

# Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

## Central Nervous System Infections

Ayten Kadanalı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

**Yazışma Adresi:** Doç. Dr. Ayten Kadanalı, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, 25070, Erzurum.  
Tel: 0.542.3251520, e-posta: ayten.kadanali@gmail.com

### Özet

Santral sinir sisteminin (SSS) birçok enfeksiyonları hızlı ilerleyip kalıcı hasar veya ölüme yol açabilir. SSS enfeksiyonları akut selim seyirli viral menenjitlerden, hızla ölüme götürebilen bakteriyel menenjitler, yavaş ilerleyen fungal, mikobakteriyel veya persistan viral enfeksiyonlara kadar farklı formlarda gözlemlenebilir. Zamanında ve etkili tedavi uygulanması için tüm klinisyenlerin bu enfeksiyonların semptom ve bulgularını ve bunları oluşturan anatomik ve fizyolojik determinantları iyi değerlendirmeleri gerekir.

### Abstract

Many infections of the central nervous system (CNS) can be rapidly progressive, producing death or permanent damage in a short period of time. CNS infections take a great variety of forms, ranging from acute but benign forms of viral meningitis to rapidly fatal bacterial meningitis, to the slowly progressive mental deterioration from fungal, mycobacterial, or persistent viral infection. In order to provide effective therapy in a timely manner, all clinicians need to have a basic understanding of the anatomic and physiologic determinants underlying signs and symptoms of these infections.

**Anahtar Kelimeler:** Santral sinir sistemi enfeksiyonları, Tanı, Tedavi

**Keywords:** Central nervous system infections, Diagnose, Treatment

## Giriş

**S**SS enfeksiyonları oldukça seyrek görülen hastalıklardandır. Ancak hızlı ilerleyebilmesi, kısa sürede kalıcı hasar veya ölüme yol açabilmesi nedeniyle spesifik tedaviye diğer enfeksiyon hastalıklarına göre daha çabuk başlamayı gerektirmektedir.

SSS enfeksiyonları akut viral menenjitler, hızla ölüme götürebilen akut bakteriyel menenjitler, bakteriyel, fungal, paraziter etkenli kronik menenjitler, subdural ampiyem, epidural abse, sü-püratif intrakraniyal filebit, beyin abseleri gibi çok farklı klinik formlarda karşımıza çıkabilmektedir [1-3].

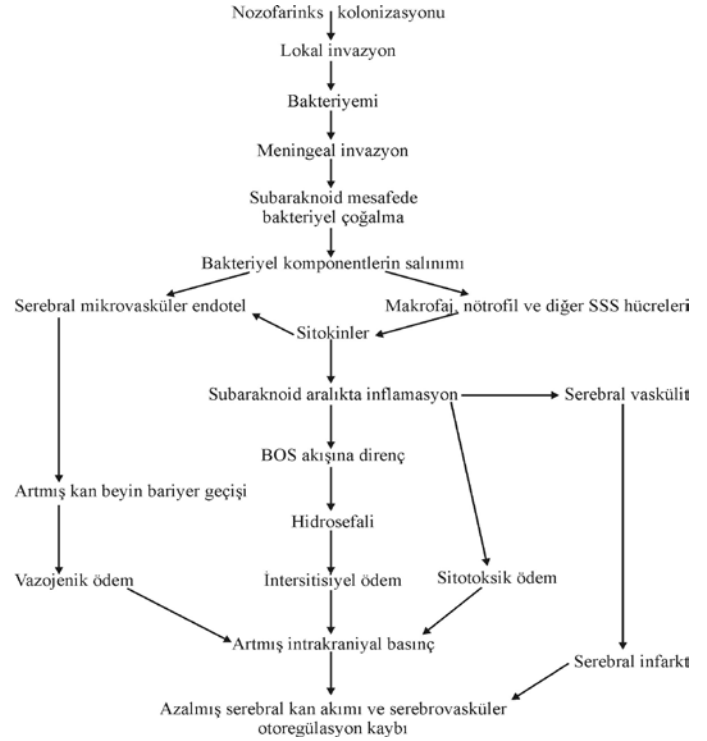
## Akut Bakteriyel Menenjit

Akut bakteriyel menenjit (ABM) tüm dünyada yıllık ortalama 171.000 ölüme yol açması nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir [1]. Gelişmiş ülkelerde yetişkin grupta yıllık insidens yüzbinde 0.6–4 olgu olarak tahmin edilmektedir. Bu oran dünyanın diğer bölgelerinde on katına kadar çıkabilir [2-6]. En sık etken olan patojenler yaşa ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak değişmektedir. Bir çalışmada *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* type b; 2 ay üzerindeki bebekler ve gençlerde % 90 ABM etkeni olarak bildirilmiştir [7]. Ancak *Haemophilus influenzae* type b aşısının yaygın kullanımına bağlı olarak ABM etyolojisindeki yeri belirgin olarak azalmıştır. ABM oluşabilmesi için patojenik virulans faktörlerinin konak savunma mekanizmalarını aşması gereklidir. Bu süreçte mukoza kolonizasyonu ilk aşamayı oluşturmaktadır. Ardından intravasküler alanda çoğalması, kan-beyin bariyerini geçmesi, beyin omurilik sıvısı içinde çoğalması gerekmektedir (Şekil 1).

### Klinik

Klasik olarak ABM'li hastalarda ateş, baş ağrısı, bilinç düzeyinde değişiklikler ve meninks irritasyon bulguları vardır. Sekizyüz kırkbeş hasta ve 30 yıllık bir periyodu kapsayan bir metaanaliz sonucu baş ağrısı, bulantı, kusmanın menenjit tanısında sensitivite ve spesifitesinin düşük olduğunu göstermiştir [8]. Ancak aynı çalışma ateş, ense sertliği, bilinç değişikliklerinin bulunmayışının % 99-100 sensitivite ile menenjit tanısını ekarte edeceğini belirtmiştir. Yetişkinlerde 493 bakteriyel menenjit epizodunun değerlendirildiği başka bir çalışmada ateş, ense sertliği, bilinç değişikliği üçlüsünün vakaların üçte ikisinde saptandığı bildirilmiştir [9]. Hastaların % 95'inde ateş vardır.

Fizik muayenede bilinç durumu değişiklik gösterir. Ense sertliği erişkinlerde % 95'in üzerinde mevcuttur. Kernig ve Brudzinski belirtileri meningeal irritasyonun göstergesidir, yokluğu menenjit ekarte ettirmez, % 95 spesifite ve % 5 sensitivitesi vardır [10]. Meningokokal menenjitli hastalarda peteşi purpura görülebilir. ABM'li hastalarda raş % 11-26 oranlarında bildirilmiştir [4,9]. Fokal nörolojik belirti ve bulgular artan kafa içi basıncı veya kan akımı bozukluğuna bağlı infarktlarla açıklanabilir. Papil ödemi; venöz sinüs trombozu, beyin absesi, BOS akımında tıkanıklık veya subdural ampiyem gibi bir komplikasyonun geliştiğini gösterir.



Şekil 1. Bakteriyel menenjitlerin patogenezi ve fizyopatolojisi

### Tanı

ABM şüphesi varlığında lomber ponksiyon yapılması gereklidir [11]. Ancak intrakraniyal basınç artışı veya papil ödemi varlığında herniyasyon gelişebilir. Lomber ponksiyon esnasında %5 herniyasyon riski mevcuttur [12]. Bu nedenle intrakraniyal kitle veya papil ödemi varsa lomber ponksiyon öncesi görüntüleme yöntemlerine başvurmak gerekir. Ancak tedaviyi geciktirmemek adına önce kan kültürlerini alınmalı ve antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. CT uygulanıma girmeden önce yapılan ilginç vaka serilerinden birinde 200 olgunun 144'ünde papil ödemi saptanmış ve vakaların hepsine lomber ponksiyon uygulanmış, hiçbir olguda komplikasyon gelişmemiştir [13]. Papil ödemi bir çalışmada 386 hastanın 13'ünde (% 3) saptanmış, olumsuz sonuç ile ilişkili bulunmuştur (% 62'ye karşı % 35) [4]. Lomber ponksiyon sonrası BOS'un morfolojik ve biyokimyasal analizleri ve kültürleri alınır. Basınç çoğunlukla yüksektir, lökosit sayısı 1000-5000/mm<sup>3</sup> civarında ve polimorfonükleer lökositler çoğunluktadır. BOS glikoz düzeyi kan glikoz düzeyinin 1/3-2/3'sinin altına inmiştir. Gram boyama menenjitten şüphelenilen hastada ilk değerlendirilmede yapılan hızlı ve çok yararlı bir incelemedir. Kesin etyolojik tanı etkenin kültürde üretilmesi ile konur. Standart yaklaşım % 5 koyun kanlı agar, zenginleştirilmiş çukulota agar ve zenginleştirilmiş sıvı besiyerine ekimdir.

### Tedavi

Uygun antibiyotik tedavisine rağmen ABM'li olgularda mortalite % 13-27 arasında değişmektedir. ABM düşünülen hastalarda bakteriyel identifikasyon yapıncaya kadar uygun empirik tedavi; en sık etken olabilecek mikroorganizmalar ve bunların duyarlılık paternleri, hasta yaşı, ek hastalıklar bir arada

düşünülerek başlanmalıdır. Empirik tedaviye sefotaksim veya seftriakson ile başlamak uygun bir seçimdir. Dirençli pnömokok sıklığındaki artış görülen bölgelerde tedaviye vankomisin eklenmesi akılcı bir yaklaşımdır. İlave olarak 50 yaş üstü hastalarda L. monocytogenes'in bu yaş grubunda yüksek insidensi düşünülerek ampisilin tedaviye eklenmelidir. Antimikrobiyal tedavi ile aynı zamanda veya 15-20 dakika önce deksametazon kullanımı olumlu sonuç ve mortalitenin azaltılması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [14]. Altıyüz yirmioç menenjitli hastayı kapsayan bir metaanalizde pnömokok menenjitli olgularda mortalite % 34'ten % 14'e düşerken genel olarak mortalitede ve nörolojik sekel gelişiminde azalma gözlenmiştir [15]. Binsekizyüz çocuk ve yetişkin hastayı kapsayan daha geniş bir çalışmada fatalite, duyma kaybı ve nörolojik sekel gelişiminin azaldığı gösterilmiştir [16].

Korunma amacı ile indeks vakasının yakın temaslıları, aynı evde kalan, aynı sırada oturanlara, sağlık hizmeti olarak ağızdan ağza solunum, solunum sekresyonlarına temas durumunda kemoprofilaksi önerilir. Ancak kemoprofilaksi inkübasyon dönemindeki invaziv hastalığı önlemez, takip ihmal edilmemelidir. Boğaz kültürü önerilmez.

## Aseptik Menenjitler

Aseptik menenjitli hastalar meningeal inflamasyon bulguları gösterirler, BOS'da lenfosit ağırlıklı hücre artışı vardır, ancak kan ve BOS kültürlerinde bakteriyel patojenlerden biri üremez ve BOS'da rutin inceleme, boyama ile bakteriyel patojen saptanamaz. Viruslar akut aseptik menenjit sendromunun en önemli nedenleridir. Enteroviruslar viral menenjitin en sık sebebidir. Enteroviruslar dünya genelinde yaz ve sonbaharda yaygın olarak görülürler, çocuklarda daha sık etkendirler, bu gruptan polioviruslar, coxsackieviruslar, echoviruslar ile menenjit gelişebilir. Sağlıklı bireylerde farklı enterovirus serotipleriyle birkaç kez menenjit gelişebilir. Kabakulak aşısız popülasyonda aseptik menenjitin nedenlerindedir ve erkeklerde kadınlara göre menenjit sıklığı daha fazladır [17]. Ayrıca arboviruslar, Herpes simpleks virusları, adenoviruslar, Human Herpes Virus 6, gibi birçok virus viral menenjit etkeni olabilmektedir.

### Patogenez

Virüsler SSS'ne birçok yolla girerler [18]. Enteroviruslarda olduğu gibi bir çok etken SSS dışında çoğalır ve hematogen yolla SSS'ne gelir. Viral partiküller direkt olarak kan beyin bariyerini geçer veya lökositler içinde taşınır (kabakulak, kızamık ve herpesviruslar) ve ardından vasküler endoteli infekte eder. Polio ve HSV periferik ve kranial sinirler aracılığı ile girebilir. Virüsler SSS'ne girdiğinde subarahnoid boşlukta BOS içinde çoğalır ve menenjite giden inflamatuvar reaksiyonlara yol açarlar. Virüsler direkt olarak inflamatuvar lökositlerle nöral doku içinde nöron ve glia hücrelerine yayılabilir. SSS infeksiyonu oluştuğunda virüsü hedefleyen lenfositleri de içeren inflamatuvar hücreler SSS'de birikir. Buna (IL)-1 $\beta$ , IL-6 ve tümör nekroz faktör (TNF)- ve plazma hücreleri tarafından üretilen lokal immünooglobulinler eşlik eder. İnflamatuvar cevap kan beyin bariyerinde geçirgenlik artışına, bu da dolaşan immünooglobulinlerin içeri girmesine yol açar. Virüsler etkin immun cevaptan immun tolerans yolu ile veya immun takipten kaçarak kurtulabilirler.

Virüsün temizlenmesinde sağlam bir konak bağışıklık yanıtı gereklidir. T hücre yanıtı B hücre yanıtından daha önemli olduğu düşünülmektedir. Hücresel bağışıklığı baskılanmış hastalarda VZV, CMV ile kronik infeksiyonlar geliştiği bildirilmektedir.

### Klinik

Aseptik menenjitlerin klinik görüntüsü sıklıkla bakteriyel menenjitlerden ayırt edilemez. Akut başlangıçlı ateş, baş ağrısı, fotofobi, bulantı, kusma ve menenjizm vardır. Diğer taraftan ağır nörolojik bulgular, nöbet immün sistemi sağlıklı bireylerde nadirdir. Semptomlar bakteriyel menenjitlere kıyasla daha ılımlıdır. Olguların çoğu kendini sınırlar, sekel kalmaz ancak semptomlar birkaç hafta sürebilir. Etken patojene bağlı olarak meninks iritasyon bulgularına ilave olarak CMV infeksiyonlarında ateş, retinit, kabakulakta parotit, orşit, echovirus infeksiyonlarında dermatomiyozit görülebilir. Enteroviral menenjitleri yetişkinlerdeki görünümü bakteriyel menenjitlere benzer ancak fotofobi daha belirgindir [19,20], ağır komplikasyonlar nadirdir, immun yetmezliklerde görülür. HSV1 ve HSV2 altı ayın üzerindeki bebeklerde ve yetişkinlerde akur sporadik ensefalitin en sık sebeplerindedir [21]. Bu virüslerin yol açtığı SSS infeksiyonları menenjit, ensefalit, miyelit ve nadiren radikülittir. HSV1 daha çok ensefalite, HSV2 menenjite yol açar. Ensefalit tedavi edilmediğinde %70 oranında ölümle sonlanır [22].

### Tanı

Enteroviral menenjitli vakalarda hemen daima BOS'da mononükleer pleositoz beklenir, hücre sayısı 100-1000/mm<sup>3</sup> arasında olup yüksek hücre durumlarında BOS'dan enterovirus izolasyon olasılığı artar. Erken dönemde gözlenen nötrofil hakimiyeti 6-48 saatte mononükleer özellik kazanır. BOS proteininde yükselme, glikoz düzeyinde azalma genellikle hafiftir. Özgül tanı BOS'tan doku kültüründe virus izolasyonuna bağlıdır. Kabakulak menenjitli hastalarda lenfosit ağırlıklı 500/mm<sup>3</sup> civarında pleositoz vardır ve haftalarca sürebilir. Protein normal veya hafif artmış, glikoz % 25 hastada azalmıştır. Akut ve konvelasan serum örneklerinde antikor titrelerinde dört kat artış tanısız değer taşır. Virus BOS'dan doku kültürlerinde hastalığın başlangıcından itibaren yaklaşık bir hafta süreyle üretilebilir.

Aseptik menenjitin ayırıcı tanısında non-viral infeksiyonlar, non-infeksiyöz sebepler düşünülmelidir. Non-viral patojenler; mikobakteriler, spiroketler, riketsiya, protozoonlar ve helmintlerdir. Bunlardan başka eksik tedavi edilmiş bakteriyel menenjitler, beyin apseleri de akılda tutulmalıdır. Kızamık, kabakulak, kuduz, influenza aşısı sonrasında gelişen post vaksınasyon aseptik menenjit veya ensefalitde tanımlanmıştır. Aseptik menenjitin non-infeksiyöz sebepleri arasında intrakranial neoplazmlar, kollejen doku hastalıkları, vaskülitler, sarkoidoz ve Behçet hastalığı sayılabilir.

### Tedavi

Enteroviruslar için özgül antiviraller yoktur, tedavi destekleyicidir. HSV meningoensefalitlerinde asiklovir (10 mg/kg -8 saat arayla) uygulaması ile mortalite % 20'ye düşürülmüştür [23,24]. İntravenöz gansiklovir CMV meningoensefalitlerinde önerilir (5 mg/ kg 12 saat arayla, 2 hafta). Kabakulak virüsü için özgül tedavi yoktur.

## Önlem

Viral menenjitleri önlemek amacı ile aktif immünizasyon kızamık, kabakulak, Japon ensefaliti, tick-born ensefaliti, kuduz, influenza, varisella ve polio için mevcuttur.

## Tüberküloz Menenjit

Tüberküloz tüm dünyada insanlarda, vahşi ve evcil hayvanlarda yaygın olarak görülmekte olan hastalıklardan biridir. İnsanlarda infeksiyon hastalıklarına bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindedir ve nüfusun üçte birinin infekte olduğu tahmin edilmektedir. Tüberküloz menenjit, toplumda tüberküloz yaygınlığına paralel olarak görülür, primer infeksiyonun erken veya geç komplikasyonu olarak karşımıza çıkar. En sık etken olan *M. tuberculosis*'in tek kaynağı insandır. Tüberkülozlu hastaların % 2'sinde tüberküloz menenjit gelişmektedir. Bu oran HIV'li hastalarda %10'dur.

### Patogenez ve Patoloji

İnfeksiyon, etkenin SSS'ne dolaşım yolu ile ulaşması veya Rich fokusu olarak adlandırılan subkortikal veya menengial kazeifiye odağın subaraknoid boşluğa açılması ile oluşur. Gençlerde bu durum progresif sistemik hastalıkla ilişkilidir. Bir çalışmada tüberküloz menenjit gelişimi aşağıdaki şekilde anlatılmıştır [25]. 1. Primer kompleksin hemotejen yayılımı ile kortikal veya menengial odak oluşur ve daha sonra kazeifiye olup subarknoid mesafeye açılır. Küçük çocuklarda bu hematojen yayılım miliyer tüberküloz formu alacaktır. 2. Vakaların küçük bir kısmında hematojen yayılım ile korooid pleksus veya ventrikül duvarında kazeifiye odak ve buradan da tüberküloz menenjit oluşur. 3. Primer infeksiyon veya daha sonra hematojen yayılımla meningeal veya kortikal odak oluşur, başlangıçta kontrol altındadır. Ama herhangi bir zamanda kazeifikasyona gider ve ardından subaraknoid mesafeye açılır. 4. Kazeöz yapı bitişikteki vertebra gibi yapılardan SSS'ne girer.

### Klinik

Yavaş ilerleyen baş ağrısı ve meninks iritasyon bulgularını takiben kranial sinir tutulumları, diğer nörolojik defisitler ve giderek artan mental durum değişiklikleri haftalar içinde gelişir. Hastaların çoğunda semptomların başlangıç süresi 2-3 haftadır. Bu süre 2-3 gün gibi kısa olabildiği gibi 6-9 varan süreler de mümkündür. Başlangıç belirtileri nonspesifik olup ateş, kilo kaybı, baş ağrısı, kusma, davranış değişiklikleri gelişir. Değişik derecelerde ateş görülebilir, % 10 hasta ateşsizdir [26]. Kranial sinir tutulumları % 20-30 vakada görülür. Altıncı sinir tutulumu en sıktır. Konvülsiyonlar hastalığın her evresinde gelişebilir. En sık görülen nörolojik defisit hemiparezi ve hemiplejidir. Tanı ve tedavide gecikme nörolojik hasar, bilinç kaybı ve ölümlerle sonuçlanır.

### Tanı

Beyin omurilik sıvısı incelendiğinde basınç artmış, görünüm renksiz veya ksantokromiktir. Orta derecede artmış lenfosit ağırlıklı hücre (100-500/mm) saptanır. Semptomların ilk 10 gününde polimorfonükleer lökositler ağırlıklı olabilir. Artmış protein düzeyleri, çok düşük glikoz düzeyleri 2/3 vakada görülür [27]. BOS 'da asidoresistan bakteri gösterilmesi erken tanıda önemlidir. Kesin tanı

BOS kültüründe tüberküloz basiline üretilmesi ile konur. Ancak vakaların %38-88'inde kültür pozitifliği elde edilmektedir. BOS'da aenzin deaminaz yükselmesi tanıyı destekler ancak bruselloz, sarkoidoz gibi bazı hastalıklarda yükseleceği akılda tutulmalıdır. Lateks aglutinasyonu, ELISA ile BOS'nda mikobakteriyel antijenlerin gösterilmesi, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tüberküloz basili DNA'sının gösterilmesi tanı koydurtur.

### Tedavi

Klinik ve laboratuvar bulguları tüberküloz menenjit destekleyen hastalarda empirik tedaviye hemen başlanmalıdır ve daha sonra tanı doğrulanmalıdır. İki ay süre ile izoniyazid, rifampisin, pirazinamid ve dördüncü olarak streptomisin veya etambutol, ardından 4-10 ay süreyle izoniyazid ve rifampisinle tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Steroidin tedavideki yeri tartışmalı olmakla birlikte klinik çalışmalar, hastaların şuurlarının süratle açıldığını, baş ağrısında azalma, BOS'nda süratle düzelme olduğunu ortaya koymuştur [26].

## Beyin Apseleri

SSS'nin fokal piyojenik infeksiyonları arasında beyin apseleri, spinal kord apseleri, subdural ampiyem, epidural apse, süpüratif intrakranial filebitler bulunmaktadır. Beyin apseleri beyin dokusu içinde lokalize, serebrit ile başlayan ardından kapsülle çevrilen süpüratif odaklardır. Nadir görülürler, Amerika Birleşik Devletlerinde hastaneye giriş yapan 10.000 hastada 1 vakada beyin apsesi saptanmıştır [28]. Kafa ve boyun infeksiyonlarının en ciddi komplikasyonlarından birisidir. Beyin apsesi gelişiminde başlıca iki predispozan faktör sorumludur, komşu odak veya hematojen yayılım. Piamater subaraknoid mesafedeki infeksiyonun yayılımı için güçlü bir engel teşkil ettiğinden bakteriyel menenjit sonrası beyin apsesi gelişimi son derece nadirdir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir [29].

İmmün sistemi normal olan bireylerde piyojenik beyin apseleri aerop ve anaerop bakteriler tarafından oluşturulan mikst infeksiyonlardır. Streptokoklar bakteriyel beyin apselerinden en sık izole edilen bakterilerdir. Olguların en az yarısında anaerop bakteriler sorumludur. Etkenler predizpozan faktörlere ve apsenin lokalizasyonuna göre önceden tahmin edilebilir. Bu özellik empirik antimikrobiyal tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir.

### Klinik

En yaygın semptom hemikranial baş ağrısıdır. Ayrıca ateş, fokal nörolojik bulgular (en sık hemiparezi), bulantı, kusma, konvülsiyonlar ve lezyon meninklere yakınsa ense sertliği görülür. Diğer belirti ve bulgular absenin evresi, lokalizasyonu ve büyüklüğüne bağlıdır. Frontal lob apseleri, mental durum değişikliği, hemiparezi ve anlamsız konuşma ile karakterizedir. Temporal lob apselerinde baş ağrısı ve afazi vardır. Serebellar apselerde bulantı, ataksi, dismetri ve nistagmus bulunur. Klinik durumda hızlı kötüleşme ve ense sertliği gelişmesi ventrikül içine veya subarahnoid mesafeye apsenin rüptüre olduğunu düşündürmelidir [29].

### Tanı

Tanıda radyografik görüntüleme metodları (CT ve MRI) tanı

ve tedaviye katkıda bulunur. Hemogramda lökositoz ve sola kayma gözlenir. Sedimentasyon sıklıkla yüksektir [29].

### Tedavi

Beyin apselerinin çoğunda cerrahi drenaj gereklidir. Günümüzde aspirasyonun eksizyon kadar etkili olduğu görüşü vardır. Multiloküler apse, posterior fossa lezyonları, fungal ve nokardial apseler, içinde gaz veya yabancı cisim saptanan apseler eksize edilmelidir. Multipl apse varlığında veya apse lokalizasyonunun cerrahi açıdan ulaşılmasının güç olduğu durumlarda aspirasyon uygulanmalıdır. Üç santimetreden küçük apselerin sadece antibiyotikle tedavi edilebileceği öne sürülmüştür. Antibiyotik te-

davisi parenteral olmalıdır. Penisilin veya 3. kuşak sefalosporinle (sefotaksim veya seftriakson) birlikte metranidazol empirik tedavide kullanılabilir. Etkenin stafilokok olması durumunda nafsilin, metisilin direnci varlığında vankomisin kullanılabilir. Etkenlerin mikrobiyolojik olarak saptanması durumunda hastanın klinik durumu düzelmişse 2 haftalık parenteral tedavi sonrası metranidazol oral verilebilir. Tedavi süresi hastanın kliniği, uygulanan cerrahi girişim tipi ve radyolojik takibe göre karar verilir [29].

## Kaynaklar

1. World Health Report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
2. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD ve ark. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997; 337: 970-6.
3. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ ve ark. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328: 21-8.
4. 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; 351:1849-59.
5. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks AF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006; 354: 44-53.
6. Gjini AB, Stuart JM, Lawlor DA ve ark. Changing epidemiology of bacterial meningitis among adults in England and Wales 1991–2002. *Epidemiol Infect* 2006;134: 567-9.
7. Tzanakaki G, Mastrantonio P. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 621-9.
8. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? *JAMA* 1999; 282: 175-81.
9. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ ve ark. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328: 21-8.
10. 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* 2002; 35: 46-52.
11. Cohen J. Management of bacterial meningitis in adults. Algorithm from the British Infection Society represent current standard of care. *BMJ* 2003; 10:996-97.
12. Joffe AR. Lumbar puncture and brain herniation in acute bacterial meningitis: a review. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 194-207.
13. Mason CB. The dangers of diagnostic lumbar puncture in increased intracranial pressure due to brain tumor, with a review of 200 cases in which lumbar puncture was done. *Res Nerv Ment Dis Proc*1927; 8: 422.
14. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002: 347 1549-56.
15. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 139-43.
16. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids in acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD004405.
17. Chadwick DR. Viral meningitis. *Br Med Bull* 2006; 10:1-14.
18. Cassady RA, Whitley RJ. Pathogenesis and pathophysiology of viral infections of the central nervous system. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durak DT, eds. *Infections of the Central Nervous System*, 2nd edn, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997; pp. 7-22.
19. Chadwick DR, Lever AM. The impact of new diagnostic methodologies in the management of meningitis in adults at a teaching hospital. *QJM* 2002; 95: 663-70.
20. Rotbart HA, Brennan PJ, Fife KH ve ark. Enterovirus meningitis in adults. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 896-8.
21. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 2004; 11: A57-64.
22. Alford CA Jr, Dolin R, Hirsch MS ve ark. Herpes simplex encephalitis and clinical trial design. *Lancet* 1982; 1: 1013.
23. Skoldenberg B, Forsgren M. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. *Scand J Infect Dis Suppl* 1985; 47: 89-96.
24. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS ve ark. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 1986; 314:144-9.
25. Donal PR, Schaaf HS, Schoeman JF Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: the Rich focus revisited. *J Infection* 2005: 35: 193-5.
26. Doğanay M. Tüberküloz menenjit. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Nobel, İstanbul, 2002; pp. 1014-8.
27. Gripshover BM, Ellner JJ. Chronic menenjitis.. In: Mandel GL, Douglas R, Bennett J, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th edn. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005; pp. 2669-74.
28. O'Donoghue MA, Green HT, Shaw MD. Cerebral abscess on Merseyside 1980-1988. *J Infect* 1992; 25: 163-72.
29. 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* 2007; 26 :1-11.