

Bir Üniversite Hastanesinde Ensefalit/Menenjit Şüpheli Hastalarda, Beyin Omurilik Sıvısı Örneklerinin Bakteriyel ve Viral Açından İncelenmesi

Bacterial and Viral Analysis of Cerebrospinal Fluid Samples in Patients with Suspected Encephalitis/Meningitis In a University Hospital

Hüseyin Agah Terzi[®], Özlem Aydemir[®], Engin Karakeçe[®]

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya, Türkiye

Öz

Amaç: Menenjit ve ensefalit, tanısının hızla konarak erken tedavi yapılması gereken komplikasyonları yüksek enfeksiyon hastalıklarıdır. Bu çalışmada, bölgemizde santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları düşünülen olgulardan gönderilen beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinin bakteriyolojik kültür üremeleri ile Herpes Simplex virüsü (HSV-1/2) sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: SSS enfeksiyonu şüpheli 192 hastanın BOS örneği retrospektif olarak incelendi. BOS örneklerinden üreme olan kolonilerin tür düzeyinde tanımlamaları ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi için VITEK 2 otomatize sistemi (BioMérieux, Fransa) kullanıldı. BOS glukoz, protein ölçüm değerleri de kaydedildi. BOS örneklerinin HSV-1/2 yönünden kalitatif olarak incelenmesinde, Artus[®] HSV ½ QS-RGQ kiti (Qiagen, Almanya) ve Rotor-Gene Q 5Plex HRM (Corbett Research 6000, Avustralya) real-time PZR sistemi kullandı.

Bulgular: 192 BOS örneğinin 11'inde (%6) üreme saptandı. İzole edilen mikroorganizmalar arasında *Streptococcus pneumoniae* (%45), *Staphylococcus epidermidis* (%18), *Klebsiella pneumoniae* (%9), *Citrobacter koseri* (%9), *Pseudomonas aeruginosa* (%9) ve *Listeria monocytogenes* (%9) saptandı. Laboratuvarımıza viral etken düşünülerek gönderilen 110 örneğin beşinde (%4.5) HSV-1 DNA saptandı. BOS'un biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde, üreme saptanan 11 örneğin tümünde glukoz düzeyleri düşük, protein düzeyleri ise yüksek bulundu. HSV-1 pozitif hastaların BOS glukoz düzeyi dördünde yüksek, protein düzeyi ise üç hastada yüksek bulundu.

Sonuç: Bölgemizde menenjit ve ensefalite neden olan patojenlerin epidemiyolojisi surveyans verilerine katkı sağlayacaktır. İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık profillerinin düzenli olarak izlenmesi de etkin tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Akut bakteriyel menenjit, beyin omurilik sıvısı, ensefalit, Herpes simpleks virüs

ABSTRACT

Objective: Meningitis and encephalitis are infectious diseases with high risk of complications that must be diagnosed and treated immediately. In this study we aimed to investigate the bacteriological culture results of cerebrospinal fluid (CSF) samples and the frequency of Herpes Simplex Virus (HSV-1/2) in suspected cases of viral infections of central nervous system (CNS).

Method: CSF samples of a total of 192 patients with suspected CNS infection were evaluated retrospectively. VITEK 2 (bioMérieux, France) automated system was used for the identification of species, and antibiotic susceptibility tests. Protein and glucose levels in CSF samples were also recorded. Presence of HSV-1/2 DNA was qualitatively evaluated with real-time PCR technique by using Artus[®] HSV ½ QS-RGQ (Qiagen, Germany) kits on Rotor-Gene system (Qiagen, Germany).

Results: Bacteria were isolated in 11 (6%) of 192 CSF samples. Isolated microorganisms were *Streptococcus pneumoniae* (45%), *Staphylococcus epidermidis* (18%), *Klebsiella pneumoniae* (9%), *Citrobacter koseri* (9%), *Pseudomonas aeruginosa* (9%), and *Listeria monocytogenes* (9%). HSV-1 DNA was detected in five (4.5%) of the 110 samples sent to our laboratory with the thought of viral etiology. The CSF glucose levels were found to be lower and protein levels higher in 11 patients whom we obtained bacterial isolates from culture. Also in the CSF samples of the HSV-1 positive group higher glucose levels in 4, and protein levels in 3 patients were detected.

Conclusion: Epidemiology of pathogens causing meningitis and encephalitis in our region will contribute to surveillance data. Also monitoring the antibiotic susceptibilities of the isolated bacteria regularly can contribute to improve efficient therapy strategies.

Keywords: Acute bacterial meningitis, cerebrospinal fluid, encephalitis, Herpes simplex virus

Alındığı tarih:

09.08.2018

Kabul tarihi:

06.12.2018

Ç. içi yayın tarihi:

25.03.2019

ORCID Kayıtları

H. A. Terzi 0000-0003-2343-439X

Ö. Aydemir 0000-0003-4533-6934

E. Karakeçe 0000-0003-1941-621X

✉ agah.terzi@yahoo.com

© Telif hakkı Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Turkish Society of Microbiology. This journal published by Logos Medical Publishing. Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

GİRİŞ

Menenjit, beyin ve omuriliği çevreleyen zarların inflamasyonu olarak tanımlanır. Bakteriyel menenjit olguların çoğu çocukluk çağında meydana gelmekte ve akut bakteriyel menenjit yüksek oranda mortalite ve ciddi morbidite riski içeren ölümcül ve acil bir durum olarak nitelendirilmektedir⁽¹⁾. Bu nedenle erken tanı ve uygun antibiyotik tedavisi ileriki komplikasyonların önlenmesi açısından çok önemlidir.

Bakteriyel menenjite sıklıkla neden olan etkenler arasında *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* type b'nin olduğu bildirilmektedir^(2,3). Ancak menenjit patojenlerinin prevalansı ve menenjit etiyojisi, hastaların yaşı, coğrafi bölgeler, mevsim, popülasyonun belirli etkenlere karşı duyarlılığı, genetik yapı, sosyoekonomik koşullar ve lokal endemik faktörlere bağlı olarak göre değişkenlik gösterebilir⁽¹⁾.

Viral santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları; menenjit, ensefalit, postenfeksiyöz ensefalomyelit ve yavaş ilerleyen nörolojik hastalıklar gibi pek çok farklı klinik tablo ile karşımıza çıkabilir⁽⁴⁾. Bu klinik tablolar her yaşta görülebilmekte ve aseptik menenjit ve ensefalit olarak iki genel kategoride incelenmektedir. Enfeksiyonun tipine göre akut, subakut ya da kronik olabilen durumlara yol açabilmektedir⁽⁴⁾.

Akut menenjit ve ensefalit enfeksiyonlarının etkenleri arasında Herpes Simpleks Virüs (HSV) önemli bir yere sahiptir. Hızlı ilerleyen, ölüme veya kalıcı sekelere neden olabilecek şekilde ciddi seyir gösterebilen bu enfeksiyonların kesinlikle erken tanı ve tedavisi gerekmektedir⁽⁵⁾. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), bu enfeksiyonların tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip hızlı bir yöntem olarak yeğlenmektedir⁽⁶⁾. Beyin omurilik sıvısında (BOS) PZR ile HSV DNA'nın saptanması, HSV ensefaliti tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir⁽⁷⁾.

Bölgemizde SSS enfeksiyonlarının bakteriyel ve viral açıdan incelenmesiyle ilgili veri bulunmamaktadır. Bu

çalışmada, bölgemizde SSS enfeksiyonları düşünülen olgulardan gönderilen BOS örneklerinin bakteriyolojik kültür üremeleri ile Herpes Simpleks virüsü (HSV-1/2) sıklığı ve incelenen BOS örneklerinin biyokimyasal özelliklerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2016 ile Aralık 2017 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilen ensefalit/menenjit şüpheli 192 hastanın BOS örneği çalışma kapsamında incelendi.

Hastaların BOS glukoz, protein değerlerine bakıldı ve hücre sayımı yapıldı. Laboratuvara gelen örnekler santrifüj edildikten sonra Gram boyama yapıldı ve koyun kanlı agar, eozin metilen blue agar ve çikolata tamsı agara ekimleri yapıldı. Besiyerleri 24-48 saatlik inkübasyona bırakıldı. On sekiz-yirmi dört saatlik inkübasyon sonunda üreme olan kolonilerin tür düzeyinde tanımlamaları ve antibiyotik duyarlılıklarının tespiti için VITEK 2 otomatize sistemi (BioMérieux, Fransa) kullanıldı. Antimikrobiyal duyarlılık sonuçları güncel CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kriterlerine göre değerlendirildi⁽⁸⁾. BOS glukoz normal değeri 40-70 mg/dL, BOS protein normal düzeyi ise 15-45 mg/dL olarak kabul edilmiştir.

HSV-1/2 istemiyle gönderilen 110 BOS örneklerinin de eşzamanlı olarak bakteriyolojik kültürleri yapıldı. BOS örneklerinin HSV-1/2 yönünden kalitatif olarak incelenmesinde, Artus® HSV½ QS-RGQ kiti (Qiagen, Almanya) ve Rotor-Gene Q 5Plex HRM (Corbett Research 6000, Avustralya) real-time PZR sistemi kullandı. BOS örneklerinden nükleik asit izolasyonu spin kolon yöntemi ile QIAmp® DNA Mini Kit (Qiagen, Almanya) kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

BOS örnekleri çalışılan hastaların 86'sı (%45) kadın, 106'sı (%55) erkek olup, ortanca yaş değeri 38 (yaş aralığı: 0-95 yıl) olarak bulunmuştur. Hastaların 61'i (%32) çocuk (yaş aralığı:0-18 yıl), 131'i (%68) erişkin (yaş aralığı: 19-95 yıl) yaş grubundadır. İşleme alınan

192 BOS örneğinin 11'inde (%6) üreme saptandı. Üreyen etkenlerin kliniklere göre dağılımına bakıldığında, en sık acil ve çocuk hastalıkları servisinde olmak üzere intaniye ve beyin cerrahi kliniklerinden gönderilen örneklerde üreme belirlendi. Üreme saptanan örneklerin beşi hidrosefali nedeni ile şant takılan hastalarda saptanırken, diğer hastalarda ise travma veya geçirilen bir operasyon öyküsü bulunmaktaydı. İzole edilen mikroorganizmalar arasında *Streptococcus pneumoniae* (%45), *Staphylococcus epidermidis* (%18), *Klebsiella pneumoniae* (%9), *Citrobacter koseri* (%9), *Pseudomonas aeruginosa* (%9) ve *Listeria monocytogenes* (%9) belirlendi. Tüm numunelerden yapılan hücre sayımlarında 1.000/mm³ üzerinde hücre görüldü. Üreme saptanan tüm hastaların BOS proteinleri artmış, glukoz düzeyleri azalmıştı (Tablo 1).

Streptococcus pneumoniae suşlarında en yüksek direnç trimetoprim sülfametaksazole (%75) karşı saptanırken, penisilin, seftazidim, seftriakson,

levofloksasin, vankomisin direncine rastlanmadı. *S. epidermidis* suşlarının hepsinde penisilin ve oksasilin (%100) direnci saptandı (Tablo 2).

Laboratuvarımıza PCR istemiyle gönderilen 110 örnekte HSV-1/2 çalışıldı. Yüz on örneğin beşinde (%4.5) HSV-1 pozitif saptanırken, HSV-2 hiçbir örnekte belirlenmedi (Tablo 1). HSV-1 DNA tespit edilen örneklerde kültür üremesi saptanmamıştır. HSV-1 pozitif olan dört hastanın BOS glukoz düzeyi yüksek bulundu. Protein düzeyi ise iki hastada normal, üç hastada yüksek bulundu.

Çalışmamızda, BOS'un biyokimyasal parametreleri tüm örnekler arasında değerlendirildiğinde; 86'sında (%44) BOS glukoz düzeyleri yüksek düzeylerde, 125'sinde (%65) ise BOS protein değerleri yüksek düzeylerde saptandı. Viral ve bakteriyel etkenlerin izole edildiği BOS örneklerinin protein ve glukoz düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. BOS örneklerinin bakteriyel ve viral açıdan laboratuvar incelemesi.

Sayı	Etken	BOS Glukoz (mg/dL)	Eşzamanlı kan glukoz (mg/dL)	BOS protein (mg/dL)	Lökosit-PNL	Hücre sayımı
5	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1-13	96-159	222-578	çok sayıda	1000 ≤
2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5-11	42-298	276-320	çok sayıda	1000 ≤
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	149	350	çok sayıda	1000 ≤
1	<i>Citrobacter koseri</i>	25	109	258	çok sayıda	1000 ≤
1	<i>Listeria monocytogenes</i>	1	122	374	çok sayıda	1000 ≤
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22	113	298	çok sayıda	1000 ≤
5	Herpes Simpleks Virüs	71-203	91-354	29-56	-	-

Tablo 2. İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları ve kliniklere göre dağılımı.

		AMC	TZP	GM	AN	T	CXM	CRO	P	OXA	SXT	VAN	TEC	İMP	MEM	CIP	LEV	E	Servis
1	<i>S. pneumoniae</i>	-	-	-	-	R	S	S	S	-	S	S	S	-	-	S	S	R	Acil
2	<i>S. pneumoniae</i>	-	-	-	-	S	S	S	S	-	R	S	S	-	-	S	S	S	Çocuk hastalıkları
3	<i>S. pneumoniae</i>	-	-	-	-	R	S	S	S	-	S	S	S	-	-	S	S	S	Çocuk hastalıkları
4	<i>S. pneumoniae</i>	-	-	-	-	S	S	S	S	-	R	S	S	-	-	S	S	S	Acil
5	<i>S. pneumoniae</i>	-	-	-	-	S	S	S	S	-	R	S	S	-	-	S	S	S	Acil
6	<i>S. epidermidis</i>	-	-	R	-	R	-	-	R	R	S	S	S	-	-	-	-	-	Çocuk hastalıkları
7	<i>S. epidermidis</i>	-	-	R	-	R	-	-	R	R	S	-	-	-	-	-	-	-	Beyin cerrahi
8	<i>K. pneumoniae</i>	S	S	S	S	-	R	R	-	-	S	-	-	S	S	S	-	-	Acil
9	<i>C. koseri</i>	S	S	S	S	-	R	R	-	-	S	-	-	S	S	S	S	-	Çocuk hastalıkları
10	<i>L. monocytogenes</i>	-	-	S	-	-	-	-	-	-	S	-	-	-	-	S	S	S	İntaniye
11	<i>P. aeruginosa</i>	-	S	S	S	R	S	-	-	-	-	-	-	S	S	S	S	-	Çocuk hastalıkları

S: Duyarlı, R: Dirençli, AMC: Amoksisilin/Klavulanik Asit, TZP: Piperasilin/Tazobaktam, GM: Gentamisin, AN: Amikasin, T: Tetrasiklin, CXM: Sefuroksim/Aksetil, CRO: Seftriakson, P: Penisilin, OXA: Oksasilin, SXT: Trimetoprim/Sulfametaksazol, VAN: Vankomisin, TEC: Teikoplanin, IMP: İmipenem, MEM: Meropenem, CIP: Siprofloksasin, LEV: Levofloksasin, E: Eritromisin

TARTIŞMA

Akut bakteriyel menenjit çocuklarda ve yenidoğan bebeklerde dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olduğundan erken tanı konarak acil tedavi edilmesi gerekmektedir^(2,3,9). Bazı gelişmekte olan ülkelerde, akut bakteriyel menenjitin mortalite oranı yeni ve etkili antibiyotikler bulunmasına rağmen hâlâ çok yüksektir (%16-32)⁽⁹⁻¹¹⁾.

Menenjite neden olan bakterilerin sıklığı, bölgeler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Batı ülkelerinde, yetişkinlerde *S. pneumoniae*, yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda ise *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *N. meningitidis* en sık menenjite neden olan etkenler olarak bildirilmiştir⁽¹²⁾. Van de Beek ve ark.'nın⁽¹³⁾ toplum kökenli akut bakteriyel menenjit hastalarını inceledikleri bir çalışmada ise, *S. pneumoniae* (%51) ve *N. meningitidis* (%37) en sık rastlanan patojenler olarak belirlenmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, bakteriyel menenjitli çocuklardan izole edilen dominant bakteri olarak *N. meningitidis* serogrup W135 rapor edilmiştir⁽¹⁴⁾. Yine ülkemizde akut bakteriyel menenjitli hastaların dokuz yıllık etken dağılımının incelendiği bir başka çalışmada; *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *N. meningitidis* sıklıkları sırasıyla %27, %11 ve %11 oranlarında bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Çalışmamızda ise en sık *S. pneumoniae* (beş hastada) saptanırken, sonrasında *S. epidermidis* (iki hastada) saptanmıştır. Bunların yanında birer hastada *K. pneumoniae*, *C. koseri*, *P. aeruginosa* ve *L. monocytogenes* saptanmıştır. Bu çalışmalara bakıldığında, menenjitten sorumlu patojenlerin sıklıklarının nispeten değişebildiği görülmektedir.

Çocuklardaki akut bakteriyel menenjitin epidemiyolojisinde son zamanlarda bazı değişiklikler gözlenmektedir⁽¹⁶⁾. Bu değişikliklerden biri bazı gelişmiş ülkelerde aşı uygulamasına bağlı olarak *S. pneumoniae*, *H. influenzae* type b ve *N. meningitidis* prevalansındaki anlamlı azalmadır^(17,18). Çalışmamızda da, benzer olarak akut bakteriyel menenjitin sık etkenleri arasından *H. influenzae* tip b ve *N. meningitidis*'e rastlanılmadı. *S. pneumoniae* ise

gönderilen örneklerin beşinde (%3) üredi. Bu bulgular menenjit aşısı uygulanan diğer gelişmiş ülkelerdeki verilerle uyumlu olarak ülkemizde de aynı şekilde prevalanstaki bir azalmayı doğrular niteliktedir.

Akut bakteriyel menenjit epidemiyolojisindeki bir diğer değişiklik ise dünya genelinde pnömokok suşlarındaki direnç artışıdır. Bilinçsiz ve uygun olmayan antibiyotik kullanımı da dirençli bakterilerin seçilmesini arttırarak tedaviye dirençli menenjit olgularının gelişimine katkıda bulunmaktadır^(19,20).

Viral SSS enfeksiyon etkeni olan HSV, ensefalit ve menenjit gibi hastalıklara neden olabilmektedir⁽²¹⁾. Aseptik menenjitlerde çocuklarda en sık etken enteroviruslar olmakla birlikte, HSV diğer önemli virus grubunu oluşturmaktadır⁽²²⁾. HSV-2'nin sorumlu tutulduğu menenjit tabloları, daha çok genital herpes enfeksiyonları sonrası reaktivasyonla oluşan sınırlı bulgulara sahip ve kendiliğinden düzelebilen özelliktedir⁽²³⁾.

Viral ensefalitler için bugüne kadar elde edilen bulgulara göre en sık karşılaşılan etiyolojik ajanın HSV-1 olduğu gösterilmiştir. Yıllık insidansı 1-4/1 milyon olan HSV-1; ensefalit olgularının %0.8-30'unda, nekrotizan ensefalitlerin %20-75'inde etken olarak rapor edilmiştir⁽²⁴⁾. Son yıllardaki bazı araştırma sonuçları ise HSV-1 ile beraber, VZV, enteroviruslar ve influenza A virus gibi ajanların başlıca viral etkenler olduğunu göstermektedir⁽²⁵⁾. HSV-2'ye bağlı gelişen ensefalit ise özellikle infantlar olmak üzere her yaş grubunda nadiren ciddi ensefalit tablolarına neden olabilmektedir⁽²³⁾.

Akut HSV ensefaliti, önceleri morbiditesi çok yüksek bir hastalık iken asiklovir'in kullanımıyla tedavi edilebilir bir hastalık hâline gelmiş ve HSV ensefaliti ile ilişkili morbidite oranı son yıllarda %5-15'e kadar düşmüştür⁽²⁶⁾. Fakat antiviral ilaç kullanımı, HSV'ye bağlı mortaliteyi erken tanı ve tedavide daha etkin olarak azaltmaktadır. Kötü prognozlu HSV ensefaliti ise hastalığın teşhisinde ve tedavisinde gecikme olduğu zaman rastlanılmaktadır⁽²⁷⁾. Bu nedenle SSS

enfeksiyonunun en kısa sürede tanımlanması, etkenin belirlenip tedavinin başlanması büyük önem göstermektedir. PZR, bu enfeksiyonların laboratuvar tanısında kullanılan altın standart yöntemdir⁽⁵⁾. HSV'nin ensefalit/menenjit şüpheli olgulardaki etiyolojik rollerini araştırdığımız bu çalışmada, HSV DNA'sının gösterilmesini sağlayan real-time PZR yöntemi kullanılmıştır.

HSV'ye bağlı SSS enfeksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda, Bhaskaran ve ark.⁽²⁸⁾ 1663 BOS örneğinde %0.9 oranında HSV DNA pozitif bulmuşlardır. Bir başka çalışmada, viral SSS enfeksiyonu düşünülen 662 hastanın BOS örneğinde %2.87 oranında HSV-1 DNA, %1.5 oranında HSV-2 DNA pozitif saptamıştır⁽²⁹⁾. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise, elde edilen verilere göre HSV DNA pozitiflik oranının %1-19 arasında saptandığı gözlenmektedir⁽³⁰⁻³²⁾. Çalışmamızda ise, literatürle uyumlu olarak PCR istemi olan 110 BOS örneğinin beşinde (%4.5) HSV-1 DNA pozitif olarak saptanmıştır. Ancak, HSV-1 DNA'nın enfeksiyonun ilerleyen günlerinde saptanmasındaki zorluk veya hastalara asiklovir tedavisi başladıktan sonra örnek gönderilmesi gibi nedenler, çalışmamızdaki HSV-1 DNA saptanma oranlarını düşürmüş olabilir.

Çalışmamızda, BOS'un biyokimyasal parametreleri tüm örnekler arasında değerlendirildiğinde, 86'sında (%44) BOS glukoz düzeyleri, 125'inde (%65) ise BOS protein değerleri yüksek düzeylerde saptandı. Bakteriyel menenjitlerde BOS glukoz konsantrasyonu <40 mg/dL şeklindedir ve BOS/serum glukoz konsantrasyonu oranı hastaların %70 kadarında 0.3'ün altındadır. BOS proteini ise bütün hastalarda artmaktadır. Çalışmamızda, klavuzlarla uyumlu olarak, üreme saptanan örnekler için BOS glukoz düzeyleri düşük, protein düzeyleri ise yüksek saptandı. BOS'un incelenmesinde glukoz normal, protein normal/artmış saptanması olası viral ensefalit düşündürmektedir. Yine çalışmamızda, HSV-1 pozitif olan hastalardaki BOS glukoz ve protein düzeyleri klavuzlardan farklı olarak çoğunlukla yüksek düzeyde saptandı.

SSS enfeksiyonlarında mortalite ve morbidite oranı

yüksek olduğundan etkenin çok hızlı tanımlanması yaşamsal öneme sahiptir. Herpes virüslerinin neden olduğu ensefalit olguları ile daha sık karşılaşılsa da diğer viral ve bakteriyel etkenler de akılda tutulmalıdır. Bölgemizde menenjite neden olan patojenlerin epidemiyolojisi sürveyans verilerine katkı sağlayacaktır. İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık profillerinin düzenli olarak izlenmesi de etkin tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Aynı zamanda elde edilen verilerle, etken bakterilere karşı aşılama hedeflerin belirlenmesinde kolaylık sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Gonzalez-Granado LI. Acute bacterial meningitis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(9):596. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70184-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70184-5)
2. Kuti BP, Bello EO, Jegede TO, Olubosede O. Epidemiological, clinical and prognostic profile of childhood acute bacterial meningitis in a resource poor setting. *J Neurosci Rural Pract.* 2015;6(4):549-57. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.165424>
3. Briand C, Levy C, Baumie F, et al. Outcomes of bacterial meningitis in children. *Med Mal Infect.* 2016;46(4):177-87. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.02.009>
4. Us AD. Viral santral sinir sistemi enfeksiyonları. In: Us AD, Ergünay K (ed). *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji.* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2012:271-94.
5. Glaser CA, Gilliam S, Schnurr D, et al. In search of encephalitis etiologies: diagnostic challenges in the California Encephalitis Project, 1998-2000. *Clin Infect Dis.* 2003;36(6):731-42. <https://doi.org/10.1086/367841>
6. Delbue S, Tremolada S, Ferrante P. Application of molecular tools for the diagnosis of central nervous system infections. *Neurol Sci.* 2008;29(Suppl 2):S283-5. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0965-7>
7. Boivin G. Diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. *Herpes.* 2004;11(Suppl 2):48A-56A.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute. 28th ed. Wayne, PA USA, 2018.
9. Jarousha AM, Afifi AA. Epidemiology and risk factors associated with developing bacterial meningitis among children in Gaza Strip. *Iran J Public Health.* 2014;43(9):1176-83.
10. Namani S, Milenkovic Z, Kuchar E, Koci R, Mehmeti M.

- Mortality from bacterial meningitis in children in Kosovo. *J Child Neurol*. 2012;27(1):46-50.
<https://doi.org/10.1177/0883073811413280>
11. Nickerson JW, Attaran A, Westerberg BD, Curtis S, Overton S, Mayer P. Fatal bacterial meningitis possibly associated with substandard ceftriaxone-Uganda, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;64(50-51):1375-7.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6450a2>
 12. Saez-Llorens X, McCracken GH. Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 3th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2008:284-91.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3468-8.50048-1>
 13. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1849-59.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa040845>
 14. Kilic A, Urwin R, Li H, Saracli MA, Stratton CW, Tang YW. Clonal spread of serogroup W135 meningococcal disease in Turkey. *J Clin Microbiol*. 2006;44(1):222-4.
<https://doi.org/10.1128/JCM.44.1.222-224.2006>
 15. Özdemir H, Tapsız A, Çiftçi E, İnce E, Doğru Ü. Çocuklarda akut bakteriyel menenjit. *Çocuk Enf Derg*. 2010;4(1):9-14.
 16. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):467-92.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00070-09>
 17. Ba O, Fleming JA, Dieye Y, et al. Hospital surveillance of childhood bacterial meningitis in Senegal and the introduction of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83(6):1330-5.
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.10-0346>
 18. Nwadioha SI, Nwokedi EO, Onwueze I, Egesie JO, Kashibu E. Bacterial isolates from cerebrospinal fluid of children with suspected acute meningitis in a Nigerian tertiary hospital. *Niger Postgrad Med J*. 2013;20(1):9-13.
 19. Iregbu KC, Abdullahi N. Profiles of acute bacterial meningitis isolates in children in National Hospital, Abuja. *Niger Med J*. 2015;56(4):297-300.
<https://doi.org/10.4103/0300-1652.169749>
 20. Toprak D, Soysal A, Torunoglu MA, et al. PCR-based national bacterial meningitis surveillance in Turkey: years 2006 to 2009. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(10):1087-9.
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000378>
 21. Nadelman CM, Newcomer VD. Herpes simplex virus infections. *Postgrad Med*. 2000;107(3):189-200.
<https://doi.org/10.3810/pgm.2000.03.948>
 22. Bamberger DM. Diagnosis, initial management, and prevention of meningitis. *Am Fam Physician*. 2010;82(12):1491-8.
 23. Momméja-Marin H, Lafaurie M, Scieux C, Galicier L, Oksenhendler E, Molina JM. Herpes simplex virus type 2 as a cause of severe meningitis in immunocompromised adults. *Clin Infect Dis*. 2003;37(11):1527-33.
<https://doi.org/10.1086/379520>
 24. Logan SA, MacMahon E. Viral meningitis. *BMJ*. 2008;336(7634):36-40.
<https://doi.org/10.1136/bmj.39409.673657.AE>
 25. Kennedy PG. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(Suppl 1):10-5.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.07.017>
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.034280>
 26. Sili U, Kaya A, Mert A. Encephalitis Study Group. Herpes simplex virus encephalitis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. *J Clin Virol*. 2014;60(2):112-8.
<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.03.010>
 27. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurotherapeutics*. 2016;13(3):493-508.
<https://doi.org/10.1007/s13311-016-0433-7>
 28. Bhaskaran A, Racsa L, Gander R, Southern P, Cavuoti D, Alatoon A. Interpretation of positive molecular tests of common viruses in the cerebrospinal fluid. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;77(3):236-40.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.07.017>
 29. Studahl M, Hagberg L, Rekdar E, Bergström T. Herpesvirus DNA detection in cerebral spinal fluid: differences in clinical presentation between alpha-, beta-, and gamma-herpesviruses. *Scand J Infect Dis*. 2000;32(3):237-48.
<https://doi.org/10.1080/00365540050165857>
 30. Kaşifoğlu N, Aslan M, Durmaz G, Us T. Santral sinir sistemi enfeksiyonlarında, herpes simplex virüs varlığının beyin omurilik sıvısı örneklerinde real-time PZR yöntemiyle araştırılması. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2017;39(3):62-7.
<https://doi.org/10.20515/otd.307373>
 31. Zeytinoğlu A, Altuğlu İ, Sayiner A, et al. Herpes ensefalitinin beyin omurilik sıvısı örneklerinden polimeraz zincir reaksiyonu ile tanısı. *Flora*. 2000;5(3):179-82.
 32. Altuglu I, Zeytinoglu A, Sirin H, Yuceyar N, Erensoy S. Comparison of different polymerase chain reaction methods for detection of herpes simplex virus types 1 and 2 encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25(10):669-71.
<https://doi.org/10.1007/s10096-006-0202-3>