

# Akut Bakteriyel Menenjit Tanılı Hastalarda Etken Bakteriler ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları: Retrospektif Değerlendirme<sup>§</sup>

## *Bacteria and Antimicrobial Susceptibilities in the Patients Diagnosed with Acute Bacterial Meningitis: Retrospective Evaluation*

Ertuğrul Keskin\*<sup>©</sup>, Murtaza Öz\*<sup>©</sup>, Yasemin Çakır\*<sup>©</sup>, Fatih Çubuk\*\*<sup>©</sup>, Mürşit Hasbek\*\*\*<sup>©</sup>, Seyit Ali Büyüktuna\*<sup>©</sup>

\* Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Sivas, Türkiye

\*\* Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı, Ankara, Türkiye

\*\*\* Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

**Atf/Cite as:** Keskin E, Öz M, Çakır Y, Çubuk F, Hasbek M, Büyüktuna SA. Akut bakteriyel menenjit tanılı hastalarda etken bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılıkları: Retrospektif değerlendirme. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2024;54(2):135-143.

### ÖZ

**Amaç:** Akut bakteriyel menenjit tüm dünyada morbidite ve mortaliteye neden olan bir enfeksiyon hastalığıdır. Erken tanı ve uygun antibiyotik tedavisi ile hastalığın mortalitesi önemli ölçüde azalmaktadır. Bu çalışmanın amacı merkezimizdeki toplum kökenli ve sağlık bakımı ilişkili menenjit etkenlerinin dağılımını ve antimikrobiyal direnç paternini belirleyerek bakteriyel menenjit olguları için ampirik tedaviyi yönlendirecek önerilerde bulunmaktır.

**Yöntem:** Ocak 2017-Temmuz 2022 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen 1703 beyin omurilik sıvısı (BOS) sonucu retrospektif olarak tarandı ve toplam 53 menenjit olgusu çalışmaya dahil edildi. Etken mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 1703 BOS kültüründen 155 (%9.1)'inin kültür sonucu pozitif bulundu. Pozitif sonuçlanan BOS kültürlerinin %34.1'i menenjit açısından anlamlı kültür pozitifliği olarak değerlendirilken, üreme saptanan kültür sonuçlarının %43.3'ünde gram negatif bakteri üremesi, %56.7'sinde gram pozitif bakteri üremesi olmuştur. Toplum kaynaklı bakteriyel menenjit olgularında en sık etken *Streptococcus pneumoniae* (%50.0) olarak tespit edilirken, sağlık bakımı ilişkili menenjit olgularında en sık etken *Klebsiella pneumoniae* (%20.5) idi. Çalışmamızın sonucunda akut bakteriyel menenjit etiyolojisinden sorumlu *S. pneumoniae* izolatlarında penisilin direnci %42.9 oranında saptanırken seftriakson direnci saptanmamıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonucunda bölgemizdeki toplum kaynaklı menenjitlerde sıklıkla *S. pneumoniae*'nin etken olduğunu, sağlık bakımı ilişkili menenjit etkenlerinin ise sıklıkla gram negatif aerob bakteriler olduğunu saptadık. *S. pneumoniae* izolatlarında seftriakson direnci saptanmazken, gram negatif aeroblarda da karbapenem direncinde çok sık olmadığını gösterdik. Çalışmamızın sonuçları bölgemizdeki menenjit olgularının ampirik tedavisine yol göstermesi açısından önemlidir. Her merkezin kendi etken dağılımını ve duyarlılık sonuçlarını belirleyerek buna göre ampirik tedavilerini belirlemesi, gereksiz ilaç maliyeti, antibiyotik direnci ve ilaca bağlı istenmeyen etkileri azaltmada etkili bir yol olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Bakteriyel menenjit, Pnömonok, Antibiyotik Direnci

### ABSTRACT

**Objective:** Acute bacterial meningitis is an infectious disease that causes morbidity and mortality worldwide. Early diagnosis and appropriate antibiotic treatment reduce the mortality of the disease. This study aimed to determine the distribution and antimicrobial resistance pattern of community-acquired and healthcare-associated meningitis agents in our center.

**Methods:** Between January 2017 and July 2022, results of cerebrospinal fluid (CSF) analyses in the Medical Microbiology Laboratory of Sivas Cumhuriyet University Hospital were retrospectively screened and a total of 53 meningitis cases were included in the study. The causative microorganisms and their antimicrobial susceptibilities were evaluated.

**Results:** Of 1703 CSF cultures included in the study, 156 (9.1%) had positive culture results. Of the positive CSF cultures, 34.1% were considered as significant culture positivity in terms of meningitis. Gram-negative and gram-positive bacteria were grown in 43.3% and 56.7% of the positive culture results, respectively. *Streptococcus pneumoniae* was the most common agent in community-acquired bacterial meningitis cases (50.0%), while *Klebsiella pneumoniae* was the most common (20.5%) agent in healthcare-associated meningitis cases.

**Conclusion:** In conclusion, we found that *S. pneumoniae* was a common causative agent of community-acquired meningitis, whereas gram-negative aerobic bacteria were of healthcare-associated meningitis. While ceftriaxone resistance was not detected in *S. pneumoniae* isolates, we showed that carbapenem resistance was not very common in gram-negative aerobes. The results of our study are important for the guidance of empirical treatment of meningitis. It will be an effective way to reduce unnecessary drug costs, antibiotic resistance, and undesirable drug-related effects if each center determines its own agent distribution and susceptibility results and determines empirical treatments accordingly.

**Keywords:** Bacterial meningitis, pneumococcus, antibiotic resistance

**Alındığı tarih / Received:**  
18.12.2023 / 18.December.2023

**Kabul tarihi / Accepted:**  
26.03.2024 / 26.March.2024

**Yayın tarihi / Publication date:**  
14.06.2024 / 14.June.2024

### ORCID Kayıtları

E. Keskin 0000-0002-8447-7695  
M. Öz 0000-0003-3415-5927  
Y. Çakır 0000-0001-5510-3216  
F. Çubuk 0000-0002-8976-7691  
M. Hasbek 0000-0002-5217-8607  
S. A. Büyüktuna 0000-0001-6518-7361

✉ yasemincakir2553@gmail.com

<sup>§</sup> Bu araştırmanın bir bölümü, 10. Buhasder Kongresi'nde (10-13 Kasım 2022, Belek-Antalya) sunulmuştur.

## GİRİŞ

Menenjit, spinal kordu saran leptomeninkslerin (pia mater ve araknoid) inflamasyonu ile karakterize bir klinik tablodur. Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlere bağlı olabilmekle beraber, menenjit etiyojisinden sorumlu enfeksiyöz nedenler sıklıkla virüsler ve bakterilerdir<sup>(1)</sup>. Akut bakteriyel menenjit, leptomeninksler ve subaraknoid aralığın bakteri invazyonu sonucu gelişen akut pürülan enfeksiyonudur. Hastalık tablosu günler, hatta saatler içinde hızla gelişen baş ağrısı, ense sertliği, nörolojik bulgular, beyin omurilik sıvısında hücresel ve biyokimyasal değişiklikler ile karakterizedir<sup>(2)</sup>. Viral menenjitler akut bakteriyel menenjite göre daha hafif seyirlidir ve akut bakteriyel menenjitte uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen mortalite oranları %30'lara kadar çıkmaktadır<sup>(3)</sup>. Akut bakteriyel menenjit olgularının %30-50'sinde hidrosefali, abse, kranial sinir hasarı, tromboz, enfarkt, ventrikülit, vaskülopati ve ekstra aksiyal koleksiyonlar gibi komplikasyonlar görülebilmektedir<sup>(4)</sup>.

Akut bakteriyel menenjitler etiyojik ajana göre toplum kaynaklı ve sağlık bakımı ilişkili olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Menenjit etkeninin toplumdaki edinildiği ve sıklıkla *Streptococcus pneumoniae*'nin etken olduğu, 50 yaş üzeri bireylerde, yenidoğanlarda, diabetes mellitus (DM) ve immünsupresyon durumu olan kişilerde *Listeria monocytogenes*'inde etiyojide yer aldığı menenjit tablosu toplum kaynaklı menenjit olarak tanımlanmaktadır<sup>(5)</sup>. Sağlık bakımı ilişkili menenjit, hastaneye yatıştan 48 saat sonra veya nöroşirürjikal bir cihazın uygulanmasından sonraki bir yıl içinde ortaya çıkan menenjit tablosu olarak tanımlanmaktadır<sup>(6)</sup>. Sağlık bakımı ilişkili menenjit olguları sıklıkla kafa travması, kraniotomi, intratekal infüzyon, lomber ponksiyon (LP), spinal anestezi, ventriküler katater yerleştirilmesi gibi nöroşirürjikal bir girişim sonrası görülmektedir<sup>(7)</sup> ve etiyojiden sorumlu ajanlar sıklıkla stafilkokklar ve gram negatif basillerdir<sup>(8)</sup>.

Akut bakteriyel menenjit ön tanısı ile alınan örnekler "acil" örnek olarak tanımlanmaktadır. Örneğin bir an önce işleme alınması, etiyojik ajanı saptamak için mikrobiyolojik tanı sürecinin bir an önce başlatılması temel kuraldır. Menenjit tanısında altın

standart beyin omurilik sıvısı (BOS) kültüründe etken mikroorganizmanın üretilmesi olmakla beraber BOS kültürlerin yaklaşık %70-85'inde pozitiflik saptanabilmektedir<sup>(9)</sup>. Bu nedenle hastane florasının ve toplumda sık görülen menenjit etkenlerinin bilinmesi uygun ampirik tedavinin başlanması için önem arz etmektedir.

Bu çalışmanın amacı merkezimizdeki toplum kaynaklı ve sağlık bakımı ilişkili bakteriyel menenjit olgularındaki etken mikroorganizmaların ve antimikrobiyal direnç paterninin belirlenmesi ve ampirik tedavide kullanılacak antibiyotik tedavileri konusunda yol gösterilmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma; Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (22.02.2023 tarih ve karar no 2023/02-15) onaylanmıştır.

Ocak 2017-Temmuz 2022 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen 1703 BOS kültür sonucu retrospektif olarak değerlendirildi. Mikrobiyolojik inceleme için gelen 1703 BOS örneğinin 1447 (%85)'si LP ile alınırken, 256 (%15)'si eksternal ventriküler drenaj (EVD) sisteminden alınmıştı. Örneklerin 155 (%9.1)'inde herhangi bir mikroorganizma üremesi saptandı ve üreme olan örneklerin de 121 (%78)'i LP, 34 (%22)'ü EVD örneği idi.

BOS kültüründe üreme olan ve kliniği akut bakteriyel menenjit ile uyumlu olan hastaların üreme sonuçları "etken" olarak değerlendirildi. BOS kültüründe üreme olup, Gram boyamada mikroorganizmanın görülmediği ve/veya hücre sayımında lökosit sayısının  $<30/\text{mm}^3$  olduğu, BOS biyokimyasının ve hasta kliniğinin menenjit ile uyumlu olmadığı durumlardaki üreme sonuçları "kontaminasyon" olarak değerlendirildi ve bu örnekler çalışma dışı bırakıldı. Aynı hastaya ait birden fazla örnek varlığında ise sadece ilk mikroorganizma üremesi çalışmaya dâhil edildi.

Sağlık bakımı ilişkili menenjit etiyolojisinden sıklıkla insan derisinin normal florasında bulunan ve klasik virölans faktörlerinden yoksun olan koagölaz negatif stafilkoklar (KNS), *Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp. gibi mikroorganizmalara sorumludur<sup>(10)</sup>. KNS enfeksiyonları genellikle hafif bir klinik tabloyla karakterize subakut bir seyir ile karakterize edilen, özellikle yabancı cisimle ilişkili olmak üzere sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonların ana kaynağı olarak kabul edilmektedirler<sup>(11)</sup>. Çalışmamızda nöroşirurjikal bir işlem öyküsü veya ventriküler drenaj kateteri gibi bir yabancı cisimi olan hastalardaki KNS üremeleri "etken" olarak kabul edilirken, multiple skleroz, otoimmün ensefalit gibi nörolojik bir hastalığın araştırılması nedeniyle LP yapılan, Gram ve Giemsa boyamada mikroorganizmanın görülmediği ve hastanın kliniğinin akut bakteriyel menenjit ile uyumsuz olduğu durumlardaki KNS üremeleri "kontaminasyon" olarak değerlendirildi.

Klinik ve mikrobiyolojik olarak akut bakteriyel menenjit tanısı alan 53 hasta çalışmaya dâhil edildi. Akut bakteriyel menenjit ile uyumlu saptanan BOS örneklerinin 35 (%56)'i LP, 18 (%34)'i EVD örneği idi. BOS kültüründe üreme olan 155 hastanın 45 (%29)'i BOS örneği alınmadan önce antibiyotik tedavisi almaktaydı. LP yapılarak veya EVD kateterinden steril şartlarda alınan BOS örnekleri en kısa sürede (maksimum yarım saat içinde) laboratuvarında incelemeye alındı. BOS örnekleri üretici firma önerileri doğrultusunda BD BACTEC Peds Plus/F (Becton Dickinson, Sparks, ABD) kültür işşelerine ekilerek, BD BACTEC 9120 (Becton Dickinson, Sparks, ABD) kültür cihazında inkübe edildi. Örneklerin direk mikroskopik incelemesi Thoma lamı ile yapıldı. Boyalı mikroskopik inceleme için gram boyama yapıldı.

Üreme sinyali alınan örnekler %5 koyun kanlı agar ve okolata agara aerobik koşullar altında pasaj yapılarak, 24-48 saat etüvde inkübe edildi. Gram boyamada mikroorganizmanın görüldüğü ancak BOS kültüründe üremenin olmadığı örnekler ve kan kültürü işşesine ekilmiş örneklerde üreme sinyali alınıp aerobik inkübasyon şartlarında bakterinin üretilmediği durumda desikatörde mikroaerofil ortamda inkübe

edildi. İnkübasyon işşesinin ardından izole edilen mikroorganizmalar, matriks aracılı lazer desorpsiyon/iyonizasyon-uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) temelli MALDI Biotyper 2.3 (Bruker Daltonik, Bremen, Almanya) cihazı ile tanımlandı. Antimikrobiyal duyarlılık değerlendirmesi, ilgili döneme ait Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) rehberinde yer alan öneriler doğrultusunda BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, Sparks, ABD) cihazında yapıldı. Kolistin direncine sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile bakıldı. BOS kültürü pasajlarının 24-48 saat inkübe edilmesi nedeniyle brusella gibi daha uzun süre inkübasyon gerektiren bakteriler değerlendirilemedi.

Çalışmanın verilerinin elde edildiği yıllarda EUCAST rehberine bakteri/antibakteriyel eşleşmelerinde antibakteriyel duyarlılık için "yüksek dozda duyarlı" tanımı eklendi. 0.001 minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri ve >50 mm disk difüzyon çapı ile tanımlanan antibakteriyellerin duyarlı olarak rapor edilmesi kısıtlandı ve bu antibakteriyeller için "yüksek dozda duyarlı" teriminin kullanılması önerildi<sup>(12)</sup>. Bu nedenle her üreme sonucu o yıllara ait EUCAST değerlendirme kriterlerine göre değerlendirdi.

Demografik ve klinik veriler için hastane kayıtları gözden geçirildi. Hastaların demografik verilerine ve klinik bulgularına hastane bilgi sisteminden ulaşıldı. BOS kültür sonuçları, mikroskopik inceleme verileri ve gram boyama özellikleri retrospektif olarak laboratuvar bilgi sisteminden elde edildi. BOS kültüründe üreyen mikroorganizmanın kontamine mi yoksa etken mi kabul edildiği bilgisine ve LP/ventriküler şant drenajı yapılmadan önce antibiyotik verilip verilmediği bilgisine epikriz notlarından ve konsültasyon notlarından ulaşıldı. Üreme sonuçlarının serogrup /serotipleri belirlenmediği ve epikriz notlarında hastaların menenjit aşı bilgisi olmadığı için bu bilgilere ulaşılamadı.

Araştırmanın sosyodemografik değişkenlerine ait verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel analizler (ortalama, standart sapma ve yüzde) kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23 paket programı kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 1703 BOS kültüründen 155 (%9.1)'inde bakteri üremesi olup, 53 (%3.1)'ü menenjit açısından anlamlı kültür pozitifliği olarak değerlendirilirken 102 (%5.9)'si kontaminasyon olarak değerlendirildi. Üreme saptanan kültür sonuçlarının 67 (%43.3)'sinde gram negatif bakteri üremesi, 88 (%56.7)'inde gram pozitif bakteri üremesi oldu. BOS kültüründe üreme olan hastaların %46.7'si kadın, %53,3'ü erkek, yaş ortalamaları 45.3 idi. Akut bakteriyel menenjit tanısı koyulan 53 hastanın 12 (%22.6)'si bir yaş altında olup yaş ortalaması 37.8 idi. Hastaların 24 (%45.2)'ü kadın, 29 (54.8)'u erkekti. Menenjit olgularının 14'ü (%26.4) toplum kaynaklı ve 39'u (%73.6) sağlık bakımı ilişkili menenjit idi (Tablo 1). Toplum kaynaklı akut bakteriyel menenjit tanılı hastaların %64.3'ü erkek, sağlık bakımı ilişkili bakteriyel menenjit tanılı hastaların ise %51.3'ü erkek idi.

Üreme olan kültürlerin 64 (%41.2)'ü beyin cerrahi yataklı servisi ve yoğun bakım ünitesinden, 31 (%20)'i nöroloji yataklı servisi ve yoğun bakımından, 17 (%10.9)'si acil servisten ve geri kalanları da çeşitli yataklı servis ve yoğun bakım ünitelerinden

gönderilmişti. Menenjit olguları en sık beyin cerrahi (%49), acil servis (%22.6) ve pediatri (%9.4) servisinde görülürken kontaminasyon ile sonuçlanan üremelerin en sık beyin ve sinir cerrahi servisten (%35.9) olduğu görüldü.

Toplum kaynaklı bakteriyel menenjit olgularında en sık etken olarak *S. pneumoniae* (%50) olarak tespit edilirken, iki hastada *L. monocytogenes*, bir hastada *Neisseria meningitidis* ve 1 hastada *Haemophilus influenzae* üremesi olduğu görüldü (Tablo 1). *S. pneumoniae* izolatlarının altısı penisiline duyarlı, ikisi yüksek dozda duyarlı saptanırken altı *S. pneumoniae* izolatında penisilin direnci saptandı. Hiçbirinde seftriakson ve vankomisin direnci görülmedi. Saptanan iki *L. monocytogenes* izolatının da penisiline duyarlı olduğu görüldü (Tablo 2).

Sağlık bakımı ilişkili menenjit olgularında etken mikroorganizmaların %51.3'ünü gram pozitifler, %48.7'si gram negatifler oluşturmaktaydı. Sağlık bakımı ilişkili menenjit olgularında en sık etken *Klebsiella pneumoniae* (%20.4) olarak tespit edilirken, *K. pneumoniae* izolatlarının dördünde ve bir *Escherichia coli* izolatında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitifliği

**Tablo 1. Toplum kaynaklı ve sağlık bakımı ilişkili menenjitlerdeki etken mikroorganizmaların dağılımı (N=53)**

Mikroorganizma	Toplum kaynaklı n (%)	Sağlık Bakımı ilişkili n (%)	Toplam N (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 (50.0)	-	7 (13.2)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (7.1)	-	1 (1.8)
<i>Neisseria meningitidis</i>	1 (7.1)	-	1 (1.8)
<i>Listeria monocytogenes</i>	2 (14.2)	-	2 (3.6)
<i>Escherichia coli</i>	1 (7.1)	1 (2.5)	2 (3.6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	8 (20.5)	8 (15)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	3 (7.6)	3 (5.6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	5 (12.8)	5 (9.4)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	6 (15.3)	6 (11.3)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	3 (7.6)	3 (5.6)
<i>Enterococcus spp</i>	-	3 (7.6)	3 (5.6)
Diğer gram negatifler	-	4 (10.2)	4 (7.5)
Diğer gram pozitifler	2 (14.2)	6 (15.3)	8 (15)
Toplam	14	39	53

tespit edildi. *K. pneumoniae* izolatlarının ikisinde, *Acinetobacter baumannii* izolatlarının ikisinde meropenem direnci tespit edilirken; hiçbir *E. coli*, *Enterobacter cloacae* ve *Pseudomonas aeruginosa*

izolatında meropenem direnci saptanmadı. Ayrıca *A. baumannii* izolatlarının hiçbirinde kolistin direnci saptanmazken *Cellulomonas turbata* haricindeki tüm gram pozitif izolatlar vankomisine duyarlı bulundu.

**Tablo 2. Toplum kaynaklı menenjit etkenleri ve antimikrobiyal duyarlılık durumları**

Etken (n)	Penisilin			Seftriakson		Vankomisin	
	DY	OD	DC	DY	DC	DY	DC
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (7)	3 (42.9)	1 (14.2)	3 (42.9)	7 (100.0)	0 (0)	7 (100.0)	0 (0)
<i>Listeria monocytogenes</i> (2)	2 (100.0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i> (1)	-	-	-	1 (100.0)	0 (0)	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i> (1)	-	-	-	1 (100.0)	0 (0)	-	-
<i>Streptococcus constellatus</i> (1)	1 (100.0)	0 (0)	0 (0)	1 (100.0)	0 (0)	1 (100.0)	0 (0)
<i>Streptococcus vestibularis</i> (1)	1 (100.0)	0 (0)	0 (0)	1 (100.0)	0 (0)	1 (100.0)	0 (0)
<i>Escherichia coli</i> (1)	-	-	-	1 (100.0)	0 (0)	-	-
Toplam (14)	7 (63.6)	1 (9.1)	3 (27.3)	12 (100.0)	0 (0)	9 (100.0)	0 (0)

DY: Duyarlı, OD: Orta duyarlı, DC: Dirençli

**Tablo 3. Sağlık bakımı ilişkili menenjit etkenleri ve antimikrobiyal duyarlılık durumu**

Etken mikroorganizma			
Gram negatif bakteriler	n (%)	Gram pozitif bakteriler	n (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 (20.4)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6 (15.3)
GSBL (+)	4 (50)	Metisilin direnci	5 (83.3)
Seftriakson direnci	4 (50)	<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (12.8)
Meropenem direnci	2 (25)	Metisilin direnci	2 (40)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (7.7)	<i>Corynebacterium afermentans</i>	2 (5.1)
Meropenem direnci	2 (66.7)	<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (5.1)
Kolistin direnci	0 (0.0)	Vankomisin direnci	0 (0.0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (7.7)	<i>Enterococcus faecium</i>	1 (2.6)
Seftriakson direnci	2 (66.7)	Vankomisin direnci	0 (0.0)
Meropenem direnci	0 (0.0)	<i>Staphylococcus capitis</i>	1 (2.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (7.7)	<i>Staphylococcus caprae</i>	1 (2.6)
Seftazidim direnci	0 (0.0)	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (2.6)
Meropenem direnci	0 (0.0)	<i>Cellulomonas turbata</i>	1 (2.6)
<i>Escherichia coli</i>	1 (2.6)		
GSBL (+)	1 (100)		
Meropenem direnci	0 (0.0)		
<i>Pseudomonas oryzae</i>	1 (2.6)		
Toplam	19 (48.7)		20 (51.3)

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

Sağlık bakımı ilişkili menenjit olgularında etken kabul edilen altı *Staphylococcus epidermidis* izolatının beşinde ve beş *Staphylococcus aureus* izolatının ikisinde metisilin direnci saptanırken, enterokok izolatlarında glikopeptit direnci saptanmadı (Tablo 3). Sağlık bakımı ilişkili menenjitlerdeki risk faktörleri incelendiğinde ise hastaların %46.1'inde ventriküler şant olduğu görüldü.

## TARTIŞMA

Akut bakteriyel menenjit tüm dünyada ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan bir enfeksiyon hastalığıdır<sup>(13)</sup>. Hastalığın yönetiminde etken mikroorganizmaların en kısa sürede saptanarak antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması mortalitenin azaltılmasında büyük önem arz etmektedir. Akut bakteriyel menenjit tanısında altın standart BOS kültürüdür. Ancak cilt antisepsisinin uygun yapılmadığı durumlarda BOS kültüründe kontaminant bakterilere ait üremeler saptanmaktadır. BOS kültürlerindeki kontaminasyon oranlarının araştırıldığı çeşitli çalışmalarda bu oran %0.9 ile %8.3 arasında değişmektedir<sup>(14-16)</sup>. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde kontaminasyon oranı %6 olarak sonuçlanmıştır. Bu durum LP yapılırken gerekli asepsi kurallarına uyulması gerektiğini bir kez daha vurgulamaktadır.

Akut bakteriyel menenjitlerde etken mikroorganizmalar yaş gruplarına ve altta yatan risk faktörlerine göre farklılık göstermektedir. Günümüzde erişkin yaşta en sık akut bakteriyel menenjit etkenleri *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae*'dir. 50 yaş üzeri hastalarda, yenidoğanlarda ve immunsupresif hastalarda (DM, KBY, steroid kullanımı, malignite, siroz, HIV, splenektomi vs) *L. monocytogenes* insidansı artmaktadır. Son 20 yıldır *H. influenzae* tip b, *N. meningitidis* serogrup C ve konjuge pnömokok aşlarının kullanıma girmesiyle birlikte çocuklarda ve erişkinlerin büyük kısmında bakteriyel menenjit insidansında azalma gözlenmiştir<sup>(17,18)</sup>. Çalışmamız retrospektif olması nedeniyle hastalara ait aşılama öykülerine ulaşılamadığından bu durumun sonuçlarımıza olan etkisi irdelenememiştir.

Çalışmamızda toplum kaynaklı menenjit olgularında literatür ile benzer şekilde en sık saptanan etken *S. pneumoniae* olarak bulunmuştur. Ülkemizden yapılan çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur<sup>(19-22)</sup>. İstanbul'dan Pehlivanoglu ve ark.'nın<sup>(19)</sup> çalışmasında bizim çalışmamızla benzer şekilde toplum kaynaklı menenjit olgularından en sık izole edilen etken *S. pneumoniae* olarak saptanmıştır. Samsun'dan Yanık ve ark.<sup>(20)</sup> 1995-2002 yılları arasındaki BOS kültür sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmiş ve toplum kaynaklı menenjitlerde en sık etken olarak KNS'leri saptamışlardır. Diyarbakır'dan Öztürk ve ark.'nın<sup>(21)</sup> çalışmasında toplum kaynaklı menenjitlerde en sık etken olarak KNS'ler saptanmıştır. Ancak bu çalışmalarda sadece BOS kültür sonuçları değerlendirilmiş olup kontaminasyon açısından bir ayırım yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda kontaminasyon olarak değerlendirilenler sonuçlar çalışma dışı bırakılmış olup farklılığın bundan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Sağlık bakımı ilişkili bakteriyel menenjite neden olan mikroorganizmalar, enfeksiyona yol açan predispozan faktörlere göre değişmekle beraber beyin cerrahi operasyonu geçiren veya BOS şanti yerleştirilen hastalarda menenjit etkenleri sıklıkla KNS, *Staphylococcus aureus* ve aerobik gram-negatif basillerdir<sup>(12,22,23)</sup>. Ülkemizden yapılan çeşitli çalışmalarda sağlık bakımı ilişkili bakteriyel menenjit olgularının %17.1 ile %68.4'ünde gram negatif bakteriler etken olarak izole edilmiştir. En sık olarak; *Acinetobacter spp.*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* hastane kaynaklı menenjit etkeni olarak saptanmıştır<sup>(24-26)</sup>. Bizim çalışmamızda da sağlık bakımı ilişkili menenjit olgularında etken mikroorganizmaların %48.7'sini gram negatif aerop basiller, %51.3'ünü gram pozitif bakteriler oluşturmuştur. En sık saptanan gram negatif etken *K. pneumoniae* olarak saptanmış ve gram pozitiflerin sıklıkla ventriküler şanti olan hastalarda etken olduğu görülmüştür. Ülkemizden yapılan bir başka çalışmada, bizim çalışmamızla benzer şekilde intrakranial şanti olan hastalarda en sık üreyen mikroorganizma KNS iken, cerrahi girişim sonrası ise en sık *K. pneumoniae* üremesi olduğu bildirilmiştir<sup>(24)</sup>.



Son yıllarda pnömokok suşlarında artan penisilin direnci nedeniyle pnömokok infeksiyonlarındaki tedavi başarısızlıkları giderek artmaktadır<sup>(27)</sup>. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *S. pneumoniae*'da penisilin direnci %3 ile %38 arasında bildirilmiştir<sup>(19,28)</sup>. Bizim çalışmamızda *S. pneumoniae* izolatlarında penisilin direnci %42.9 oranında tespit edilirken hiçbir *S. pneumoniae* izolatında seftriakson ve vankomisin direnci görülmemiştir.

Son yıllarda çok ilaca dirençli *Acinetobacter spp.* ve *P. aeruginosa* izolatlarındaki ve GSBL üreten Enterobacteriaceae izolatlarındaki artış sonucu sağlık bakımı ilişkili infeksiyonların yönetimi giderek zorlaşmaktadır. Ülkemizden yapılan, menenjit etkenlerinin araştırıldığı bir çalışmada, enterik bakterilerden bir *E. coli* ve iki *K. pneumoniae* suşunda GSBL pozitifliği saptanmıştır. Üç *Acinetobacter* ve bir *Pseudomonas* suşunda ise karbapenem direnci saptanmıştır. *P. aeruginosa* suşlarına karşı en etkili antimikrobiyal olarak aminoglikozidler gösterilmiştir<sup>(26)</sup>. Bizim çalışmamızda ise sağlık bakımı ilişkili menenjit olgularında izole edilen dört *K. pneumoniae* izolatında ve bir *E. coli* izolatında GSBL pozitifliği tespit edilmiştir. *K. pneumoniae* izolatlarının ikisinde, *A. baumannii* izolatlarının birinde meropenem direnci tespit edilirken; hiçbir *E. coli*, *E. cloacae* ve *P. aeruginosa* izolatında meropenem direnci saptanmamıştır. Ayrıca *A. baumannii* izolatlarının hiçbirinde kolistin direnci saptanmamıştır.

Dicle Üniversitesi'nden yapılan bir çalışmada beyin cerrahi yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan alınan 73 BOS örneği değerlendirilmiş ve KNS ve *S. aureus* suşlarının oksasilin direnci sırasıyla %42 ve %39 bulunmuştur<sup>(29)</sup>. Bizim çalışmamızda KNS'de oksasilin direnci daha yüksek (%83.3) bulunurken, *S. aureus*'da metisilin direnci bu çalışma ile benzer (%40) bulunmuştur. Ayrıca *C. turbata* haricindeki bütün gram pozitif izolatlar vankomisine duyarlı bulunmuştur.

Toplum kaynaklı menenjitin ampirik tedavisinde hastaların yaşı, risk faktörleri ve komorbiditeleri gibi durumların beraberinde yerel direnç profili de göz önünde bulundurulmalıdır. Ampirik tedavide,

*S. pneumoniae* izolatlarında penisilin duyarlılığında azalmanın olduğu bölgelerde, 1-50 yaş aralığındaki bireyler için seftriakson veya seftotaksim ile vankomisin veya rifampisin kombinasyonu önerilmektedir. Bir yaşından küçük bireyler, 50 yaş üzerindeki bireyler ve immunsupresif hastalarda ise bu tedaviye ampisilin, penisilin G veya amoksisilin eklenmesi önerilmektedir. Penisilin duyarlı *S. pneumoniae* izolatlarında tedaviye vankomisin veya rifampisin eklenmesi önerilmemektedir<sup>(30)</sup>. van de Beek ve ark.'nın<sup>(31)</sup> çalışmasında ise, ampirik tedaviye vankomisin eklenmesinin prognoza bir katkısı olmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif ve tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Örneklem sayısının azlığı da bir diğer kısıtlılığımızdır. Ayrıca hastalara ait aşılama öykülerine ulaşılamadığından bu durumun sonuçlarımıza olan etkisi de irdelenememiştir.

Çalışmamızın sonucunda bölgemizdeki toplum kaynaklı menenjitlerde etkenin sıklıkla *S. pneumoniae*, sağlık bakımı ilişkili menenjitlerde ise gram negatif aerob bakteriler olduğunu saptadık. *S. pneumoniae* izolatlarında seftriakson direnci saptamazken, sağlık bakımı ilişkili menenjit etkeni olan gram negatif aeroblarda karbapenem direncinin çok sık olmadığını da göstermiş olduk. Çalışmamız bölgemizdeki menenjit olgularının ampirik tedavisine yol göstermesi açısından önemlidir. Her merkezin kendi etken dağılımını ve duyarlılık sonuçlarını belirleyerek buna göre ampirik tedavilerini belirlemesi, gereksiz ilaç maliyeti, antibiyotik direnci ve ilaca bağlı istenemeyen etkileri azaltmada etkili bir yol olacaktır.

**Etik Kurul Onayı:** Bu araştırma; Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (22.02.2023 tarih ve karar no 2023/02-15) onaylanmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansman:** Yoktur/bildirilmemiştir.

**Ethics Committee Approval:** This research was conducted with the approval of Sivas Cumhuriyet

University, Non-invasive Clinical Research Ethics Committee (02.22.2023; 2023/02-15).

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Funding:** None/not declared.

## KAYNAKLAR

- 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>
- Tülek N, Fışgın NT. Acute bacterial meningitis. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2008:1390-422.
- McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet.* 2016;17(388):3036-47. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30654-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30654-7)
- Hughes DC, Raghavan A, Mordekar SR, Griffiths PD, Connolly DJ. Role of imaging in the diagnosis of acute bacterial meningitis and its complications. *Postgrad Med J.* 2010;86(1018):478-85. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2010.097022>
- Karabay M, Türkoğlu Kuzu İ, Köroğlu M, Caner İ. Bir Yenidoğanda PCR ile tanı konulan *Listeria monocytogenes* menenjit. *OTSBD.* 2021;6(2):315-7. <https://doi.org/10.26453/otjhs.853879>
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309-32.
- Costerus JM, Brouwer MC, Bijlsma MW, van de Beek D. Community-acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30(1):135-41. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000335>
- Laxmi S, Tunkel AR. Healthcare-associated bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2011;13(4):367-73. <https://doi.org/10.1007/s11908-011-0190-z>
- Chauhan D, Mokta K, Kanga A, Grover N. Epidemiology, clinical profile and role of rapid tests in the diagnosis of acute bacterial meningitis in children (aged 1-59 months). *Neurol India.* 2018;66(4):1045-9. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.236972>
- Otto M. *Staphylococcus epidermidis* the 'accidental' pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(8):555-67. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2182>
- Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(4):870-926. <https://doi.org/10.1128/CMR.00109-13>
- Nabal Díaz SG, Algara Robles O, García-Lechuz Moya JM. New definitions of susceptibility categories EUCAST 2019: clinic application. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35(3):84-8. <https://doi.org/10.37201/req/s03.18.2022>
- Srihawan C, Castelblanco RL, Salazar L, et al. Clinical characteristics and predictors of adverse outcome in adult and pediatric patients with healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(2):ofw077. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw077>
- Wong PH, Maranich AM, Muench DF. Isolation of bacterial cerebrospinal fluid culture contaminants at a major military medical center. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;77(4):357-61. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.08.019>
- Neuman MI, Tolford S, Harper MB. Test characteristics and interpretation of cerebrospinal fluid Gram stain in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(4):309-13. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31815f53ba>
- Boysen MM, Henderson JL, Rudkin SE, et al. Positive cerebrospinal fluid cultures after normal cell counts are contaminants. *J Emerg Med.* 2009;37:251-6. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2007.09.053>
- Tuomanen EI. Perspective of a pediatrician: shared pathogenesis of the three most successful pathogens of children. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:585791. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.585791>
- Wall EC, Chan JM, Gil E, Heyderman RS. Acute bacterial meningitis. *Curr Opin Neurol.* 2021;34(3):386-95. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000934>
- Pehlivanoğlu F, Yaşar Kart K, Şengöz G. Beyin omurilik sıvısından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2011;25(1):1-5. <https://doi.org/10.5222/ankem.2011.1>
- Yanık K, Yılmaz H, Karadağ A, Ünlü E, Günaydın M. Nosokomial ve toplumsal kökenli menenjit şüpheli hastalardan beyin omurilik sıvısından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Int J Basic Clin Med.* 2014;2(3):131-7.
- Öztürk Ü, Asena M, Aydın Öztürk P. BOS kültür antibiyogram sonuçları ve olası enfeksiyon nedenleri. *ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg.* 2019;5(3):1688-95. <https://doi.org/10.30569/adiyamansaglik.574198>
- Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases. *J Hosp Infect.* 2007;66(1):71-8. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2007.02.017>



23. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017;15(6):34-65. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw861>
24. Bulut C, Tekiner A, Yetkin MA, Hatipoğlu CA, Bayar MA, Tulek N. Beyin cerrahi girişimleri sonrası gelişen hastane kokenli menenjitlerin değerlendirilmesi. *Hastane Infeksi Derg*. 2005;9(4):218-24.
25. Palabiyikoğlu I, Tekeli E, Cokca F, et al. Nosocomial meningitis in a university hospital between 1993 and 2002. *Hosp Infect*. 2006;62(1):94-7. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2005.06.010>
26. Saba R, İnan D, Günsereen F, Özçelik FT, Mamıkoğlu L. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde nozokomiyal menenjitler. *Hastane Infeksi Derg*. 2000;4(1):47-50.
27. Sadowy E, Skoczyńska A, Fiett J, Gniadkowski M, Hryniewicz W. Multilocus sequence types, serotypes, and variants of the surface antigen PspA in *Streptococcus pneumoniae* isolates from meningitis patients in Poland. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13(1):139-44. <https://doi.org/10.1128/CVI.13.1.139-144.2006>
28. Duman Y, Yakupoğulları Y, Tekerekoğlu MS, Gölüer N, Otlı B. Bir üniversite hastanesi laboratuvarında beyin omurilik sıvısında izole edilen mikroorganizmaların üç yıllık geriye dönük analizi. *Dicle Med J*. 2012;39(1):70-74. <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2012.01.0>
29. Güzel A, Aktaş G, Çelen MK, et al. Beyin cerrahisi yoğun bakım ünitesi enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *Dicle Tıp Derg*. 2009;36(4):252-7.
30. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al. ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(3):37-62. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>
31. van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;10(380):693-702. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61186-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61186-6)