıca HT ($p = 0.003$), DM ($p = 0.032$), KKY ($p = 0.001$) ve solid organ malignitesi ($p = 0.018$) ölen hastalarda sağ kalanlara göre anlamlı düzeyde fark izlendi. Ancak kulak enfeksiyonu öyküsünün olması sağ kalma ile anlamlı ilişkili bulundu ($p = 0.022$). Başvuru şikayetleri arasında yer alan ateş ($p = 0.027$), nöbet ($p = 0.022$), bilinç değişikliği ($p < 0.001$) ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek izlenirken, baş ağrısı ($p = 0.036$) sağkalım ile anlamlı ilişkili olduğu görüldü. Bununla birlikte, yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, KBH, KOAH, romatolojik hastalıklar, HIV enfeksiyonu, şant varlığı, cerrahi öyküler ve diğer başvuru şikayetlerinin mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmadı (Tablo 31).

Tablo 31: Tüm hastalarda demografik veriler, komorbiditeler, risk faktörleri ve başvuru şikayetlerinin mortaliteye olan etkisi (n=393)

	Sağkalım (n=302)		Ölüm (n=91)		p değeri
	n	%	n	%	
Yaş (ort ± ss)	51 ± 18.6		56.9 ± 17.3		0.009
Cinsiyet (erkek)	178	58.9	52	57.1	0.760
HT	139	46	58	63.7	0.003
DM	75	24.8	33	36.3	0.032
KBH	10	3.3	11	12.1	*
KKY	20	6.6	17	18.7	0.001
KOAH	48	15.9	17	18.7	0.530
KKH	3	1	4	4.4	*
Solid organ malignite	29	9.6	17	18.7	0.018
Hematolojik malignite	6	2	3	3.3	*
Romatolojik hastalık	6	2	5	5.5	*
HIV	8	2.6	3	3.3	*
Şant varlığı	42	13.9	14	15.4	0.724
KBB operasyon öyküsü	4	1.3	1	1.1	.
NRŞ operasyon öyküsü	84	27.8	34	37.4	0.082
Kafa travması	32	10.6	6	6.6	0.257
Kulak enfeksiyonu	39	12.9	4	4.4	0.022
Diş apse/girişim	20	6.6	6	6.6	0.992
Sinüzit	44	14.6	3	3.3	*
Rinore	20	6.6	3	3.3	0.236
Otore	5	1.7	1	1.1	*
Ateş	237	78.5	80	87.9	0.046
Nöbet	26	8.6	18	19.8	0.003
Bilinç değişikliği	158	52.3	60	65.9	0.022
Baş ağrısı	256	84.8	68	74.7	0.027
Bulantı-kusma	157	52	48	52.7	0.899
FND	60	19.9	19	20.9	0.833
Kilo kaybı	32	10.6	11	12.1	0.689
Gece terlemesi	24	7.9	11	12.1	0.224
Gribal yakınma	40	13.2	4	4.4	*
Herpes Labialis	8	2.6	1	1.1	*
Şikayetlerin süresi (gün) (ort ± ss)	7.4 ± 9.5		5.1 ± 4.2		0.036

Mortalite oranları etken mikroorganizmalara göre değerlendirildiğinde, *S. aureus*, *Acinetobacter* spp., *Candida* spp. ve *Nocardia* spp. enfeksiyonlarında mortalite oranları diğer etkenlere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.036$, $p=0.001$, $p=0.040$ ve $p=0.013$). Buna karşın, *S. pneumoniae* olgularında mortalite oranı %10.2 olup, diğer etkenlerdeki mortalite (%25.0) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır ($p=0.034$). Diğer mikroorganizmalar arasında mortalite oranları farklılık göstermekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 32).

Tablo 32: Tüm hastalarda etkenlerin mortaliteye olan etkisi (n=393)

Etken	Ölen	Mortalite (%)	p değeri
Koagülaz negatif stafilokoklar (n=53)	11	20.8	0.787
<i>S. pneumoniae</i> (n=49)	5	10.2	0.034
Enterobacteriaceae (n=26)	9	34.6	0.233
<i>Acinetobacter</i> spp. (n=20)	11	55	0.001
<i>S. aureus</i> (n=17)	8	47.1	0.036
<i>L. monocytogenes</i> (n=16)	4	25	1.000
Diğer streptokoklar (n=13)	2	15.4	0.733
<i>Pseudomonas</i> spp. (n=11)	3	27.3	1.000
<i>Enterococcus</i> spp. (n=11)	2	18.2	0.973
Anaerobik bakteriler (n=7)	2	28.6	1.000
<i>Candida</i> spp. (n=6)	4	66.7	0.040
<i>C. neoformans</i> (n=4)	1	20	1.000
<i>M. tuberculosis</i> (n=4)	3	75	0.061
<i>Nocardia</i> spp. (n=3)	3	100	0.013
<i>N. meningitis</i> (n=1)	1	100	0.524
<i>H. influenzae</i> (n=1)	0	0	1.000
<i>B. melitensis</i> (n=1)	0	0	1.000

ABM tanısı alan hastalarda ölen olguların yaş ortalaması, sağ kalanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.019$). Ayrıca baş ağrısı ($p= 0.040$), gribal yakınma ($p=0.042$) sağ kalan hastalarda anlamlı olarak daha sık izlendi, FND varlığı ise ölen hastalarda anlamlı olarak daha sık izlendi ($p = 0.002$). Çalışmamızda ABM tanılı hastalarda etken mikroorganizmalar mortalite ile karşılaştırıldığında, *S. aureus* 'un etken olduğu olgularda mortalite oranı diğer etkenlere kıyasla daha yüksek bulunmuştur ($p =0.033$). Diğer etkenlerin mortalite oranlarında istatistiksel anlamlılık

izlenmemiştir. ABM tanılı hastalarda demografik veriler, komorbiditeler, risk faktörleri, başvuru şikayetleri ve etkenlerin mortaliteye olan etkisi Tablo 33’de verilmiştir.

Tablo 33: ABM tanılı hastalarda demografik veriler, komorbiditeler, risk faktörleri, başvuru şikayetleri ve etkenlerin mortaliteye olan etkisi (n=184)

	Sağkalım (n=149)		Ölüm (n=35)		p değeri
	n	%	n	%	
Yaş (ort ± ss)	52.8 ± 20.0		62.1 ± 16.0		0.019
Cinsiyet (erkek)	86	57.7	19	54.3	0.712
HT	72	51.7	22	37.1	0.122
DM	47	31.5	17	48.6	0.057
KBH	6	4	7	20	*
KKY	11	7.4	8	22.9	*
KOAH	23	15.4	7	20	0.511
KKH	1	0.7	2	5.7	*
Solid organ malignite	10	6.7	4	11.4	0.310
Hematolojik malignite	5	3.4	2	5.7	*
Romatolojik hastalık	5	3.4	4	11.4	*
HIV	1	0.7	1	2.9	*
Kafa travması	16	10.7	2	5.7	*
Rinore	9	6	2	5.7	*
Otore	4	2.7	1	2.9	*
Kulak enfeksiyonu	26	17.4	3	8.6	0.195
Diş apse/girişim	16	10.7	4	11.4	*
Sinüzit	26	17.4	3	8.6	0.195
Ateş	120	80.5	29	82.9	0.753
Nöbet	19	12.8	7	20	0.268
Bilinç değişikliği	100	67.1	28	80	0.136
Baş ağrısı	135	90.6	27	77.1	0.040
Bulantı-kusma	82	55	24	68.6	0.145
FND	19	12.8	12	34.3	0.002
Kilo kaybı	6	4	2	5.7	*
Gece terlemesi	2	1.3	2	5.7	*
Gribal yakınma	36	24.2	3	8.6	0.042
Herpes Labialis	8	5.4	0	0	*
Şikayetlerin süresi (gün) (ort ± ss)	5.2 ± 4.7		3.8 ± 3.4		0.062
<i>S. pneumoniae</i>	41	27.5	5	14.2	0.158
<i>L. monocytogenes</i>	11	7.3	4	11.4	0.657
<i>S. aureus</i>	3	2.0	4	11.4	0.033

SHİM tanılı hastalarda demografik veriler, komorbiditeler, risk faktörleri ve başvuru şikayetlerinin mortaliteye olan ilişkisi incelendiğinde HT ve mortalite arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Diğer parametreler arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Çalışmamızda SHİM tanılı hastalarda etken mikroorganizmalar mortalite ile karşılaştırıldığında, *Acinetobacter* spp. etken olduğu olgularda mortalite oranı diğer etkenlere kıyasla daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.004$). Diğer etkenlerde mortalite oranları düşük olup istatistiksel anlamlılık izlenmemiştir (Tablo 34).

Tablo 34: SHİM tanılı hastalarda demografik veriler, komorbiditeler, risk faktörleri, başvuru şikayetleri ve etkenlerin mortaliteye olan etkisi (n=131)

	Sağkalım (n=92)		Ölüm (n=39)		p değeri
	n	%	n	%	
Yaş (ort ± ss)	49.6 ± 17.5		53.1 ± 17.2		0.262
Cinsiyet (erkek)	51	55.4	22	56.4	0.918
HT	37	40.2	25	65.1	0.012
DM	12	13	9	23.1	*
KBH	2	2.2	1	2.6	*
KKY	4	4.3	6	15.4	*
KOAH	17	18.5	8	20.5	0.786
KKH	2	2.2	0	0	*
Solid organ malignite	17	18.5	11	28.2	0.214
Şant varlığı	41	44.6	14	35.9	0.358
KBB operasyon öyküsü	3	3.3	1	2.6	*
NRŞ operasyon öyküsü	77	83.7	32	82.1	0.818
Kafa travması	14	15.2	4	10.3	0.451
Rinore	11	12	1	2.6	*
Otore	1	1.1	0	0	*
Ateş	81	88	37	94.9	0.232
Nöbet	2	2.2	8	20.5	*
Bilinç Değişikliği	41	44.6	23	59	0.131
Baş Ağrısı	65	70.7	25	64.1	0.460
Bulantı-Kusma	41	44.6	13	33.3	0.232
FND	10	10.9	3	7.7	0.578
Kilo Kaybı	1	1.1	0	0	*
Gece Terlemesi	0	0	0	0	*
Operasyon bölgesinde akıntı	16	17.4	11	28.2	0.162
Gribal yakınma	2	2.2	0	0	*
Şikayetlerin süresi (gün) (ort ± ss)	4.6 ± 3.2		3.9 ± 2.3		0.241
Koagulaz negatif stafilokoklar	32	34.7	8	20.5	0.157
<i>Enterobacteriaceae</i>	12	13.0	7	17.9	0.647
<i>Acinetobacter</i> spp.	7	7.6	11	28.2	0.004

BA tanılı hastalarda demografik veriler, komorbiditeler, risk faktörleri ve başvuru şikayetlerinin mortaliteye olan ilişkisi incelendiğinde anlamlı farklılık izlenmedi. BA tanılı hastalarda etkenlere göre mortalite incelendiğinde anlamlı ilişkili tespit edilmediği için tabloda gösterilmemiştir (Tablo 35).

Tablo 35: BA tanılı hastalarda demografik veriler, komorbiditeler, risk faktörleri ve başvuru şikayetlerinin mortaliteye olan etkisi (n=31)

	Sağkalım (n=24)		Ölüm (n=7)		p değeri
	n	%	n	%	
Yaş (ort ± ss)	53.5 ± 14.3		53.6 ± 13.6		0.850
Cinsiyet (erkek)	18	75	6	85.7	0.551
HT	17	70.8	5	71.4	0.976
DM	11	45.8	5	71.4	0.233
KBH	2	8.3	3	42.9	*
KKY	3	12.5	1	14.3	*
KOAH	6	25	1	14.3	*
KKH	0	0	1	14.3	*
Nakil öyküsü	0	0	2	28.6	*
Solid organ malignite	2	8.3	1	14.3	*
Hematolojik malignite	0	0	1	14.3	*
Romatolojik hastalık	0	0	1	14.3	*
Kulak enfeksiyonu	12	50	1	14.3	*
Diş apse/girişim	4	16.7	2	28.6	*
Sinüzit	10	41.7	0	0	*
Ateş	15	62.5	5	71.4	*
Nöbet	2	8.3	0	0	*
Bilinç değişikliği	7	29.2	3	42.9	*
Baş ağrısı	23	95.8	6	85.7	0.338
Bulantı-kusma	12	50	5	71.4	0.316
FND	14	58.3	2	28.6	*
Kilo kaybı	1	4.2	1	14.3	*
Gece terlemesi	0	0	2	28.6	*
Şikayetlerin süresi (gün) (ort ± ss)	11.2 ± 10.8		9.4 ± 4.5		0.632

KM tanılı hastalarda demografik veriler, komorbiditeler, risk faktörleri ve başvuru şikayetlerinin mortaliteye olan ilişkisi incelendiğinde anlamlı farklılık izlenmedi. KM tanılı hastalarda etkenlere göre mortalite incelendiğinde anlamlı ilişkili tespit edilmediği için tabloda gösterilmemiştir (Tablo 36).

Tablo 36: KM tanılı hastalarda demografik veriler, komorbiditeler, risk faktörleri ve başvuru şikayetlerinin mortaliteye olan etkisi (n=47)

	Sağkalım (n=37)		Ölüm (n=10)		p değeri
	n	%	n	%	
Yaş (ort ± ss)	46.1 ± 17.1		56.1 ± 22.2		0.176
Cinsiyet (erkek)	23	62.6	5	50	*
HT	13	35.1	6	60	*
DM	5	13.5	2	20	*
KKY	2	5.4	2	20	*
KOAH	2	5.4	1	10	*
KKH	0	0	1	10	*
Nakil öyküsü	1	2.7	0	0	*
Solid Organ malignite	0	0	1	10	*
Hematolojik malignite	1	2.7	0	0	*
Romatolojik hastalık	1	2.7	0	0	*
HIV	7	18.9	2	20	*
Diş apse/girişim	0	0	0	0	*
Sinüzit	3	8.1	0	0	*
Ateş	21	56.8	9	90	0.063
Nöbet	3	8.1	3	30	*
Bilinç değişikliği	10	27	6	60	*
Baş Ağrısı	33	89.2	10	100	0.277
Bulantı-Kusma	22	59.5	6	60	0.975
FND	17	45.9	2	20	*
Kilo Kaybı	24	64.9	8	80	0.362
Gece Terlemesi	22	59.5	7	70	0.543
Şikayetlerin süresi (gün) (ort ± ss)	21.1 ± 18.0		11.4 ± 5.3		0.068

5. TARTIŞMA

SSS enfeksiyonları, ciddi morbidite ve mortalite oranları ile sağlık sistemleri açısından önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Son yıllarda bu enfeksiyonların insidansında belirgin bir artış gözlenmektedir. Bu artış, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerin sayısının çoğalması, malignitelerin tedavi edilebilir olması ancak artan immunsupresyon ve yaşlanan nüfus oranındaki artış gibi nedenlerle açıklanabilir (58). Ayrıca, invaziv nörolojik girişimlerin sayısındaki artış da enfeksiyon riskini artıran bir diğer önemli faktördür (2). Bunların yanı sıra dönemsel olarak ortaya çıkan yeni menenjit etkenleri de bu hastalıkların artışına neden olan diğer bir durumdur (41).

SSS enfeksiyonları her iki cinsiyeti de etkileyebilmektedir (1). Türkiye’den bildirilen ABM üzerine yapılan bir çalışmada hastaların % 63.1’i erkektir, ve yine Türkiye’den SHİM hastaları üzerine yapılan bir diğer çalışmada hastaların %54.9’u erkek olarak bulunmuştur (25,46). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hastaların %58.5’i erkekti. Ayrıca literatürde, SSS enfeksiyonlarının tüm yaş gruplarında bildirildiği izlenmektedir (25,90,96,111). Çalışmamız 18 yaş ve üzerinde erişkin hastalar üzerinde gerçekleştirilmiş olup yaş ortalaması 52.7, literatür ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı incelendiğinde tanı grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Hastaların yıllara göre dağılımı incelendiğinde 2011–2015 döneminde ve 2016–2020 döneminde diğer dönemlere kıyasla daha fazla hasta tespit edilmiş olup, çalışma süresince epidemik özellik gösteren menenjit olguları tespit edilmemiştir. Genişletilmiş Bağışıklama Programı çerçevesinde, 2016 yılından itibaren 65 yaş üstü bireyleri kapsayacak şekilde PCV13 ücretsiz uygulaması ülkemizde hayata geçmiştir (35). Ancak bu durumun hasta sayısı üzerinde etkisini değerlendirmek için hastaların aşı olma durumlarının değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABM tanısı alan hastalarda eşlik eden komorbiditeler incelendiğinde Venezuela’da gerçekleştirilen bir çalışmada, ABM tanısı konulan hastaların %67.9’unda HT tespit edilmiştir (112). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada ABM tanılı hastalarda en sık HT (%26.3) ve DM (%20.2) görüldüğü bulunmuştur (113). Nitekim DM hastalarında ABM gelişme riski daha yüksektir (114). Çalışmamızda literatüre benzer olarak ABM tanılı hastalarda en sık HT (%51) ve DM (% 34.8) tespit edilmiştir. ABM tanılı hastalarda DM tanısı iki kat fazla bulunmuştur. SHİM tanısı alan hastalarda eşlik eden komorbiditeler incelendiğinde, Romanya’da yapılan bir çalışmada, postoperatif menenjit gelişen hastaların %62.5’ine HT eşlik ettiği bildirilmiştir (115). Benzer şekilde, çalışmamızda SHİM tanılı hastalarda en sık HT (%47.3), DM (%16) tespit edilmiştir. BA tanısı alan hastalarda eşlik eden komorbiditeler incelendiğinde, geniş hasta serilerinde yapılan analizlerde, BA olan hastaların yaklaşık %23’ünde DM saptanmıştır (90). Kore’den bildirilen bir çalışmada BA tanılı hastaların çoğunda DM (%40) bulunmuş, bunu HT (%36) ve malignite (%8) izlemiştir (116). Çalışmamızda literatüre paralel olarak BA tanılı hastalara en sık HT (%71), DM (%51.6), malignite (%12.9) eşlik ettiği bulunmuştur. BA tanısı alanlara DM eşlik etme sıklığı 3.1 kat artmış bulunmuştur. DM, menenjit ve beyin apsesi gelişme riskini artıran önemli bir faktördür ve bu hastalarda klinik seyir hızla kötü seyredebileceğinden, SSS enfeksiyonu bulguları varlığında ayırıcı tanıda erkenden düşünülmelidir. KM tanısı alan hastalarda eşlik eden komorbiditeler incelendiğinde, literatürde nörosifiliz, nörobruselloz ve TBM hastalarını ele alan hastalara dair çalışmalarda eşlik eden komorbiditelerde HIV üzerinde durulmuş, diğer komorbiditelere dair detaylı veri yer almamaktadır (54,97,117,118). Çalışmamızda KM hastalarına eşlik eden komorbiditeler incelendiğinde diğer tanı gruplarına benzer olarak en sık HT (%40.4), DM (%15) saptanmıştır, ayrıca dikkat çekici bir bulgu olarak KM tanılı hastaların yaklaşık %20’sinde HIV enfeksiyonu olduğu görülmüştür. HIV ileri immunsupresyon ile fırsatçı patojenlerin SSS enfeksiyonu oluşturma riskini arttırmaktadır. Literatürde HIV hastalarında TBM, kriptokok menenjiti, nörosifiliz ve fungal menenjitler bildirilmiştir (54,97,99). Bu nedenle, KM etiyolojisinin araştırılmasında HIV enfeksiyonunun mutlaka sorgulanması ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından tanısal değerlendirme yapılmasının önemli olduğu düşünülmektedir.

SSS enfeksiyonları; genellikle hematogen yolla (kan dolaşımı aracılığıyla), anatomik komşuluk gösteren lokal enfeksiyonların (örneğin sinüzit, otitis media, dış apsesi) doğrudan yayılımıyla veya kafa travması, cerrahi girişimler gibi durumlarda meninks bütünlüğünün bozulmasıyla gelişmektedir (1). Kulak enfeksiyonları, dış apseleri ve sinüzit gibi parameningeal odak enfeksiyonları, ABM gelişimi için önemli ve sık karşılaşılan risk faktörlerindendir (119). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada ABM'li erişkin hastaların yaklaşık %55'inde parameningeal enfeksiyonlar (özellikle sinüzit %23, otitis media %19) saptanmıştır (120). Çalışmamızda benzer şekilde, kulak enfeksiyonu öyküsü olan bireylerde ABM gelişme riski 2.6 kat artmış bulunmuştur. Dış apsesi veya enfeksiyonu olanlarda bu risk 4.1 kat, sinüzit öyküsü olanlarda ise yaklaşık 2 kat artış göstermiştir. Benzer şekilde, literatürde baş-boyun kaynaklı enfeksiyonların BA ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (95,121). Çalışmamızda BA gelişme sıklığı, kulak enfeksiyonu, dış apsesi ve/veya dış enfeksiyonu ve sinüzit öyküsü olanlarda artmış olarak saptandı. Bu nedenle baş,boyun ve oral bölgede gelişen enfeksiyonların SSS enfeksiyona neden olabileceği ve erken tanı ve tedavi için hızlı davranılması gerektiği akılda bulundurulmalıdır.

SHİM, özellikle kraniotomi, EVD ve lomber drenaj uygulamaları sonrasında gelişen mortal enfeksiyondur (2). Chen ve arkadaşlarının 1016 nöroşirürji olgusunu içeren geniş ölçekli retrospektif çalışmasında, majör kraniotomi, EVD ve lomber drenaj varlığı, SHİM gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır (122). Reichert ve arkadaşlarının kraniotomi geçiren hastalar üzerinde yaptığı çalışmada; uzun cerrahi süre, postoperatif BOS sızıntısı, SHİM gelişimiyle ilişkili risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (45). Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak SHİM gelişme sıklığı şant bulunanlarda, nöroşirürjik operasyon öyküsü olanlarda artmıştı. Ayrıca rinore ile SHİM gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Nöroşirürjik operasyon geçirmiş hastalarda postoperatif dönemde gelişen enfeksiyon ve nörolojik belirtilerin dikkatle değerlendirilmesi önemli olduğu düşünülmektedir.

ABM tanısı alan hastalarda baş ağrısı, ateş, ense sertliği ve bilinç durumunda değişiklik gibi klasik belirtilerin hastaların büyük çoğunluğunda görüldüğü çeşitli çalışmalarda da gösterilmiştir (111,123,124). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada ABM tanılı hastalarda en sık ateş (%87.6), baş ağrısı (%54.7), kusma (%45)

bildirilmiştir (24).Özellikle Pajor ve arkadaşları, ABM hastalarının %95'inde baş ağrısı, ateş, bilinç değişikliği ve ense sertliği gibi semptomlardan en az ikisinin görüldüğünü vurgulamıştır (124). Benzer şekilde, Nimitvilai'nin çalışmasında da baş ağrısı, ateş ve bilinç değişikliği en sık başvuru belirtileri olarak raporlanmıştır (111). Çalışmamızda hastaların klinik semptomları değerlendirildiğinde, ABM tanısı alan hastalar en sık baş ağrısı ve ateş şikayetiyle başvurmuştu. Daha sonra sırasıyla bilinç değişikliği, bulantı-kusma, nöbet tespit edilmiştir. Çalışmamızda tanı grupları arasında başvuru semptomları karşılaştırıldığında, ABM grubunda ise bilinç değişikliği ile başvuru anlamlı olarak daha yüksekti. SHİM tanısı alan hastalarda yapılan ülkemizden bildirilen bir çalışmada hastaların başvuru klinik şikayetleri en sık ateş ve bilinç bulanıklığı olarak bildirilmiştir (46). Türkiye'de yürütülmüş SHİM tanılı hastalar üzerine yapılan bir diğer çalışmada en sık şikayetler ateş ve bilinç bulanıklığı olarak bulunmuştur (113). SHİM olgularında hastane ortamında edinilen dirençli mikroorganizmaların daha agresif klinik bulgularla seyretmesi de bu yüksek ateş oranını açıklayan bir faktördür (122). Çalışmamızda, literatürden farklı olarak SHİM tanılı hastaların en sık şikayetleri ateş ve baş ağrısıyken, bilinç değişikliği üçüncü en sık şikayet olmuş. Ayrıca tanı grupları arasında başvuru semptomları karşılaştırıldığında, SHİM tanısı alan hastalarda, ateş ile başvuru olasılığı 2.9 kat daha yüksek saptanmıştır. Hastane yatan ve/veya sağlık hizmeti almış hastalarda ateşin SHİM tanısı için önemli bir uyarıcı belirti olduğu akılda bulundurulmalı ve hastaların bu açıdan hızlıca değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. BA tanılı hastalar üzerine yapılan bir çalışmada hastaların başvuru şikayetleri; baş ağrısı, ateş, bulantı ve kusma, FND ve nöbet olarak bulunmuştur (116). FND, BA hastalarında lezyonun lokalizasyonuna bağlı gelişen lateralize bulguların tanı sürecindeki önemini vurgulamaktadır (90).Çalışmamızda literatüre benzer şekilde, BA tanılı hastalarda en sık şikayetleri baş ağrısı ve ateşti. Çalışmamızda BA tanılı hastalarda, ateş, baş ağrısı gibi klasik bulguların yanı sıra FND, nöbet, bulantı kusma gibi bulgular ile kliniğe başvurması dikkat çekicidir (FND ile başvuru oranı, diğer gruplara göre yaklaşık 5 kat daha fazlaydı). FND ile başvuran hastalarda da BA olabileceği tanımlar arasında mutlaka akla gelmelidir. Literatürde KM tanılı hastaların etiyolojiye bağlı olarak ateş, baş ağrısı, bulantı kusma, halsizlik, kilo kaybı gibi çeşitli şikayetler ile kliniğe başvurduğu tespit edilmiştir (54,97,101,117,118). Çalışmamızda KM tanısı alan hastalarda en sık

başvuru şikayeti diğer gruplara benzer şekilde baş ağrısıdır. Ancak kilo kaybı ve gece terlemesi gibi sistemik semptomlarla başvuru sıklığı diğer tanı gruplarına göre oldukça yüksektir; bu hastalarda kilo kaybı ile başvuru 65 kat, gece terlemesi ile başvuru ise 91 kat daha sık görülmüştür. Bu bulgular, KM'nin sıklıkla tüberküloz veya fungal etkenlerle ilişkili subakut ve sistemik seyirli bir enfeksiyon olması ile tutarlıdır (97). Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde farklı tanı gruplarının özgün semptom profili sergilediği görülmüştür. Tanıda bu klinik farklılıkların dikkate alınmasının önemli olduğunu düşünülmektedir.

Literatürde ABM ve SHİM tanılı hastaların semptom süresi bir ila 10 gün arasında değişmekte iken (88,97,119); BA tanılı hastalarda ortalama semptom süresi sekiz gün olarak bulunmuştur (116). KM tanılı hastalarda başvuru semptom süresinin etiyolojiye bağlı değişmekle birlikte ortalama 28 gün olduğu beklenmektedir (97). Çalışmamızda tanı grupları arasında başvuru şikayetlerinin süresi karşılaştırıldığında en kısa semptom süresi ABM ve SHİM tanısı alan hastalarda izlenmiştir. BA tanısı alanlarda ise semptom süresi ortalama 10.8 ± 9.7 gün olup daha subakut bir seyir izlemektedir. En uzun semptom süresi ise KM tanısı alanlarda (19.1 ± 16.6) saptanmış bazı hastalarda başvuru şikayetlerinin 90 güne kadar sürdüğü belirlenmiştir. Bulgular literatür ile uyumlu olup başvuru şikayetlerinin süresinin tanıda yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Menenjit hastalarının değerlendirildiği çalışmalarda fizik muayene bulgularında en sık ateş, ense sertliği, afazi, daha nadir döküntü, hemipleji, fasyal paralizi tespit edilmiştir (25,46,111,113). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada ABM tanılı hastaların çoğunda (%89.8) ense sertliği tespit edilmiştir (25). Literatürle benzer olarak çalışmamızda ABM tanısı alan hastaların fizik muayenesinde en sık ateş ve ense sertliği tespit edilmiştir. Ülkemizden bildirilen SHİM hastaları üzerine yapılan bir çalışmada ateş saptanma oranı %81.9, ense sertliği saptanma oranı %24.3'tür (46); yine Türkiye'den bildirilen bir başka çalışmada, başvuru fizik muayene bulguları arasında en sık ateş, ense sertliği ve nöbet tespit edilmiştir (46,113). Çalışmamızda SHİM tanısı alan hastaların fizik muayenesinde en sık ateş ve ense sertliği olup, sonuçlarımız literatürle benzerdi. Tanı gruplarına göre fizik muayene bulguları karşılaştırıldığında, ateş SHİM ve ABM'de en sık bulguydu, ancak başvuru anında

ateş tespit edilemeyen hastalarımız olduğundan ateş olmadığında SSS enfeksiyonunun direkt olarak ekarte edilemeyeceği akılda bulundurulmalıdır. Nitekim literatürde de klasik menenjit triadının (ateş, ense sertliği, bilinç değişikliği) her hastada bir arada görülmediği, özellikle yaşlı ve immünsuprese bireylerde ateşin eksik olabileceği belirtilmiştir (27,125). Çalışmamızda da bu bulgularla benzer olarak, menenjite özgü klasik triadın ABM tanısı alan hastaların yarısına yakınında, SHİM tanısı alan hastaların yalnızca dörtte birine yakınında saptandığı görülmüştür. Bu klasik triat BA ve KM grubu hastalarda daha az oranda tespit edilmiştir. Dolayısıyla, ateş, ense sertliği ve bilinç değişikliği gibi klinik bulgular SSS enfeksiyonlarının tanısında önemli olmakla birlikte, bu belirtilerin yokluğu tanıyı dışlamak için yeterli bir kriter olarak değerlendirilmemelidir.

Literatür incelendiğinde SSS enfeksiyonlarında farklı tanı grupları arasında başvuru GKS değerlerinin karşılaştırmasına dair bir veri tespit edilmemiştir. Çalışmamızda hastaların başvuru anındaki GKS değerleri incelendiğinde; BA ve KM tanısı alan hastalarda GKS ortalamaları, ABM ve SHİM gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgu, ABM ve SHİM gibi akut ve hızlı progresyon gösteren enfeksiyonlarda nörolojik bulguların daha belirgin olabileceğini, buna karşın BA ve KM gibi genellikle subakut veya kronik seyirli enfeksiyonlarda bilinç durumunun başvuru anında daha az etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

ABM’de BOS protein düzeyinin genellikle 100–500 mg/dL aralığında olduğu, lökosit sayısının ise çoğunlukla 100 hücre/mm³’ü geçtiği bildirilmektedir (1,119,123). Benzer şekilde Türkiye’den bildirilen bir çalışmada ABM’lerde BOS protein ortalaması 300 mg/dL, BOS lökosit sayısı da 1445 hücre/mm³ saptanmıştır (24) . SHİM tanılı hastalarda BOS protein düzeylerinin (> 100–mg/dL) BOS lökosit sayısının yüksek olması beklenmektedir (5). BA tanılı hastaların incelendiği bir çalışmada, 10 hastaya (%40) lomber ponksiyon uygulanmış; bu hastaların yedisinde (%70) BOS artmış hücre sayısı (>5 × 10⁶ hücre/L) saptanmıştır. Ayrıca sekiz hastada BOS protein düzeyi 50 mg/dL’nin üzerinde bulunmuştur (116). Çalışmamızda LP yapılan hastalarda BOS protein ve lökosit düzeyi tanı grupları arasında anlamlı farklılık göstermiştir; en yüksek ortalama BOS protein düzeyi ABM grubunda, en

yüksek BOS lökosit sayısı da ABM grubunda saptanmıştır. KM hastalarında etiyolojiye bağlı olarak BOS bulguları değişebilmektedir, glukoz düzeyinin <40 mg/dL olması, özellikle fungal ve tüberküloz menenjit gibi enfeksiyöz kronik menenjit nedenlerinde ayırt edici bir bulgudur; buna karşılık nörosifilizde glukoz düşüklüğü beklenmez (58,97). Çalışmamızda KM tanısı alan hastalarda akut menenjit ile başvuran hastalardan farklı olarak daha düşük BOS protein, daha yüksek BOS glukoz ve daha düşük BOS lökosit sayısı tespit edilmiştir. Bu farklılıklar, KM vakalarında BOS parametrelerinin yorumlanmasında etiyolojik ajanın dikkate alınmasının tanısal doğruluk açısından önem taşıdığını göstermektedir.

Literatürde de Gram boyamanın ABM ve SHİM tanısında duyarlılığının %60–90, özgüllüğünün ise %100 olduğu bildirilmektedir (1,15,59). Çalışmamızda LP yapılan hastaların BOS mikrobiyolojik değerlendirmesinde Gram boyama ile mikroorganizma tespiti ABM ve SHİM gruplarında diğer tanı gruplarına göre yüksek tespit edildi. Akut menenjit vakalarında Gram boyamanın mikroorganizmaların erken tespitinde önemli bir yerde olduğu görülmektedir. Çalışmamızda BOS kültüründen mikroorganizma izolasyonu tanı grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. BA ve SHİM gruplarında BOS örneği alınan hastalarda %90'ın üzerinde mikroorganizma tanımlanmıştır. Buna karşılık ABM tanısı alan hastaların yalnızca %56.2'sinde BOS kültürde üreme tespit edilmiştir. Kültür, bakteriyel menenjit tanısında altın standart yöntemdir. Literatürde ABM tanısı alan hastaların BOS'unda %80-90 kültür pozitifliği bildirilmiştir (1). Literatürde LP'den önce antimikrobiyal tedavi almış olgularda Gram boyama duyarlılığının %40–60'a, kültür pozitifliğinin ise %50'nin altına düştüğü bildirilmiştir (60,61). Çalışmamızda ABM grubunda mikroorganizma tespit oranının daha düşük olma nedeni olarak hastaneye başvurmadan önce antibiyotik kullanılmış olması düşünülmektedir. Hastaneye başvurmadan önce antibiyotik kullanan hastaların %66.9'unda mikroorganizma izole edilememiştir. Antibiyotik kullanmayan hastaların % 71.2'sinde ise BOS kültüründe etken izole edilmiştir. Antibiyotik kullanmadan önce BOS örneği alınan hastalarda etken izole edilme olasılığı, antibiyotik kullanmış hastalara kıyasla 4.7 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, bakteriyel menenjit şüphesinde antibiyotik tedavisine

başlanmadan önce BOS örneği alınmasının tanısal doğruluğu artırmak açısından öneme sahip olduğunu desteklemektedir.

Literatürde, SSS enfeksiyonlarının tanısında serum inflamatuvar belirteçlerinin yeri uzun süredir araştırılmaktadır. CRP, lökosit ve ESR gibi klasik parametrelerin yanı sıra, PCT gibi yeni nesil biyobelirteçlerin de klinik ayırıcı tanıda kullanılabileceği öne sürülmektedir (126). Ancak bu belirteçlerin düzeylerindeki ne kadarlık bir artışın menenjit tanısına özgül olduğu netlik kazanmamıştır. Mısır'dan bildirilen bir çalışmada, serum PCT düzeyinin >0.98 ng/mL olması ABM ile ilişkili bulunmuştur (127). Çalışmamızda başvuru anındaki serum laboratuvar bulguları tanı gruplarına göre incelendiğinde KM dışında tüm tanı gruplarında lökositoz tespit edilmiştir, ve nötrofil hakimiyetinde olduğu saptanmıştır. WBC düzeyi, tanılar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ve en yüksek ortalama ABM grubunda bulunmuştur. CRP düzeyi tanı grupları arasında anlamlı farklılık göstermiş ve en yüksek ortalama SHİM grubunda izlenmiştir. Benzer şekilde, ESR da gruplar arasında anlamlı fark göstermiş ve en yüksek değer SHİM grubunda saptanmıştır. Başvuru serum PCT düzeyi, ABM ve BA gruplarında diğer tanı gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla, serum inflamatuvar belirteçleri SSS enfeksiyonlarının tanısında tek başına özgül olmasa da, klinik ve BOS bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde tanı ve ayırıcı tanıya önemli katkı sağlayabilecek yardımcı parametrelerdir.

Türkiye'de erişkin yaş grubuna yönelik retrospektif çok merkezli bir çalışmada, ABM olgularında *S. pneumoniae* en sık izole edilen etken olarak bildirilmiş (%69.2) (24), yine ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada ABM en sık etkeni *S. pneumoniae* olarak bulunmuştur (26). Afrika, Avrupa ve Amerika'dan bildirilen surveyans verilerinde ABM en sık etkeni *S. pneumoniae*'dir (21,58). Literatüre benzer şekilde çalışmamızda ABM tanılı hastalarda en sık *S. pneumoniae* (n=46, % 46) izole edildi. Çalışmamızda ABM tanılı hastalarda ikinci en sık izole edilen mikroorganizma *L. monocytogenes* (n=15, %15)'dir. ABD'de erişkin vakalarının %2-8'inden *L. monocytogenes* sorumludur (1). ABM tanılı hastalarda izole edilen etkenler arasında *L. monocytogenes*'in oranının yüksek olmasının olası nedenlerinden birisi kohortumuzun yaş ortalamasının yüksek olması (54.5) olabilir nitekim ülkemizden bildirilen yaş ortalaması 63 olan bir çalışmada *L. monocytogenes* oranı %8.8 olarak

bildirilmiştir (24). Çalışmamızda saptanan 15 *Listeria* menenjitinin 13 (%86.6) 'ü 50 yaş üzerindedir, ve 50 yaş üzeri 13 hasta incelendiğinde beşinde DM, üçünde KOAH, ikisinde solid organ malignitesi, ve birinde romatolojik hastalık öyküsü mevcuttur. Literatürde *Listeria* menenjitinin bağışıklığı baskılanmış bireylerde, yaşlılarda, kanser ve DM hastalarında daha sık görüldüğü bildirilmektedir, bizim çalışmamızın sonuçları da *Listeria* menenjitinin 50 yaş üzerinde ve immüsupresif hastalarda görüldüğünü desteklemektedir (1,59,123). SHİM hastaları üzerinde yapılan ülkemizden bildirilen bir çalışmada en sık tespit edilen etkenler sırası ile *Acinetobacter* spp., koagülaz negatif stafilokoklar, *S. aureus* ve *P. aeruginosa* 'dır (46). *Panic* ve arkadaşlarının 144 SHİM tanısı alan hasta üzerinde yaptığı çalışmada en sık etkenler *Acinetobacter* spp, *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae* olarak tespit edilmiştir (5). Bu veriler ile benzer olarak çalışmamızda SHİM tanılı hastalarda en sık izole edilen mikroorganizma koagülaz negatif stafilokoklar, ikinci sırada *Enterobacteriaceae* türleri vardı. BA izole edilen etkenler hastanın bağışıklık durumu, enfeksiyonun kaynağı ve yaş grubuna göre değişiklik göstermekle birlikte, en sık bildirilen patojenler *Streptococcus* spp, *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*, anaerobik bakteriler ya da mantarlardır. Yüz dört beyin apsesi olgusunun incelendiği bir çalışmada *Streptococcus* spp., özellikle viridans grubu streptokoklar, en sık izole edilen etken olarak tanımlanmıştır (128); benzer şekilde immün sistemi sağlam erişkinlerde en yaygın etkenlerin oral streptokoklar, stafilokoklar ve anaeroblar olduğu bildirilmiştir (129). Literatür ile uyumlu şekilde çalışmamızda BA tanılı hastalarda en sık izole edilenler anaerobik mikroorganizmalardı.

S. pneumoniae suşlarında penisilin direncinde dünya genelinde artış olduğu bildirilmektedir. Avrupa'da penisilin direnci 1970'li yıllarda ilk kez izole edilmiş ve takip eden yıllarda özellikle İspanya ve Macaristan gibi ülkelerde hızla yayılmıştır (130). 2000–2001 yıllarında İspanya'da 103 klinik izolattan elde edilen verilere göre, suşların %32'si penisiline dirençli bulunmuş ve bunların %7.7'si yüksek düzeyde direnç göstermiştir (131). Benzer şekilde 2000 yılında Amerika'dan bildirilen bir çalışmada suşların %50'sinden fazlasında penisilin direnci tespit edilmiştir. Türkiye'den bildirilen bir serotip ve direnç çalışmasında ise, 1997–2000 yılları arasında izole edilen *S. pneumoniae* suşlarının %23'ünün penisiline orta düzeyde

dirençli olduğu raporlanmıştır (132). Türkiye’den bildirilen daha güncel bir çalışmada ise 2015-2017 yılları arasında pnömokok suşlarının yalnızca %27.9’u penisilin duyarlı tespit edilmiştir (133). Literatürle uyumlu şekilde çalışmamızda *S. pneumoniae* izolatının %44.9’unda penisilin direnci tespit edilmiş, seneler içerisinde penisilin MİK değerlerinde artış bulunmuştur. Bu bulgular, yıllar içinde penisilin direncinde anlamlı bir artış olduğunu ve bu durumun global bir halk sağlığı sorunu haline geldiğini göstermektedir.

Literatürde MRG’nin, serebral parankim, omurilik ve kemik iliği düzeyindeki erken değişiklikleri saptamada BT’ye göre daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu vurgulanmaktadır (134). MRG’nin duyarlılığı, özellikle bakteriyel, fungal ve paraziter enfeksiyonlarda BT’ye kıyasla anlamlı ölçüde fazladır ve bu nedenle şüpheli olgularda erken dönemde MRG planlanması önerilmektedir (97). Özellikle BA tanısında MRG yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (135). Çalışmamızda hastaların %14 (n=55)’ünde BT’de patolojik bulgu tespit edilmemiş iken klinik şüphe ile çekilen MRG’de SSS enfeksiyonuna dair patolojik bulgu tespit edilmiştir, bu durum literatür ile uyumludur. Dolayısıyla, SSS enfeksiyonlarında BT ile sınırlı bulgu saptanan ya da kliniği ile görüntüleme uyumsuz hastalarda ileri değerlendirme için MRG tercih edilmelidir.

ABM ampirik tedavide 3. kuşak sefalosporinler ve vankomisin; 50 yaş üzerinde bu tedaviye ek ampisilin, immunsupresif hastalarda ise 3. kuşak sefalosporin yerine sefepim ya da meropenem önerilmektedir. (58). Çalışmamızda ABM tanısı alan hastaların %92.9’unda, tedavi bu öneriler doğrultusunda başlanmış ancak bu hastaların %8.7 (n=15)’sinde ampirik başlanan tedavi izole edilen mikroorganizmaya etkili bulunmamış veya mikroorganizma izole edilemeyen hastalarda klinik ve laboratuvar iyileşme izlenmemiştir. Ve bu hastaların % 73.3 (n=11)’ü eksitus olmuştur. Ampirik başlanan tedavi etkin bulunmayan 15 hasta detaylı incelendiğinde iki hastada 50 yaş altında *Listeria menenjit*i tespit edilmiştir. Bu hastalarda *Listeria menenjit*i için risk faktörü olarak bilinen immupresyon, kanser, alkolizm öyküsü veya DM risk faktörlerinden hiçbirisi bulunmamaktadır ve kaynak olarak çiğ süt ürünleri tüketimi düşünülmüştür. *Listeria menenjit*i çoğunlukla yenidoğan ve 50 yaş üstü hastalarda izlenmekte olup menenjit kılavuzlarında 50 yaş altı *Listeria menenjit*i tespit edilen

erişkin hastalarda HIV testi yapılması önerilmektedir (1). Hollanda’da 375 listeria menenjitinin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %21’inin 12 ay ile 59 yaş arasında olduğu bildirilmiştir ancak bu hastaların Listeria menenjitisi için risk faktörlerinin olup olmadığı belirtilmemiştir (136). Çalışmamızda BOS kültüründe *L. monocytogenes* üremesi bildirildikten sonra tedavi revizyonu yapılmış ancak hastalardan biri eksitus olmuştur. Bu hastada menenjit komplikasyonu olarak hidrosefali gelişmesinin mortaliteye neden olduğu düşünülmektedir. Hastane kaynaklı enfeksiyon etkenlerinden biri olan *A. baumannii*’nin toplum kökenli bir hastada izole edilmesi literatürde nadiren, vaka bazlı olarak bildirilmiştir (137,138). Çalışmamızda ampirik tedavi etkin bulunmayan hastalardan birinin BOS kültüründen *A.baumannii* izole edilmiştir. Bu hastanın yalnızca kafa travması öyküsü mevcut olup, travma sonrası çevrede bulunan *Acinetobacter* spp. suşları enfekte olabileceği düşünülmektedir. Çevresel koşullara yüksek adaptasyon yeteneği bulunan bu mikroorganizmanın, özellikle travma sonrası konakta potansiyel patojenite gösterebileceği akılda tutulmalıdır. Literatürde belirtildiği gibi ABM tanılı olguların %11–30’unda BOS kültürü negatif sonuçlanabilmektedir (79), Listeria menenjitisi olgularında ise bu oranın daha da yüksek olabileceği bildirilmektedir (136). Çalışmamızda ampirik tedavi etkin bulunmayan 12 hastada BOS kültüründe etken izole edilmemiştir. Hastaların hastaneye geç başvurması, başvuru öncesinde antibiyotik kullanımı ve mikrobiyolojik kültür yöntemlerindeki teknik sınırlılıklar, etken mikroorganizmanın izole edilmesini güçleştirmekte ve dolayısıyla hasta yönetimini zorlaştırmaktadır. Bu durum, özellikle tedaviye yön verecek mikroorganizmanın saptanmasında gecikmelere ve ampirik tedaviye bağımlılığın artmasına neden olmaktadır. İngiltere kılavuzları, kültür yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda tanısal doğruluğu artırmak amacıyla, özellikle sık karşılaşılan patojenlere yönelik olarak BOS örneklerinden PZR çalışılması önermektedir (60). Hastanemizde 2010-2022 yılları arasında BOS örneklerinden PZR çalışılmamış olup, bu mikrobiyolojik yöntemin eksikliği, kültür ile patojen izole edilemeyen vakalarda hasta yönetimini zorlaştırmıştır. PZR temelli yaklaşımlar, özellikle hızlı sonuç vermesi ve spesifik patojen hedeflemesi sayesinde, erken tanı konulması ve hedefe yönelik tedavi planlanması açısından klinik açıdan fayda sağlamaktadır. SHİM de ampirik tedavide vankomisin ile birlikte *P. aeruginosa* ’ya etkili bir beta-laktam antibiyotik (örneğin,

sefepim, seftazidim veya meropenem) kullanılması önerilmektedir (2). Çalışmamızda SHİM tanısı alan hastaların %79.4'ünde tedavi bu öneriler doğrultusunda başlanmış ancak bu hastaların %21.2 (n=22) 'sinde ampirik başlanan tedavi izole edilen mikroorganizmaya etkili bulunmamış veya mikroorganizma izole edilemeyen hastalarda klinik ve laboratuvar iyileşme izlenmemiştir. Ve bu hastaların %68.1 (n=15)'i eksitus olmuştur. Ampirik başlanan tedavi etkin bulunmayan yedi hastada BOS'da *A. baumannii* izole edilmiştir. Ayrıca *A. baumannii* üremesi bildirildikten sonra intratekal/intraventriküler kolistin tedaviye eklenmiştir buna rağmen hastaların %57 (n=4)'si exitus olmuştur. *A. baumannii* menenjitisi yüksek mortaliteye sahip bir enfeksiyondur, polimiksinlerin kan beyin bariyerini yeterli düzeyde geçmemesi nedeni ile parenteral tedaviye ek intratekal/intraventriküler uygulama önerilmektedir (2,5). Ayrıca şant enfeksiyonu olan hastalarda etkin tedavi sağlanmasında şantın uzaklaştırılması esastır. Çalışmamızda ampirik tedavi etkin bulunmayan ve takibinde eksitus olan dört *A. baumannii* menenjitisi incelendiğinde bu hastalarda parenteral ve intratekal/intraventriküler kolistin'in mikroorganizma kültürde izole edildikten sonra tedaviye eklendiği görülmüştür. Ancak dört olguda da septik şok nedeni ile şant uzaklaştırma işlemi gerçekleştirilememiştir. Bu durum, antibiyotik tedavisinin yanı sıra enfeksiyon odağının kontrol altına alınmasının da tedavi başarısına katkısının önemini vurgulamaktadır. Ampirik başlanan tedavi etkin bulunmayan beş hastada *Pseudomonas* spp., dört hastada *K. pneumoniae* (GSBL pozitif) izole edilmiştir. Bu hastalarda BOS'da üreyen mikroorganizmanın ampirik tedaviye dirençli olduğu izlenmiştir. Takiplerinde bu hastaların %66.6 (n=4)'sı eksitus olmuştur. Bu hastalarda mortalite nedenleri etkin tedavinin geç başlanması, hastaların mevcut komorbiditelerine bağlı olarak gelişen çoklu organ yetmezlikleri ve YBÜ yatış süresinin uzamasına bağlı olarak ortaya çıkan sağlık bakım ilişkili diğer enfeksiyonlardır. SHİM ampirik tedavide her hastanın kendi sürveyans direnç verilerinin dikkate alınması önem taşımaktadır.

Literatürde ABM için mortalite oranları yaş grubu ve nedene göre değişmekle birlikte %5 ila %30 arasında bildirilmiştir (1,111,123), gelişmekte olan ülkelerde bu oran %54'e kadar çıkmaktadır (139). Ülkemizden bildirilen bir metaanalizde 2.408 erişkin menenjit olgusu değerlendirilmiş ve mortalite oranı %17.6 bulunmuştur (25).

Bununla benzer olarak çalışmamızda ABM tanılı hastaların %19'u ölmüştür. Literatürde SHİM'in mortalite oranlarının, toplum kökenli menenjitte kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Ülkemizden bildirilen bir çalışmada SHİM tanılı hastalarda mortalite oranı %27 bulunmuştur (46). Diğer ülkelerden bildirilen çalışmalarda SHİM hastalarında görülen mortalite oranları genellikle %30 ila %70 arasında değişmektedir (5,72,80). Çalışmamızda tanı gruplarında mortalite oranı incelendiğinde anlamlı olarak en yüksek ölüm oranı SHİM tanılı hastalarda (%29.8) bulunmuştur. Bu yüksek mortalite oranları, erken tanı ve uygun antibiyotik seçiminin SHİM yönetimindeki önemini vurgulamaktadır. Literatürde BT kullanıma girdikten sonra BA ölüm oranlarında belirgin bir azalma izlenmiş ve bu oran %17 ila %32 arasında bildirilmektedir (90,135). Çalışmamızda BA tanılı hastalarda mortalite literatür ile benzer bulunmuştur (%22.6).

Bakteriyel menenjitte yaş, mortalite üzerinde önemli bir etkidir. Literatürde ABM tanısı alan hastalarda yaş ilerledikçe mortalite oranlarının anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir (27,33). Çalışmamızda ABM tanılı hastalarda ölenlerin sağ kalanlara göre yaş ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ballantyne ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre bilinci açık ve baş ağrısı gibi tipik semptomlarla başvuran hastaların mortalite oranlarının daha düşük olduğu, buna karşılık bilinç değişikliği, nöbet veya fokal nörolojik bulgularla başvuran hastaların mortalitesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (140). FND varlığı, bakteriyel menenjitli hastalarda hem hastalığın şiddetinin hem de mortaliteyi arttırmaktadır (141). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ABM tanısı alan hastalarda başvuruda FND varlığı mortalite ile anlamlı ilişkili bulunmuştur.

ABM tanılı hastalarda literatürde, *S. aureus* menenjiti için bildirilen mortalite oranları %14 ila % 43 arasında değişmektedir. Bu yüksek oran, enfeksiyonun sıklıkla hastane kaynaklı olması ve altta yatan ciddi hastalıkların bulunması gibi dirençli suşların neden olabilmesiyle ilişkilidir (48,48,139). Çalışmamızda, tüm hasta grupları içinde *S. aureus* mortalitesi %47.1 iken, ABM tanısı alan hastalarda %57.1 ile literatürde bildirilen oranlardan daha yüksek bir mortalite oranı saptanmıştır. Bu durumun olası nedenleri arasında *S. aureus* izole edilen hastaların çoğunluğunun immünsüpresif olması, takip sürecinde yoğun bakım ünitesi ihtiyacı gelişmesi ve

menenjitte bağıli komplikasyonların ortaya çıkması düşünülmektedir. Çalışmamız retrospektif olduğundan *S. aureus* ilişkili menenjitlerde mortaliteyle ilişkili faktörler ayrıntılandırılmamıştır. Bu faktörleri daha iyi anlayabilmek için ileriye dönük, geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ülkemizden bildirilen çalışmalarda *S. pneumoniae* menenjitlerinde etkene atfedilen mortalite oranı %6 ila %10 arasında bulunmuştur (24,25). Çalışmamızda tüm hasta grupları içerisinde *S. pneumoniae* olgularında mortalite oranı %10.2 olup, diğer etkenlerdeki mortalite (%25.0) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Çalışmamızda da *S. pneumoniae* olgularında mortalite oranının görece düşük bulunması, bu etkenin genellikle daha erken tanınması ve antibiyotiklere duyarlılığının yüksek olmasıyla açıklanabilir. *Acinetobacter* menenjiti, literatürde %10 ila %60 arasında değişen bir mortalite oranıyla ilişkilendirilmektedir (2,5,83,137). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada postoperatif menenjitlerde *Acinetobacter* spp. atfedilen mortalite oranı %55.6'dır (142). Çalışmamızda, tüm hasta grupları içinde *Acinetobacter* spp. mortalitesi %55 iken, SHİM tanısı alan hastalarda %61.1 ile literatür ile uyumlu bir mortalite oranı saptanmıştır. *Candida* menenjiti erişkinlerde oldukça nadir görülmekle birlikte, son derece yüksek mortalite oranları ile seyreden bir enfeksiyondur. Literatürde bildirilen vakaların büyük çoğunluğu geç tanı almakta, bu durum da mortalitenin artmasında temel etkenlerden biri olarak öne çıkmaktadır (100,143). Çalışmamızda tüm hasta grupları içerisinde mortalite ile anlamlı ilişkili bulunan etkenlerden ikisi; *Candida* spp. ve *Nocardia* spp.'dir. Çalışmamızda altı hastada *Candida* menenjiti tespit edilmiş olup dördü (%66.7) tedaviye rağmen ölmüştür. Literatürde *Nocardia* menenjiti, immünsüpresif tedavi, malignite, kafa travması, nöroşirurjik girişim, kronik granülomatöz hastalık ve sarkoidoz gibi predispozan faktörlerle ilişkilidir (49). Çalışmamızda mortaliteyle anlamlı ilişki bulduğumuz bir diğer etken *Nocardia* spp. 'dir. Çalışmamızda *Nocardia* spp. izole edilen üç hastanın hepsinde immunsupresyona neden olan bir durum tespit edilmiş olup takipte tedaviye rağmen hastaların hepsi eksitus olmuştur.

Çalışmamızın retrospektif olması bazı durumların ortaya konulmasında kısıtlılıklara neden olsada, elde ettiğimiz bulguların, lokal epidemiyolojik verilerin ortaya konulması açısından önemli katkılar sunduğunu, SSS enfeksiyonu bulguları olan hastalara tanısal ve ampirik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine rehberlik edeceği ve literatüre katkı sağlayacağı düşünölmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

1. 393 SSS enfeksiyonu tanısı alan hasta incelendi. Bu hastaların %58'i erkek, %41.5'i kadındı.
2. Hastaların ortalama yaşı 52.4 ± 18.5 olarak hesaplandı (min=18, max=94).
3. Hastaların % 46.8 ABM, %33.3'ü SHİM, % 7.9'u BA ve %12'si KM tanısı aldı.
4. KM tanısı alan hastalarda %53 TBM, %23.4 nörobruselloz, %12.7 nörosifiliz, %8.5 kriptokokal meningoensefalit ve %2.1 kandidal menenjit saptandı.
5. Hastaların yıllara göre dağılımı incelendiğinde 2006–2010 döneminde 48 hasta; 2011–2015 döneminde 133 hasta; 2016–2020 döneminde 109 hasta, 2021–2024 döneminde 93 hasta bulunmaktaydı.
6. Gruplara göre yaş ortalamaları: ABM'de 54.5 ± 19.6 , SHİM'de 50.6 ± 17.5 , BA'de 53.5 ± 13.9 , KM'de ise 48.2 ± 18.5 yıl olarak hesaplandı.
7. Eşlik eden komorbiditeler, ABM tanısı alan hastalarda DM sıklığı, diğer gruplara göre iki kat daha fazladır BA tanısı alan hastalarda DM, 3.13 kat daha sık izlendi
8. ABM tanısı alan hastaların %3.8'unda hematolojik malignite bulunmakta olup diğer gruplara göre anlamlı yüksekti.
9. SHİM tanısı alan hastaların %21.4'ünde solid organ malignitesi bulunmakta olup diğer gruplara göre anlamlı yüksekti.
10. HIV pozitif hastalarda KM gelişme olasılığı, ABM ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.
11. SSS enfeksiyonu risk faktörleri içinde, NRŞ operasyon öyküsü en yaygın risk faktörü olarak %30 hastada saptandı. Bunu sırasıyla şant varlığı, sinüzit, kulak enfeksiyonu, kafa travması izledi.
12. Risk faktörleri içinde, kulak enfeksiyonu geçirme öyküsü olan hastalarda ABM gelişme sıklığı 2.6 kat, BA gelişme sıklığı 8 kat artmış bulundu.
13. Diş apsesi veya veya diş enfeksiyonu olan hastalarda ABM gelişme sıklığı 4.1 kat, BA gelişme sıklığı 4 kat artmış bulundu.

14. Sinüzit öyküsü olan hastalarda ABM gelişme sıklığı 2 kat, BA gelişme sıklığı 4 kat artmış izlendi.
15. SHİM tanısı alan hastalarda risk faktörleri içinde; şant varlığı, nöroşirürjik operasyon öyküsü, KBB operasyon öyküsü ve rinore varlığı ile SHİM gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edildi.
16. En sık belirlenen şikayet % 82.4 oranında baş ağrısıydı. Bunu sırasıyla ateş, bulantı-kusma, bilinç değişikliği izledi.
17. Hastaların başvuru öncesi semptomların süresi ortalama 6.9 ± 8.6 gün (min=1, max=90) olduğu saptandı.
18. Başvuru şikayetleri içinde SHİM tanısı alan hastaların diğer tanı gruplarına kıyasla ateş şikayeti ile başvurma olasılığı 2.9 kat artmış izlendi.
19. ABM tanısı alan hastaların, diğer tanı gruplarına kıyasla bilinç değişikliği ile başvurma olasılığı 3 kat daha fazla bulundu.
20. BA tanısı alan hastaların FND ile başvuru olasılığı, diğer tanı gruplarına kıyasla 5 kat daha fazla bulundu.
21. KM tanısı alan hastaların, diğer tanı gruplarına göre kilo kaybı ile başvurma olasılığı yaklaşık 65 kat, gece terlemesi ile başvurma olasılığı 91 kat daha fazla bulundu.
22. Başvuru şikayetlerinin süresi KM grubunda belirgin şekilde uzunken, en kısa semptom süresi ise ABM grubunda gözlemlendi.
23. Hastaların başvuru anında fizik muayene bulguları incelendiğinde, hastaların %84.5'inde ateş, %45.8'inde ense sertliği ve %65.9'unda taşikardi saptandı.
24. Fizik muayene bulguları içinde, ateş, tüm tanı gruplarında en sık izlenmekle birlikte, en yüksek oranda SHİM (%92.4) ve ABM (%87) tanısı alan hastalarda görüldü.
25. ABM tanısı alan hastaların %13'ünde, SHİM tanısı alan hastaların %7.6'sında başvuru fizik muayenesinde ateş tespit edilmedi.
26. SHİM tanısı alan hastalar, diğer tanı gruplarına göre yaklaşık 2.9 kat daha fazla ateş ile başvurduğu bulundu.
27. ABM tanısı alan hastaların, diğer tanılarına göre ense sertliği ile başvurma olasılığı 5.7 kat daha fazlaydı.

28. Menenjit klasik triadı (ateş, ense sertliği, bilinç değişikliği) ABM tanısı alan hastaların %45.6'inde, SHİM tanısı alan hastaların % 24.4'ünde saptandı.
29. BA ve KM tanısı alan hastaların başvuru anında GKS ortalaması diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksekti.
30. Hastaların BOS protein düzeyi, en yüksek ABM grubunda en düşük BA grubunda saptandı.
31. BOS lökosit sayısı en yüksek ABM grubunda saptandı ve tanıları arasında anlamlı farklılık bulundu.
32. BOS örneği Gram boyama %37.3'ünde mikroorganizma tespit edilmiştir. Gram boyama ile mikroorganizma tespiti ABM ve SHİM gruplarında yüksekken, KM grubunda bu oran düşüktü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
33. 373 hastanın BOS örneği kültür yapılmış ve bu hastaların %66.7'sinde kültürde mikroorganizma izole edilmiştir. BOS kültür pozitifliği en yüksek BA ve SHİM gruplarında saptandı, buna karşılık KM grubunda bu oran %25 idi. Tanı grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık izlendi.
34. Hastaneye başvuruda antibiyotik kullanan 41 hastanın %34.1'inde BOS kültüründe etken izole edildi, başvuruda antibiyotik kullanımı olmayan 333 hastanın % 71.2'sinde BOS kültüründe etken izole edildi. Antibiyotik kullanmadan BOS numunesi alınmış hastalarda etken izole edilme ihtimali 4.76 kat daha fazla bulundu.
35. Başvuru anındaki laboratuvar bulguları tanı gruplarına göre karşılaştırıldığında, WBC düzeyi, tanıları arasında anlamlı farklılık gösterdi ve en yüksek ortalama ABM grubunda, en düşük ortalama ise KM grubunda bulundu.
36. Başvuru serum nötrofil sayısı ABM grubunda daha yüksek olup, KM grubunda düşüktü, tanı grupları arasında anlamlı farklılık izlendi.
37. Başvuru serum CRP düzeyi, SHİM grubunda daha yüksek olup, KM grubunda belirgin şekilde düşüktü. Tanı grupları arasında anlamlı farklılık izlendi.
38. Başvuru serum sedimentasyon hızı SHİM grubunda daha yüksek olup tanı grupları arasında anlamlı farklılık izlendi.

39. Başvuru serum PCT düzeyi, ABM ve BA gruplarında diğer tanı gruplarına göre daha yüksek bulundu, bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı.
40. ABM tanısı alan hastalarda başvuru anındaki WBC ve CRP düzeyleri, sağ kalanlar ve ölenler arasında anlamlı fark göstermedi. Taburculuk/ölüm günü laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, ölen hastalarda WBC düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Benzer şekilde, ölen hastalarda CRP düzeyleri de sağ kalanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.
41. SHİM tanısı alan hastalarda başvuru anındaki WBC ve CRP düzeyleri, sağ kalanlar ve ölenler arasında anlamlı fark göstermedi. Taburculuk/ölüm günü laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, ölen hastalarda WBC düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Benzer şekilde, ölen hastalarda CRP düzeyleri de sağ kalanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.
42. ABM tanılı hastalardan alınan BOS örneğinde, %56.2 örnekte kültürde mikroorganizma izole edildi. İzole edilen etkenler arasında en sık *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes* ve koagülaz-negatif stafilokoklar bulundu.
43. SHİM tanılı hastalarda en sık izole edilen etkenler koagülaz negatif stafilokoklar, *Enterobacteriaceae* ve *Acinetobacter spp.* dir.
44. BA tanılı hastalarda en sık anaerobik mikroorganizmalar, *S. intermedius* ve koagülaz negatif stafilokoklar izole edildi.
45. KM tanılı hastalarda en sık *C. neoformans*, *M. tuberculosis*, *Candida spp.* ve *B. melitensis* izole edildi.
46. *S. pneumoniae*, her yıl izole edilmiş olup özellikle 2010, 2014 ve 2024 yıllarında vaka sayısında artış izlendi.
47. Kırk-dokuz *S. pneumoniae* izolatının %44.9’unda penisilin direnci tespit edildi. 2010 yılına kadar penisilin direnci yok iken 2012 yılından itibaren izole edilen suşlarda penisilin direnci tespit edildi.
48. *S. pneumoniae*, Sefotaksim/seftriakson duyarlılık testlerinde, izolatların üçünde orta duyarlılık saptandı (yıllar: 2012, 2016, 2017; MIC = 1 µg/mL), bir izolatta ise direnç (2014; MIC = 2 µg/mL) tespit edildi.
49. Yirmi altı *Enterobacteriaceae* izolatının %30.8’inde GSBL direnci tespit edildi.

50. Tanısal amaçlı veya tedavi takibinde %92.1 hastada BT çekildi, bunların %36.5'inde SSS enfeksiyonuna dair patolojik bulgu tespit edildi.
51. Tanısal amaçlı veya tedavi takibinde hastaların %59.7'sinde MRG çekildi, bunların % 60.4'ünde SSS enfeksiyonuna dair patolojik bulgu tespit edildi.
52. ABM tanısı alan hastaların %92.9'unda ampirik tedavi kılavuzlara uygun olarak başlandı ve %84.7 hastada tedavi etkin bulundu. Kılavuza uygun ampirik tedavi başlanan ancak tedavi etkin değerlendirilmeyen 15 hastanın %73.3'ü öldü.
53. SHİM tanısı alan hastaların %79.4'ünde ampirik tedavi kılavuzlara uygun olarak başlandı ve % 62.6 hastada tedavi etkin bulundu. Kılavuza uygun ampirik tedavi başlanan ancak tedavi etkin değerlendirilmeyen 22 hastanın %68.1'i öldü.
54. BA hastalarında kılavuz uygunluğu ve etkinlik yüksek oranlarda gözlemlendi (sırasıyla % 87.1 ve % 87.1). Buna karşılık KM grubunda hem kılavuz uygunluğu %80.9, hem de tedavi etkinliği % 40.4 ile en düşük düzeyde bulundu.
55. Hastaların % 33.3'ü YBÜ'nde izlendi. YBÜ yatış, hastaneye başvuru sonrası ortalama bir gün (min: 1 – maks: 22) içinde gerçekleşti.
56. Elli bir hastada şant enfeksiyonu tanısı konuldu, altı hastada aynı zamanda distal şant enfeksiyonu bulguları mevcut idi. Şant enfeksiyonu tanısı alan hastaların % 54.3'üne şant revizyonu yapıldı.
57. En kısa süre hastanede yatış süresi ABM tanılı hastalarda, en uzun yatış süresi ise BA tanılı hastalarda izlendi. Tanı grupları arasında hastanede yatış süresi farkı anlamlı anlamlı bulundu.
58. Hastaların %13.2'si hastane yatışı sırasında öldü, %3.3 hastada kalıcı nörolojik sekel gelişti.
59. SHİM tanısı alan hastalarda mortalite diğer tanı gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti.
60. Ölen hastaların yaş ortalamasının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı.
61. Ölen hastalarda sağ kalanlara göre anlamlı düzeyde fark izlenen komorbiditeler: HT, DM, KKY, ve solid organ malignitesidir.

62. Başvuruda bulunan ateş, nöbet, bilinç değişikliği ve baş ağrısı semptomlarının mortaliteyle anlamlı ilişkili olduğu görüldü.
63. *S. aureus*, *Acinetobacter* spp., *Candida* spp. ve *Nocardia* spp. neden olduğu enfeksiyonlarda mortalite oranları diğer etkenlere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu.
64. *S. pneumoniae* olgularında mortalite oranı, diğer etkenlere göre anlamlı olarak daha düşük saptandı.
65. ABM tanısı alan hastalarda ölenlere göre yaş ortalaması, sağ kalanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. FND varlığı ise ölen hastalarda anlamlı olarak daha sık izlendi.
66. ABM tanılı hastalarda, *S. aureus* 'un etken olduğu olgularda mortalite oranı diğer etkenlere kıyasla daha yüksek bulundu.
67. SHİM tanılı hastalarda HT ve mortalite arasında anlamlı ilişki tespit edildi.
68. SHİM tanılı hastalarda, *Acinetobacter* spp.'nin etken olduğu olgularda mortalite oranı diğer etkenlere kıyasla daha yüksek bulundu.

6.2. Öneriler

1. ABM ve BA tanısı alan hastalarda DM bulunma sıklığı anlamlı düzeyde artmıştır. Bu nedenle, DM tanısı olan bireylerde baş ağrısı, ateş, bilinç değişikliği gibi belirtiler varlığında SSS enfeksiyonları ayırıcı tanıda erkenden düşünülmelidir.
2. HIV enfeksiyonu, kronik menenjit gelişimi açısından güçlü bir risk faktörüdür. Bu nedenle HIV pozitif bireylerde baş ağrısı, kilo kaybı, gece terlemesi gibi semptomlar varlığında KM ön planda düşünülmeli ve tanısal işlemler geciktirilmeden uygulanmalıdır.
3. Kulak enfeksiyonu, diş absesi veya enfeksiyonu ile sinüzit öyküsü olan bireylerde ABM ve BA gelişme riski anlamlı düzeyde artmaktadır. Bu nedenle baş-boyun, oral bölgeye ait lokal enfeksiyonların erken tanı ve uygun tedavisi önem taşımaktadır. Özellikle bu hastalarda baş ağrısı, ateş, bilinç değişikliği gibi nörolojik belirtilerin varlığında santral sinir sistemi enfeksiyonları ayırıcı tanıda öncelikli olarak düşünülmelidir.
4. SHİM gelişme riski, özellikle şant varlığı ve geçirilmiş nöroşirürjik girişim öyküsü olan hastalarda yüksek bulunmuştur. Bu nedenle şant takılan veya kraniyal cerrahi geçiren hastalar enfeksiyon belirtileri açısından yakından izlenmeli; ilgili işlemler steril koşullarda gerçekleştirilerek enfeksiyon kontrol önlemlerine titizlikle uyulmalıdır.
5. Ateş, ense sertliği ve bilinç değişikliği SSS enfeksiyonlarının önemli bir bulgusu olmakla birlikte, ABM ve SHİM tanısı alan bazı hastalarda başvuru fizik muayenesinde ateş saptanmamıştır ve menenjit klasik triadı hastaların yarısından çoğunda izlenmemiştir. Bu nedenle, ateş, ense sertliği ve bilinç değişikliği varlığı tanıyı desteklese de, yokluğu enfeksiyon olasılığını dışlatmamalı; klinik değerlendirme diğer semptomlar ve laboratuvar bulguları ile birlikte bütüncül olarak yapılmalıdır.
6. BA ve KM tanısı alan hastalarda başvuru anındaki GKS ortalamasının diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunması, bu olgularda bilinç düzeyinin tanısal süreçte yanıltıcı olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, GKS normal sınırlarda olsa dahi klinik şüphe varlığında tanısal değerlendirme

geciktirilmemeli, gerekli görüntüleme ve laboratuvar tetkikleri zamanında planlanmalıdır.

7. Antibiyotik kullanımı, BOS kültüründe mikroorganizma izolasyon oranını anlamlı düzeyde azaltmaktadır. Bu nedenle, mümkünse antibiyotik tedavisinden önce BOS kültürleri yapılmalıdır.
8. İzole edilen *S. pneumoniae* suşlarında penisilin direnci zamanla artmıştır. Bölgesel antimikrobiyal direnç verileri dikkate alınarak ampirik tedavi protokolleri gözden geçirilmeli ve gerektiğinde revize edilmelidir.
9. Ampirik tedavinin kılavuzlara uygun olarak başlatılması, özellikle ABM olgularında yüksek tedavi etkinliği ile ilişkili bulunmuş ve mortalite oranını azaltıcı yönde etkili olmuştur. Bu nedenle, SSS enfeksiyonlarında tanıya uygun ve zamanında başlanan kılavuz temelli ampirik tedavi uygulamaları sürdürülmeli; SHİM gibi daha dirençli etkenlerin rol oynadığı olgularda ise ampirik tedavi seçimi yerel direnç verileri doğrultusunda güncellenerek mortalitenin azaltılması hedeflenmelidir.
10. SHİM tanılı hastalarda mortalite diğer gruplara göre belirgin şekilde yüksektir. Bu hastalarda erken tanı, uygun antibiyotik seçimi ve yoğun bakım desteği kritik önem arz etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Rodrigo Hasbun, van de Beek D, Brouwer M, Tunkel A. Acute Meningitis. İçinde: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2020. bs Elsevier; s. 1183-219.
2. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, vd. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis*. Clin Infect Dis. 15 Mart 2017;64(6):e34-65.
3. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 01 Temmuz 2002;35(1):46-52.
4. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? JAMA. 14 Temmuz 1999;282(2):175-81.
5. Panic H, Gjurasin B, Santini M, Kutlesa M, Papic N. Etiology and Outcomes of Healthcare-Associated Meningitis and Ventriculitis—A Single Center Cohort Study. Infect Dis Rep. 03 Haziran 2022;14(3):420-7.
6. NOBEL Kitabevi, Clinical Neuroanatomy 30th Edition. Erişim adresi: <https://www.nobelkitabevi.com.tr/noroloji/23661-clinical-neuroanatomy-30th-edition.html>
7. Sulaiman T, Salazar L, Hasbun R. Acute versus subacute community-acquired meningitis: Analysis of 611 patients. Medicine (Baltimore). Eylül 2017;96(36):e7984.
8. Erdem H, Ozturk-Engin D, Cag Y, Senbayrak S, Inan A, Kazak E, vd. Central nervous system infections in the absence of cerebrospinal fluid pleocytosis. Int J Infect Dis. Aralık 2017;65:107-9.

9. Tsai HP, Huang SW, Wu FL, Kuo PH, Wang SM, Liu CC, vd. An echovirus 18-associated outbreak of aseptic meningitis in Taiwan: epidemiology and diagnostic and genetic aspects. *J Med Microbiol*. 01 Eylül 2011;60(9):1360-5.
10. Oleszko M, Zapolnik P, Czajka H. Herpes Zoster Vaccination: Insights into Efficacy, Safety, and Guidelines. *Vaccines*. 28 Nisan 2025;13(5):477.
11. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, Cullison J, Daly J, Holt S, vd. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *Forbes BA*, editör. *J Clin Microbiol*. Eylül 2016;54(9):2251-61.
12. Aurelius E, Franzen-Rohl E, Glimaker M, Akre O, Grillner L, Jorup-Ronstrom C, vd. Long-term Valacyclovir Suppressive Treatment After Herpes Simplex Virus Type 2 Meningitis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 01 Mayıs 2012;54(9):1304-13.
13. Vanichanan J, Salazar L, Wootton SH, Aguilera E, Garcia MN, Murray KO, vd. Use of Testing for West Nile Virus and Other Arboviruses. *Emerg Infect Dis* [İnternet]. Eylül 2016;22(9).
14. Athar P, Hasbun R, Nolan MS, Salazar L, Woods SP, Sheikh K, vd. Long-term neuromuscular outcomes of west nile virus infection: A clinical and electromyographic evaluation of patients with a history of infection. *Muscle Nerve*. Ocak 2018;57(1):77-82.
15. Hasbun R. Progress and Challenges in Bacterial Meningitis: A Review. *JAMA*. 06 Aralık 2022;328(21):2147-54.
16. Brouwer MC, Van De Beek D. Epidemiology of community-acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. Şubat 2018;31(1):78-84.

17. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, vd. Bacterial Meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med*. 02 Ekim 1997;337(14):970-6.
- 18.2023 EMDS SurveillanceReport. https://www.cdc.gov/meningococcal/media/pdfs/2025/04/NCIRD-EMDS-Report-2023_508.pdf
19. Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, vd. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. Nisan 2018;18(4):441-51.
20. Slack MPE, Cripps AW, Grimwood K, Mackenzie GA, Ulanova M. Invasive *Haemophilus influenzae* Infections after 3 Decades of Hib Protein Conjugate Vaccine Use. *Clin Microbiol Rev*. 16 Haziran 2021;34(3):e0002821.
21. Mazamay S, Guégan JF, Diallo N, Bompangue D, Bokabo E, Muyembe JJ, vd. An overview of bacterial meningitis epidemics in Africa from 1928 to 2018 with a focus on epidemics “outside-the-belt”. *BMC Infect Dis*. 30 Eylül 2021;21(1):1027.
22. Novak RT, Kambou JL, Diomandé FV, Tarbangdo TF, Ouédraogo-Traoré R, Sangaré L, vd. Serogroup A meningococcal conjugate vaccination in Burkina Faso: analysis of national surveillance data. *Lancet Infect Dis*. Ekim 2012;12(10):757-64.
23. Nakamura T, Cohen AL, Schwartz S, Mwenda JM, Weldegebriel G, Biey JNM, vd. The Global Landscape of Pediatric Bacterial Meningitis Data Reported to the World Health Organization-Coordinated Invasive Bacterial Vaccine-Preventable Disease Surveillance Network, 2014-2019. *J Infect Dis*. 01 Eylül 2021;224(12 Suppl 2):S161-73.
24. Erdem H, Kilic S, Coskun O, Ersoy Y, Cagatay A, Onguru P, vd. Community-acquired acute bacterial meningitis in the elderly in Turkey. *Clin Microbiol Infect*. Ağustos 2010;16(8):1223-9.

25. Arda B, Sipahi OR, Atalay S, Ulusoy S. Pooled Analysis of 2,408 Cases of Acute Adult Purulent Meningitis from Turkey. *Med Princ Pract*. 2008;17(1):76-9.
26. Kahraman H, Tünger A, Şenol Ş, Gazi H, Avcı M, Örmən B, vd. Toplum Kökenli Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarında Bakteriyel ve Viral Etiyolojinin Moleküler Yöntemlerle Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul*. 10 Temmuz 2017;51(3):277-85.
27. Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, Kloek AT, Lucas MJ, Tanck MW, vd. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006–14: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. Mart 2016;16(3):339-47.
28. Brouwer MC, Van De Beek D, Heckenberg SGB, Spanjaard L, De Gans J. Community-acquired *Haemophilus influenzae* meningitis in adults. *Clin Microbiol Infect*. Nisan 2007;13(4):439-42.
29. Spagnuolo PJ, Ellner JJ, Lerner PI, McHenry MC, Flatauer F, Rosenberg P, vd. *Haemophilus influenzae* meningitis: the spectrum of disease in adults. *Medicine (Baltimore)*. Mart 1982;61(2):74-85.
30. Takala AK, Eskola J, van Alphen L. Spectrum of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in adults. *Arch Intern Med*. Aralık 1990;150(12):2573-6.
31. Farley MM, Stephens DS, Brachman PS, Harvey RC, Smith JD, Wenger JD, vd. Invasive *Haemophilus influenzae* Disease in Adults: A Prospective, Population-based Surveillance. *Ann Intern Med*. 15 Mayıs 1992;116(10):806-12.
32. Dery M, Hasbun R. Changing epidemiology of bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep*. Temmuz 2007;9(4):301-7.
33. Rubacj M. Increasing Incidence of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease in Adults, Utah, USA. *Emerg Infect Dis*. Eylül 2011;17(9):1645-50.

34. Campbell H, Edelstein M, Andrews N, Borrow R, Ramsay M, Ladhani S. Emergency Meningococcal ACWY Vaccination Program for Teenagers to Control Group W Meningococcal Disease, England, 2015-2016. *Emerg Infect Dis*. Temmuz 2017;23(7):1184-7.
35. Whittaker R, Dias JG, Ramliden M, Ködmön C, Economopoulou A, Beer N, vd. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004-2014. *Vaccine*. 11 Nisan 2017;35(16):2034-41.
36. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB, vd. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet Lond Engl*. 13 Aralık 2014;384(9960):2123-31.
37. Principi N, Di Cara G, Bizzarri I, Isidori C, Borgia P, Mignini C, vd. Prevention of Invasive Pneumococcal Disease: Problems Emerged After Some Years of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Use. *Curr Infect Dis Rep*. 24 Ocak 2018;20(1):1.
38. Hascelik G, Soyletir G, Gulay Z, Sancak B, Yaman A, Gurler N, vd. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* and pneumococcal vaccine coverage in adults in Turkey between 2015 and 2018. *Ann Med*. Aralık 2023;55(1):266-75.
39. Burman LA, Norrby R, Trollfors B. Invasive pneumococcal infections: incidence, predisposing factors, and prognosis. *Rev Infect Dis*. 1985;7(2):133-42.
40. Adriani KS, van de Beek D, Brouwer MC, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired recurrent bacterial meningitis in adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 01 Eylül 2007;45(5):e46-51.
41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of invasive listeriosis associated with the consumption of hog head cheese--Louisiana, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 08 Nisan 2011;60(13):401-5.

42. Erdogan HM, Cripps PJ, Morgan KL. Optimization of a culture technique for the isolation of *Listeria monocytogenes* from faecal samples. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. Aralık 2002;49(10):502-6.
43. Romain AS, Cohen R, Plainvert C, Joubrel C, Béchet S, Perret A, vd. Clinical and Laboratory Features of Group B Streptococcus Meningitis in Infants and Newborns: Study of 848 Cases in France, 2001-2014. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 05 Mart 2018;66(6):857-64.
44. Farley MM, Harvey RC, Stull T, Smith JD, Schuchat A, Wenger JD, vd. A population-based assessment of invasive disease due to group B Streptococcus in nonpregnant adults. *N Engl J Med*. 24 Haziran 1993;328(25):1807-11.
45. Reichert MCF, Medeiros EAS, Ferraz FAP. Hospital-acquired meningitis in patients undergoing craniotomy: incidence, evolution, and risk factors. *Am J Infect Control*. Mayıs 2002;30(3):158-64.
46. Sipahi OR, Nazli Zeka A, Taşbakan M, Pullukçu H, Arda B, Yamazhan T, vd. Pooled analysis of 899 nosocomial meningitis episodes from Turkey. *Turk J Med Sci*. 27 Şubat 2017;47(1):29-33.
47. Aguilar J, Urdy-Cornejo V, Donabedian S, Perri M, Tibbetts R, Zervos M. *Staphylococcus aureus* meningitis: case series and literature review. *Medicine (Baltimore)*. Mart 2010;89(2):117-25.
48. Pintado V, Pazos R, Jiménez-Mejías ME, Rodríguez-Guardado A, Gil A, García-Lechuz JM, vd. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis in adults: a multicenter study of 86 cases. *Medicine (Baltimore)*. Ocak 2012;91(1):10-7.
49. Bross JE, Gordon G. Nocardial meningitis: case reports and review. *Rev Infect Dis*. 1991;13(1):160-5.

50. Korman TM, Athan E, Spelman DW. Anaerobic meningitis due to *Peptostreptococcus* species: case report and review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. Aralık 1997;25(6):1462-4.
51. Wang JS, Muzevich K, Edmond MB, Bearman G, Stevens MP. Central nervous system infections due to vancomycin-resistant enterococci: case series and review of the literature. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. Ağustos 2014;25:26-31.
52. Lu CH, Chang WN, Chang HW. Adults with meningitis caused by viridans streptococci. *Infection*. Aralık 2001;29(6):305-9.
53. Pescador Ruschel MA, Thapa B. Cryptococcal Meningitis. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 03 Haziran 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525986/>
54. Ho EL, Spudich SS. Neurosyphilis and the impact of HIV infection. *Sex Health*. Nisan 2015;12(2):148-54.
55. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 28 Ekim 2004;351(18):1849-59.
56. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Community-acquired bacterial meningitis in older people. *J Am Geriatr Soc*. Ekim 2006;54(10):1500-7.
57. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet Lond Engl*. 10 Kasım 2012;380(9854):1684-92.

58. WHO guidelines on meningitis diagnosis, treatment and care [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee).
59. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, vd. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis*. 01 Kasım 2004;39(9):1267-84.
60. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, Defres S, Beeching NJ, Borrow R, vd. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect*. Nisan 2016;72(4):405-38.
61. Michael B, Menezes BF, Cuniffe J, Miller A, Kneen R, Francis G, vd. Effect of delayed lumbar punctures on the diagnosis of acute bacterial meningitis in adults. *Emerg Med J EMJ*. Haziran 2010;27(6):433-8.
62. Organization WH, Prevention (U.S.) C for DC and. Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by neisseria meningitidis, streptococcus pneumoniae, and haemophilus influenzae: WHO manual. 2011 [a.yer 04 Haziran 2025]; Erişim adresi: <https://iris.who.int/handle/10665/70765>
63. Liesman RM, Strasburg AP, Heitman AK, Theel ES, Patel R, Binnicker MJ. Evaluation of a Commercial Multiplex Molecular Panel for Diagnosis of Infectious Meningitis and Encephalitis. *J Clin Microbiol*. Nisan 2018;56(4):e01927-17.
64. Chonmaitree T, Baldwin CD, Lucia HL. Role of the virology laboratory in diagnosis and management of patients with central nervous system disease. *Clin Microbiol Rev*. Ocak 1989;2(1):1-14.
65. Jaijakul S, Salazar L, Wootton SH, Aguilera E, Hasbun R. The clinical significance of neutrophilic pleocytosis in cerebrospinal fluid in patients with viral central nervous

system infections. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. Haziran 2017;59:77-81.

66. Babenko D, Seidullayeva A, Bayesheva D, Turdalina B, Omarkulov B, Almayeva A, vd. Ability of Procalcitonin and C-Reactive Protein for Discriminating between Bacterial and Enteroviral Meningitis in Children Using Decision Tree. *BioMed Res Int*. 2021;2021:5519436.

67. Ahmed MA, Askar GA, Farghaly HS, Ahmed AO, Kamal DT, Ahmed SS, vd. Accuracy of Cerebrospinal Fluid C-Reactive Protein and Multiplex Polymerase Chain Reaction and Serum Procalcitonin in Diagnosis of Bacterial and Viral Meningitis in Children. *Acta Neurol Taiwanica*. 25 Mart 2022;31(2):61-71.

68. Santotoribio JD, Cuadros-Muñoz JF, García-Casares N. Comparison of C Reactive Protein and Procalcitonin Levels in Cerebrospinal Fluid and Serum to Differentiate Bacterial from Viral Meningitis. *Ann Clin Lab Sci*. Temmuz 2018;48(4):506-10.

69. Salazar L, Hasbun R. Cranial Imaging Before Lumbar Puncture in Adults With Community-Acquired Meningitis: Clinical Utility and Adherence to the Infectious Diseases Society of America Guidelines. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 Haziran 2017;64(12):1657-62.

70. Køster-Rasmussen R, Korshin A, Meyer CN. Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *J Infect*. Aralık 2008;57(6):449-54.

71. Lutsar I, Friedland IR, Jafri HS, Wubbel L, Ahmed A, Trujillo M, vd. Factors influencing the anti-inflammatory effect of dexamethasone therapy in experimental pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother*. Ekim 2003;52(4):651-5.

72. Vinchon M, Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. Temmuz 2006;22(7):692-7.

73. Conen A, Walti LN, Merlo A, Fluckiger U, Battegay M, Trampuz A. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 01 Temmuz 2008;47(1):73-82.
74. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 14 Ocak 2010;362(2):146-54.
75. Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery*. Temmuz 2002;51(1):170-81; discussion 181-182.
76. Ramanan M, Lipman J, Shorr A, Shankar A. A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections. *BMC Infect Dis*. 08 Ocak 2015;15:3.
77. Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery*. Temmuz 2002;51(1):170-81; discussion 181-182.
78. Kourbeti IS, Vakis AF, Ziakas P, Karabetsos D, Potolidis E, Christou S, vd. Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis. *J Neurosurg*. Mayıs 2015;122(5):1113-9.
79. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet Lond Engl*. 10 Kasım 2012;380(9854):1684-92.
80. Kim HI, Kim SW, Park GY, Kwon EG, Kim HH, Jeong JY, vd. The causes and treatment outcomes of 91 patients with adult nosocomial meningitis. *Korean J Intern Med*. Haziran 2012;27(2):171-9.
81. Simon TD, Mayer-Hamblett N, Whitlock KB, Langley M, Kestle JRW, Riva-Cambrin J, vd. Few Patient, Treatment, and Diagnostic or Microbiological Factors,

Except Complications and Intermittent Negative Cerebrospinal Fluid (CSF) Cultures During First CSF Shunt Infection, Are Associated With Reinfection. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 01 Mart 2014;3(1):15-22.

82. Karvouniaris M, Brotis AG, Tsiamalou P, Fountas KN. The Role of Intraventricular Antibiotics in the Treatment of Nosocomial Ventriculitis/Meningitis from Gram-Negative Pathogens: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* Aralık 2018;120:e637-50.

83. The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis. Infection in Neurosurgery Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Br J Neurosurg.* Şubat 2000;14(1):7-12.

84. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberst S, Pallansch MA, Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus surveillance--United States, 1970-2005. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC* 2002. 15 Eylül 2006;55(8):1-20.

85. Rappole JH, Derrickson SR, Hubálek Z. Migratory birds and spread of West Nile virus in the Western Hemisphere. *Emerg Infect Dis.* 2000;6(4):319-28.

86. Archibald LK, Quisling RG. Central Nervous System Infections. *Textb Neurointensive Care.* 07 Mayıs 2013;427-517.

87. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, vd. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 01 Ağustos 2008;47(3):303-27.

88. Carpenter J, Stapleton S, Holliman R. Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* Ocak 2007;26(1):1-11.

89. Honda H, Warren DK. Central nervous system infections: meningitis and brain abscess. *Infect Dis Clin North Am*. Eylül 2009;23(3):609-23.
90. Muzumdar D, Jhawar S, Goel A. Brain abscess: an overview. *Int J Surg Lond Engl*. 2011;9(2):136-44.
91. Le Moal G, Landron C, Grollier G, Bataille B, Roblot F, Nassans P, vd. Characteristics of brain abscess with isolation of anaerobic bacteria. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(5):318-21.
92. Turner RC, Dodson SC, Rosen CL. Medical management of cerebellar abscess: a case report and review of the literature. *W V Med J*. 2011;107(2):21-3.
93. Garg RK, Sinha MK. Multiple ring-enhancing lesions of the brain. *J Postgrad Med*. 2010;56(4):307-16.
94. Lai PH, Hsu SS, Lo YK, Ding SW. Role of diffusion-weighted imaging and proton MR spectroscopy in distinguishing between pyogenic brain abscess and necrotic brain tumor. *Acta Neurol Taiwanica*. Eylül 2004;13(3):107-13.
95. Bodilsen J, D'Alessandris QG, Humphreys H, Iro MA, Klein M, Last K, vd. European society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines on diagnosis and treatment of brain abscess in children and adults. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. Ocak 2024;30(1):66-89.
96. Zunt JR, Baldwin KJ. Chronic and subacute meningitis. *Contin Minneap Minn*. Aralık 2012;18(6 Infectious Disease):1290-318.
97. John E. Bennett. Chronic Meningitis. İçinde: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Ninth Edition. Elsevier; 2020. s. 1220-5.

98. Johnson RH, Einstein HE. Coccidioidal meningitis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 01 Ocak 2006;42(1):103-7.
99. Dian S, Ganiem AR, van Laarhoven A. Central nervous system tuberculosis. Curr Opin Neurol. Haziran 2021;34(3):396.
100. O'Brien D, Stevens NT, Lim CH, O'Brien DF, Smyth E, Fitzpatrick F, vd. Candida infection of the central nervous system following neurosurgery: a 12-year review. Acta Neurochir (Wien). Haziran 2011;153(6):1347-50.
101. Tugume L, Ssebambulidde K, Kasibante J, Ellis J, Wake RM, Gakuru J, vd. Cryptococcal meningitis. Nat Rev Dis Primer. 09 Kasım 2023;9(1):62.
102. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep. 05 Haziran 2015;64(RR-03):1-137.
103. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 5: Management of Tuberculosis in Children and Adolescents. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2022. 1 s.
104. Nhu NTQ, Heemskerk D, Thu DDA, Chau TTH, Mai NTH, Nghia HDT, vd. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous meningitis. J Clin Microbiol. Ocak 2014;52(1):226-33.
105. Erdem H, Ulu-Kilic A, Kilic S, Karahocagil M, Shehata G, Eren-Tulek N, vd. Efficacy and tolerability of antibiotic combinations in neurobrucellosis: results of the Istanbul study. Antimicrob Agents Chemother. Mart 2012;56(3):1523-8.
106. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, vd. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 Şubat 2016;62(4):409-17.

107. Tindall SC. Level of Consciousness. İçinde: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editörler. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations [Internet]. 3rd bs Boston: Butterworths; 1990
108. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, vd. 2019 Turkish Hypertension Consensus Report. Arch Turk Soc Cardiol. 2019;47(6):535-46.
109. McPherson, Richard A., MD, MSc. Interpreting Laboratory Results. İçinde: Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, Twenty Fourth Edition. Twenty Fourth Edition.
110. Bodilsen J, D'Alessandris QG, Humphreys H, Iro MA, Klein M, Last K, vd. European society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines on diagnosis and treatment of brain abscess in children and adults. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. Ocak 2024;30(1):66-89.
111. Nimitvilai S, Surapak J. 336. Characteristics of Acute Bacterial Meningitis and Predictors of Mortality. Open Forum Infect Dis. 26 Kasım 2018;5(suppl_1):S134.
112. Feo C, Alejandro J. Meningitis Bacteriana En Pacientes Que Acuden A La Emergencia: Estudio Clínico-Epidemiológico.
113. Parlayan HNK, Solay AH, Aksoy BR, Bulut D, Hojabri M, Sencan I. Clinical Insights and Outcomes in Community-Acquired Acute Bacterial Meningitis versus Postoperative Bacterial Meningitis. J Coll Physicians Surg Pak. 2024;34(12):1441-1447. doi:10.29271/jcpsp.2024.12.1441
114. van Veen KEB, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Bacterial meningitis in diabetes patients: a population-based prospective study. Sci Rep. 15 Kasım 2016;6:36996.
115. Dorobăț V. Comorbidities in patients with post-operative meningitis in neurosurgery. Rev Medico-Chir [Internet]. 2022 [a.yer 24 Temmuz 2025]; Erişim

adresi: <https://consensus.app/papers/comorbidities-in-patients-with-postoperative-meningitis-dorob%C4%83%C5%A3/e33fe03bdf0d5895b804f48e2a46670d/>

116. Park JS, Sin EG. Clinical Characteristics, Risk Factor and Outcome of Brain Abscess: A Retrospective Analysis During a 10-year Period. J Neurointensive Care. 31 Ekim 2023;6(2):114-22.

117. State-of-the-Art Review: Neurosyphilis - PubMed [Internet]. [a.yer 25 Temmuz 2025]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37593890/>

118. Dian S, Ganiem AR, van Laarhoven A. Central nervous system tuberculosis. Curr Opin Neurol. 01 Haziran 2021;34(3):396-402.

119. Wijdicks EFM. Acute Bacterial Meningitis. İçinde: Wijdicks EFM, Findlay JY, Freeman WD, Sen A, Wijdicks EFM, Freeman WD, vd., editörler. Mayo Clinic Critical and Neurocritical Care Board Review. Oxford University Press; 2019

120. Erol S, Özkurt Z, Kadanali A, Özden K. The Etiological Role of Parameningeal Infections in Adult Patients with Community-Acquired Acute Bacterial Meningitis in Eastern Turkey. Turk Klin TIP Bilim Derg. 2009

121. Hallak B, Bouayed S, Ghika JA, Teiga PS, Alvarez V. Management Strategy of Intracranial Complications of Sinusitis: Our Experience and Review of the Literature. Allergy Rhinol Provid RI. 2022;13:21526575221125031.

122. Chen S, Cui A, Yu K, Huang C, Zhu M, Chen M. Risk Factors Associated with Meningitis after Neurosurgery: A Retrospective Cohort Study in a Chinese Hospital. World Neurosurg. 01 Mart 2018;111:e546-63.

123. Davis LE. Acute Bacterial Meningitis. Continuum. Ekim 2018;24(5):1264-83.

124. Pajor MJ, Long B, Koyfman A, Liang SY. High risk and low prevalence diseases: Adult bacterial meningitis. Am J Emerg Med. 01 Mart 2023;65:76-83.

125. Hughes JS, Subramanian IM. Bacterial Meningitis in the ICU. İçinde: Hyzy RC, editör. Evidence-Based Critical Care: A Case Study Approach [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [a.yer 15 Temmuz 2025]. s. 315-23. Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-43341-7_36
126. Alkholi UM, Abd Al-monem N, Abd El-Azim AA, Sultan MH. Serum Procalcitonin in Viral and Bacterial Meningitis. J Glob Infect Dis. 2011;3(1):14-8.
127. Alnomasy SF, Alotaibi BS, Mujamammi AH, Hassan EA, Ali ME. Microbial aspects and potential markers for differentiation between bacterial and viral meningitis among adult patients. PLOS ONE. 11 Haziran 2021;16(6):e0251518.
128. Das S, Tiwari DP, Sharma V, Nath G. Microbiological Profile of Brain Abscess. J Med Res [Internet]. 27 Kasım 2013 [a.yer 17 Temmuz 2025]; Erişim adresi: https://www.semanticscholar.org/paper/Microbiological-Profile-of-Brain-Abscess-Das-Tiwari/be07f24081124095e0eec103b0d89689dbf517fe?utm_source=consensus
129. Cantiera M, Tattevin P, Sonnevile R. Brain abscess in immunocompetent adult patients. Rev Neurol (Paris). 01 Eylül 2019;175(7):469-74.
130. Privitera G. Penicillin resistance among *Streptococcus pneumoniae* in Europe. Diagn Microbiol Infect Dis. 01 Temmuz 1994;19(3):157-61.
131. García-Irure JJ, Navascués A, Martin I, Gastesi C. [Resistance to penicillin and other antimicrobials in 103 clinical isolations of *Streptococcus pneumoniae* (2000-2001)]. An Sist Sanit Navar. 2003;26 1:27-33.
132. Eşel D, Sümerkan B, Kocagöz S. Epidemiology of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Kayseri, Turkey. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2001;7 10:548-52.
133. Torumkuney D, Tunger A, Sancak B, Bıçakçıl A, Altun B, Aktas Z, vd. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2015-17 in Turkey: data based on

CLSI, EUCAST (dose-specific) and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints. *J Antimicrob Chemother.* 01 Nisan 2020;75(Suppl 1):i88-99.

134.Swinburne NC, Bansal AG, Aggarwal A, Doshi AH. Neuroimaging in Central Nervous System Infections. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 02 Mayıs 2017;17(6):49.

135.Bodilsen J, Eriksen EM, Nielsen MD, Duerlund LS, Mariager T, Nielsen H, vd. Clinical features and outcome of brain abscess after introduction of CT and MRI: A meta-analysis. *J Infect.* Şubat 2025;90(2):106394.

136.Koopmans MM, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. *Listeria monocytogenes* meningitis in the Netherlands, 1985-2014: A nationwide surveillance study. *J Infect.* Temmuz 2017;75(1):12-9.

137.Lowman W, Kalk T, Menezes CN, John MA, Grobusch MP. A case of community-acquired *Acinetobacter baumannii* meningitis - has the threat moved beyond the hospital? *J Med Microbiol.* Mayıs 2008;57(Pt 5):676-8.

138.Ozaki T, Nishimura N, Arakawa Y, Suzuki M, Narita A, Yamamoto Y, vd. Community-acquired *Acinetobacter baumannii* meningitis in a previously healthy 14-month-old boy. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* Ekim 2009;15(5):322-4.

139.Hasbun R. Progress and Challenges in Bacterial Meningitis: A Review. *JAMA.* 06 Aralık 2022;328(21):2147-54.

140.Ballantyne ES, Chaseling R, Miller JD. When should patients with bacterial meningitis be referred to a neurosurgical unit? *Scott Med J.* Haziran 1993;38(3):77-9.

141.Lucas MJ, Brouwer MC, van de Beek D. Neurological sequelae of bacterial meningitis. *J Infect.* Temmuz 2016;73(1):18-27.

142.Senturk GC, Ozay R, Kul G, Altay FA, Kuzi S, Gurbuz Y, vd. Evaluation of Post-operative Meningitis: Comparison of Meningitis Caused by Acinetobacter spp. and Other Possible Causes. Turk Neurosurg. 2019;29(6):804-10.

143. Kelly L, Walsh J, Skally M, Dinesh B, Burns K, O'Connell K, vd. Candida meningitis/ventriculitis over a decade. Increased morbidity and length of stay a concern. Br J Neurosurg. 04 Mart 2023;37(2):227-30.

