



**TEORİK EĞİTİM:**  
12-15 Şubat 2018  
Mercure Hotel Topkapı İstanbul

**MİKROBİYOLOJİ PRATİĞİ:**  
16 Şubat 2018,  
İstanbul Üniversitesi,  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

# MENENJİTLER

Prof. Dr. Necla TÜLEK

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

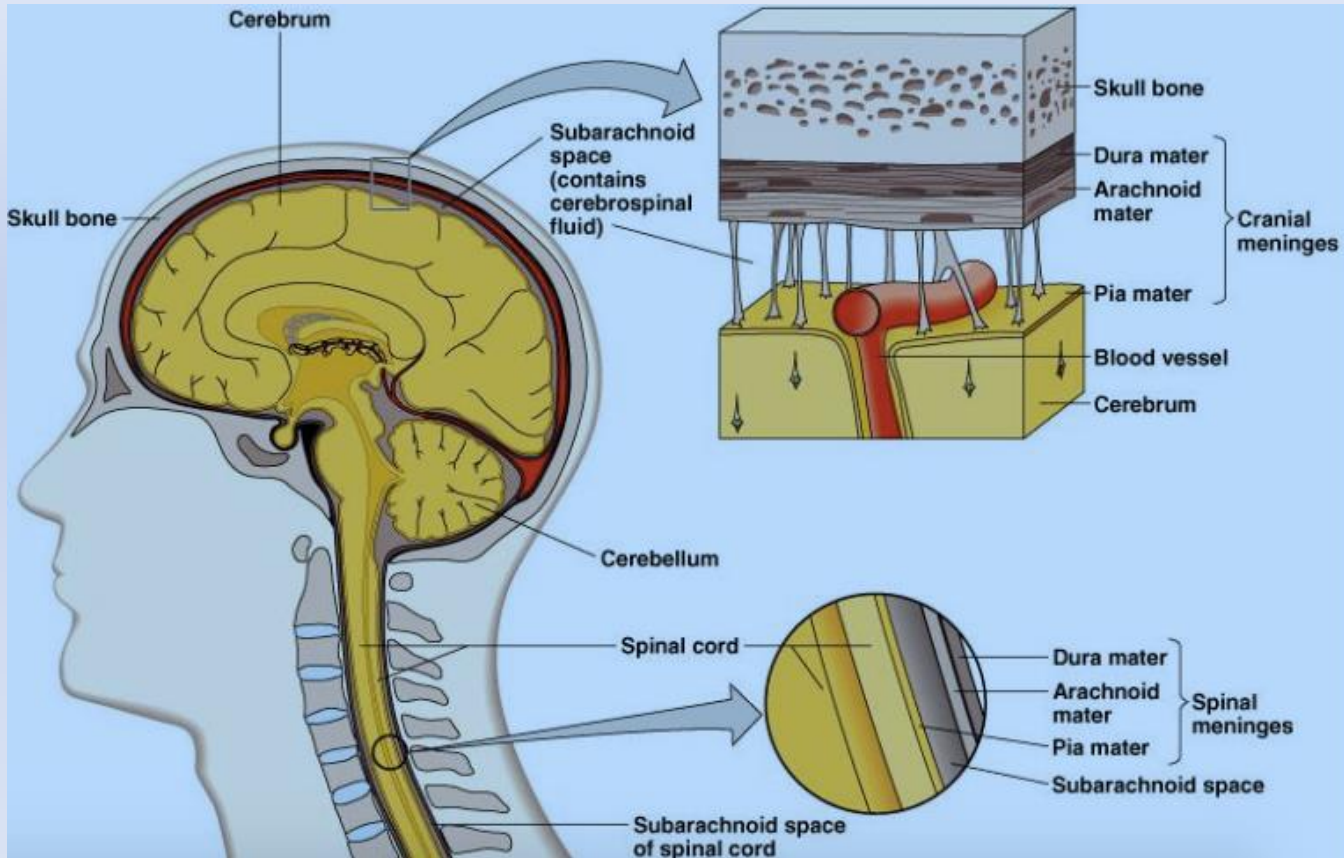
13 Şubat 2018, İstanbul

# Öğrenim Hedefleri

- Akut menenjitleri tanımak
- Klinik yaklaşımı oluşturmak
- Laboratuvar yaklaşımını oluşturmak
- Ayırıcı tanıya gidebilmek
- Ampirik tedavi yaklaşımını yapabilmek
- Etkene yönelik tedavi yönetimini yapabilmek

# Menenjit Tanımı

Menenjit; çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu, meninkslerin akut ve kronik seyirli inflamatuvar hastalığıdır.



# Menenjitler



## Akut menenjit

- Saatler-günler içinde ortaya çıkar
- En sık etken virüsler

## Subakut/Kronik Menenjit

- Haftalar-aylar-yıllar içinde ortaya çıkar
- Daha sinsi
- Ateş daha düşük
- Letarji ve yetersizliklere yol açabilir

# Akut Meningenjitler

## İnfeksiyöz etkenler

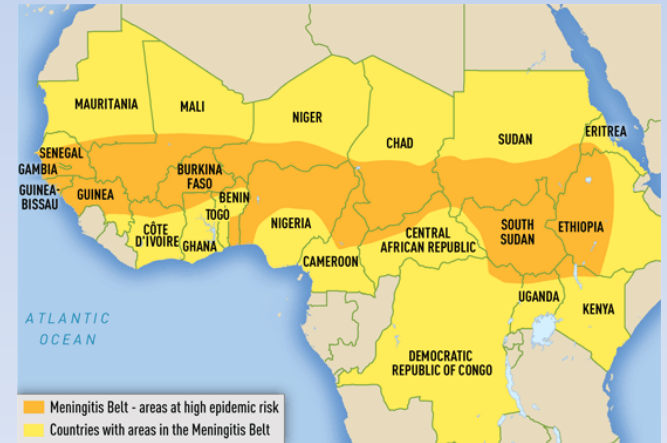
- **Virüsler (%50-80)**
- Bakteriler
- Parazitler
  
- Diğer infeksiyöz sendromlar
- Parameningeal infeksiyon odağı
- İnfektif endokardit
- Viral postinfeksiyöz sendromlar
- Aşı sonrası

## İnfeksiyon dışı nedenler

- Tümörler
- İlaçlar
  - Antimikrobiyaller (TMP-SMX..)
  - NSAİİ
  - Muromonab-CD3 (OKT3)
  - Azathioprin
  - Karbamazepin
  - İmmun globulin
  - Ranitidin....
- Sistemik hastalıklar
  - SLE, sarkoidoz, Behçet sendromu
  - Vogt-Koyanagi-Harada sendromu
- Girişimler
- Diğer
  - Nöbet, migren, kanama

# Akut Bakteriyel Menenjit

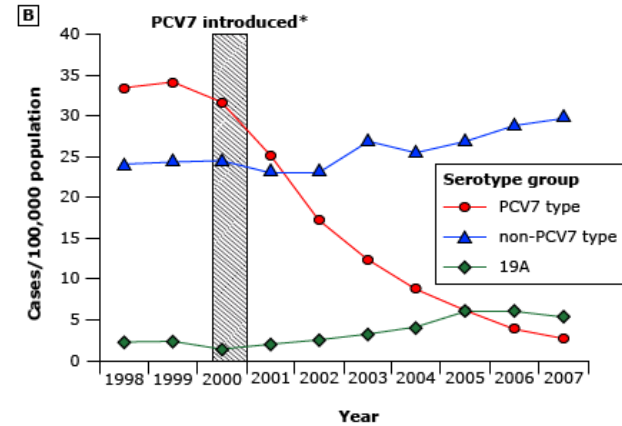
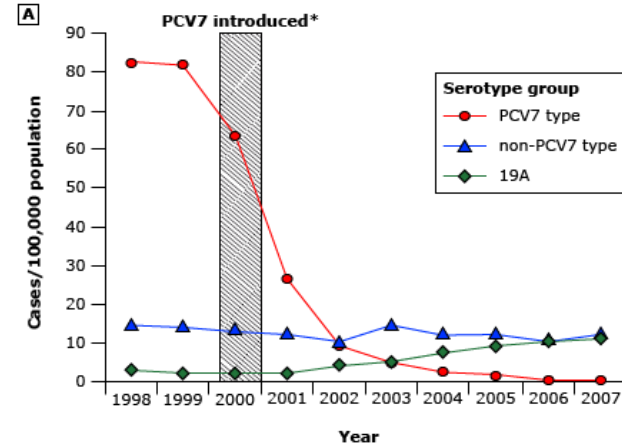
- Tüm dünyada tahmini 1 200000 olgu/yıl
  - 100000’de 3 insidans
- <5 yaş altı çocuklarda yıllık 180 000 ölüm
- İnsidans, olgu-fatalite hızı ülke, bölge, yaş grubu ve altta yatan hastalığa göre değişmekte
- Erişkinde ~%25 fatalite hızı
- Erişkinde %21-28 nörolojik sekel



<http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/meningococcal-disease>

# Konjuge Aşı Uygulaması Sonrası İnvazif Pnömonokok İnfeksiyonlarında Azalma

## Changes in invasive pneumococcal disease incidence in the era of the conjugate vaccine

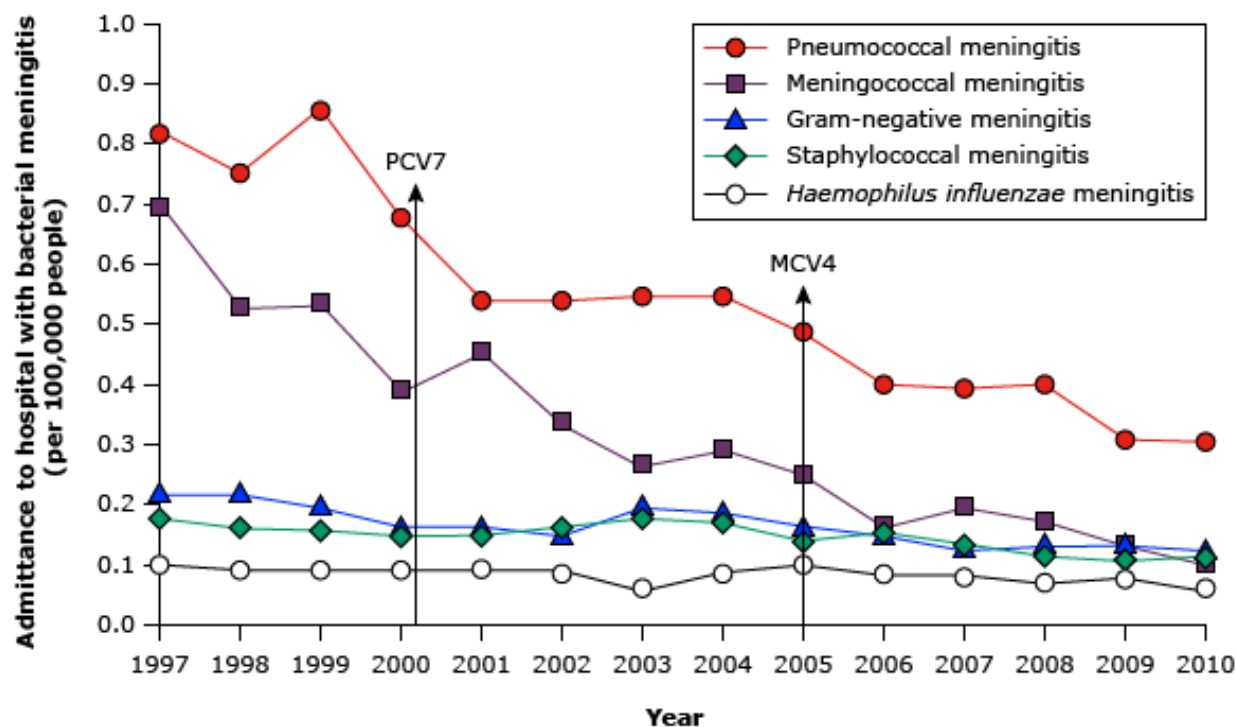


Changes in invasive pneumococcal disease (IPD) incidence by serotype group among children aged <5 years (A) and adults aged ≥65 years (B), 1998 to 2007.

\* Seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) was introduced in the United States for routine use among young children and infants in the second half of 2000.

From: Pilišvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201:32. By permission of the Infectious Diseases Society of America. Copyright © 2013 Oxford University Press.

## Meningitis trends for different bacteria in the United States, 1997 to 2010



Case estimation based on total number of cases per 100,000 people by International Classification of Diseases code (320.0, 320.1, 320.3, 320.82, and 036) from hospital discharges across the United States with the nationwide inpatient sample Healthcare Cost and Utilization Project net database.

PCV7: 7-valent pneumococcal conjugate vaccine; MCV4: quadrivalent meningococcal conjugate vaccine.

Original figure modified for this publication. Castelblanco RL, Lee M, Hasbun R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:813. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.



# Bakteriyel Menenjit Etkenleri

<1 ay

- *S. agalactiae*, *E. coli*, *L. monocytogenes*, *Klebsiella spp*, Enterokoklar

1-23 ay

- *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae*, *H. influenzae*, *E. coli*

2- 50 yaş

- *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*

>50 yaş

- *S. pneumoniae* (%30-70), *N. meningitidis* (%10-35), *L. monocytogenes*, aerobik Gr(-) bakteriler

Bağıışıklığı baskılanmış hasta

- *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *L. monocytogenes*, aerobik Gr(-) bakteriler (*Pseudomonas* dahil)

Kafa kaide kırığı

- *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, AGBH streptokok

Kafa travması

- *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas* dahil aerobik Gr(-) bakteriler

# Akut Bakteriyel Menenjit

Etken	Giriş	Yaş Grubu	Yatkınlık sağlayan koşullar
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Nazofarinks,kafa kırığından geçiş Komşu infeksiyon Uzak infeksiyon	Tüm yaşlar	İnvazif pnömokok infeksiyonların yatkınlık sağlayan koşullar cribriform plate kırığı Koklear implant Otoore(BOS) baziller kafa kırığı, kulakta ossicle defekti
<i>Neisseria meningitidis</i>	Nazofarinks	Tüm yaşlar	Nadiren kompleman yetersizliği
<i>Haemophilus influenzae</i>	Nazofarinks, lokal infeksiyon	Tüm yaşlar	Humoral immünitelerde bozukluk
<i>Listeria monocytogenes</i>	GIS, plasenta	Yenidoğan, ileri yaşlar	Hücrel immünite defektleri, glukokortikoid kullanımı, gebelik, karaciğer hastalıkları, alkolizm, malignansi
<i>Staphylococcus aureus</i>	Deri, bakteriyemi, yabancı cisim	Her yaş	Endokardit, cerrahi ve yabancı cisim, selülit, dekübit ülseri
KN Stafilokoklar	Yabancı cisim	Her yaş	Cerrahi, yabancı cisim
Gram negatifler	Çeşitli	Yenidoğan, ileri yaş	İlerlemiş hastalıklar, beyin cerrahi, ventriküler drenaj, dissemine strongyloidiasis

# Sağlık Bakımı İle İlişkili Menenjit

- Gram-negatif basiller
- Streptokok
- *S. aureus*
- Koagölaz negatif stafilokoklar

**TABLE 2.3. Causative organisms of adult bacterial meningitis**

Country	Denmark [25]	Turkey [26]	United Kingdom [27]	Czech Republic [28]	Netherlands [4]	Total
Observation period	1998–2012	1994–2003	1997–2002	1997–2004	2006–2012	
<i>Neisseria meningitidis</i>	42	251	550	75	171	1089 (27%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	92	457	525	82	1001	2157 (53%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	2	48	3	56	112 (3%)
<i>Listeria monocytogenes</i>	5	6	48	21	74	154 (4%)
Other	30	68	124	35	291	548 (13%)
Total	172	784	1295	216	1593	4060

van de Beek et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis 2016 CMI, 22, S37–S62

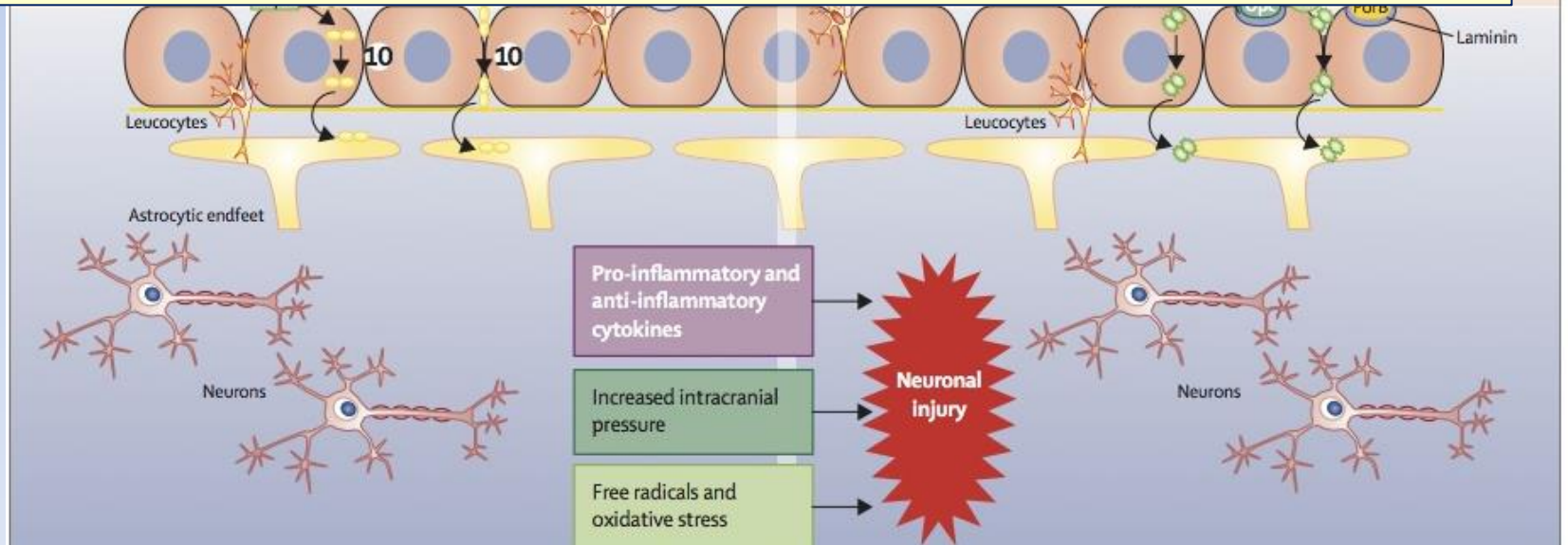
# Meningokok Menenjitisi - Vaka Sayısı, Morbidite ve Mortalite Hızlarının Yıllara Göre Dağılımı

YILLAR	Kesin Vaka	Morbidite Hızı	Ölüm	Mortalite Hızı
2000	485	0,75	58	0,0902
2001	587	0,90	58	0,0890
2002	592	0,90	27	0,0409
2003	658	0,99	35	0,0524
2004	608	0,90	26	0,0385
2005	216	0,32	17	0,0248
2006	183	0,26	15	0,0216
2007	123	0,18	14	0,0200
2008	57	0,08	11	0,0155
2009	51	0,07	5	0,0069
2010	20	0,03	2	0,0027
2011	23	0,03	3	0,0040
2012	22	0,03	4	0,0053
2013	14	0,02	3	0,0039
2014	21	0,03	0	0,0000
2015	29	0,04	3	0,0039

# Patogenez



**Nazofarinkste kolonizasyon, invazyon, kan yolu ile SSS'ine geçiş**  
**Bakteriyemi**  
**Komşuluk yolu ile geçiş**



# Olgu-1

- 19 Y, E, yurttta kalıyor
- Ateş, bilinç bozukluğu
- Bir gün önce Acil Servise ateş (39°C), baş ağrısı, bulantı nedeni ile başvurmuş, bazı ilaçlar verilmiş
- Durumu kötüleşince ailesi tarafından tekrar hastaneye getirilmiş
- Ateş 39,5°C, bilinç kapalı, ense sertliği, sadece ağrılı uyarılara yanıt var.
- Beyaz küre: 25 000/mm<sup>3</sup>
- Göz dibi: Papil ödemi



# Akut Bakteriyel Menenjit; Klinik Bulgular

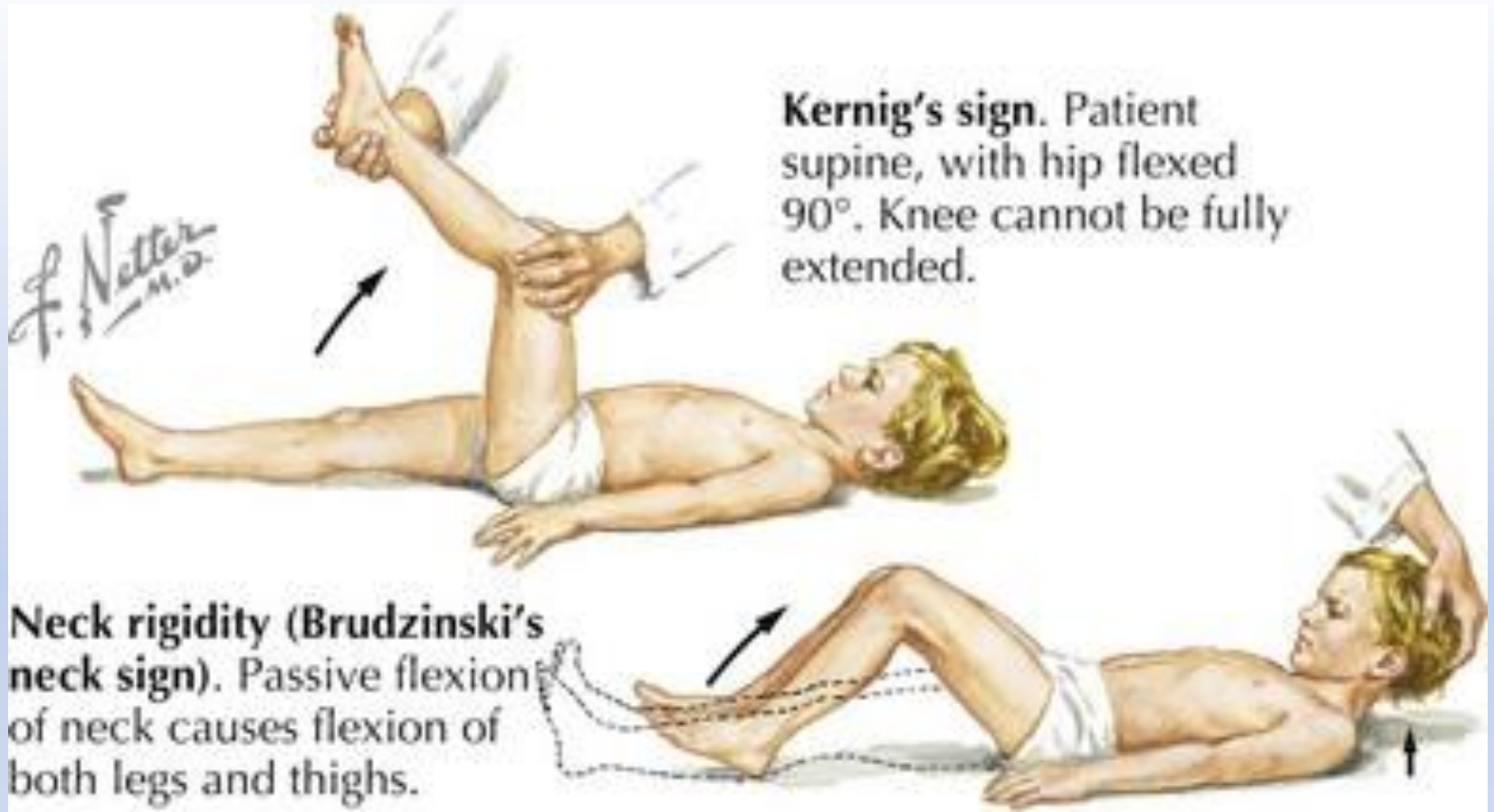
- Baş ağrısı > %85
- Ateş > %80
- Meningismus > %80
- Mental değişiklik > 75
- Bulantı > %35
- Nöbet: %15-%30
- Fokal nörolojik bulgu > 10-35 (Listeria menenjitlerinde fazla)
- Papil ödemi < %5
- Döküntü (*N. meningitidis*; %25-64)
- Artrit: %7 (*N. meningitidis*)



Hastaların %21-51'inde  
İki semptom > %95  
Üçünden biri yoksa  
menenjit olasılığı < %1

Etken, yaş, altta yatan hastalığa göre değişen bulgular





<http://clinicalgate.com/infections-of-the-central-nervous-system/>

Kernig, Brudzinski duyarlılık %5-11

Ense sertliği %30

Jolt accentuation duyarlılık %21-90, özgülük %43-80)

Thomas KE, et al. *Clin Infect Dis.* 2002; 35:46-52.

Nakao JH et al. *Am J Emerg Med* 2014; 32:24.

# Meningokok Menenjit



Meningokok menenjitlerinin %37'sinde döküntü olmaz

**TABLE 3.2. Presenting clinical characteristics of adults with bacterial meningitis**

Country	Netherlands [41]	France [42]	Spain [43]	Iceland [44]	Denmark [25]
Observation period	1998–2002	2001–2004	1996–2010	1975–1994	1989–2010
No. of patients	696	60	295	119	172
Headache	87%	87%	—	—	58%
Nausea/vomiting	74%	—	45%	—	—
Neck stiffness	83%	—	69%	82%	65%
Rash	26%	—	20%	52%	—
Fever (>38.0°C)	77%	93%	95%	97%	87%
Altered mental status	69%	30%	54%	66%	68%
Coma	14%	—	7%	13%	16%
Focal neurologic deficits	34%	23%	15%	—	21%
Triad of fever, neck stiffness and altered mental status	44%	—	41%	51%	45%

Bakteriyel menenjit tanısı klasik bulguların yokluğunda dışlanamaz

Tanısal bir algoritma kullanılması önerilmemektedir

Tedavi kararı klinik bir karardır

# Ayırıcı Tanı

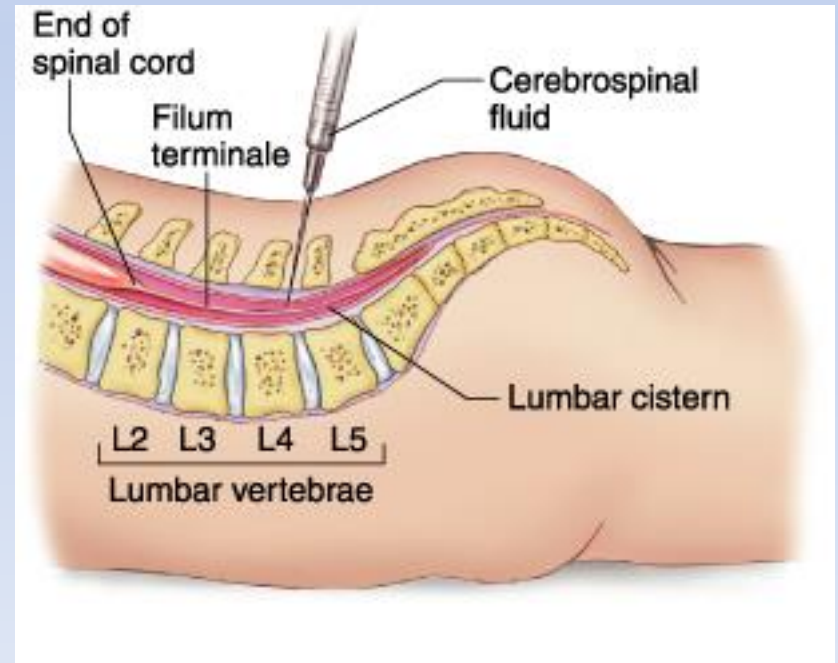
- Viral menenjit
- Tüberküloz menenjit
- Nörobruselloz
- Fungal menenjit
- Nörosifiliz
- Lyme hastalığı
- İlaç ilişkili menenjit
- Mollaret menenjiti,
- Karsinomatöz menenjit
- İnflamatuvar hastalıklarla ilişkili menenjit (sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz, Behçet hastalığı, Sjögren hastalığı, ailevi Akdeniz ateşi)
- Serebral abse ve subaraknoid kanama, nöroleptik malign sendrom, posterior fossa tümörü

# Laboratuvar Testleri

- Periferik kan tam kan sayımı
- (lökositoz, sola kayma, lökopeni, trombositopeni; kötü prognoz)
- Koagülasyon testleri
- Biyokimyasal testler
- Hiponatremi (%30, hafif).

# Tanı

- Öykü+Klinik bulgular → Klinik izlenim oluşturmak
- Altın standart: Beyin omurilik sıvısı incelemesi



# Tedavi Öncesi Deęerlendirme-Öykü

- Ciddi ilaç allerjisi
- Menenjitli biri ile temas
- Yakında bir infeksiyon (sinüs, kulak, solunum)
- Yakında antibiyotik kullanımı
- Seyahat öyküsü
- IV ilaç kullanımı
- İlerleyici bir döküntü
- Kafa travma öyküsü
- Otore, rinore
- HIV infeksiyonu, risk faktörleri
- İmmünokompromize bir durum varlığı

# Lomber Ponksiyon Kontrendikasyonları

## Mutlak kontrendikasyon

- Papil ödemi
- Kafaiçi basınç artışı bulguları
- Fokal nörolojik bulgu
- Tekrarlayan nöbet
- GKS<12

## Geçici kontrendikasyon

- Kardiyopulmoner fonksiyonlarda kötüleşme, şok,
- Koagülasyon sorunu
  - INR>1.4,
  - Trombosit sayısı <40 000/mm<sup>3</sup> veya hızla düşme
- LP yapılacak bölgenin infeksiyonu, spinal epidural apse,
- Epileptik nöbet

**Hasta 12 saat sonra LP için tekrar değerlendirilmelidir.**



# Ne Zaman Görüntüleme?

## Kafaıçi basınç artışı bulguları

- Dilate ya da nonreaktif pupil,
- Göz hareketlerinde anormallik,
- Fokal nörolojik bulgular,
- Uyku hali,
- Bradikardi,
- Hipertansiyon,
- Solunum problemleri,
- Glasgow koma skalası < 10.

## Diğer

- >60 yaş,
- Yeni ortaya çıkan nöbet (son bir haftada nöbet)
- İmmünsüpresyon yaratan bir durum
- Papil ödemi
- Daha önce SSS bulgularının olması (inme, fokal infeksiyon ),
- Bilinçte değişim, fasiyal paralizi, sabit bakış, konuşma bozukluğu veya iki soruya yanıt vermede ya da iki söylenen şeyi algılamada sorun görme alanı bozuklukları

# Menenjitlerde Görüntüleme

- 273 hastanın %78'ine CT yapılmış; %24 anormal bulgular; **kitle etkisi %5**
- Risk faktörü olmayan 96 hastada %3'ünde anormal bulgular; 1'inde hafif kitle etkisi; hiçbirinde herniasyon gelişmemiş
- Tanıda iki saat, tedavide bir saat gecikme
- Her bir saat gecikme mortalitede %13 artış riski
- CT endikasyonu olarak bilinçte bozulma kaldırılmış; tedaviye 1-2 saat erken başlanmış, mortalitede azalma

Hasbun R, et al. N Engl J Med 2001; 345:1727.  
Glimåker M, et al. Clin Infect Dis 2015; 60:1162.

# Beyin Omurilik Sıvısı bulguları

Durum	Görünüm	Basınç cm BOS	Hücre/ mm <sup>3</sup>	Hücre tipi	Protein g/L	Glukoz mg/L	BOS glukoz /serum glukoz
• 0							
<b>Normal</b>	Berrak	10-20	<5	Lenfosit	<0,4	20-45	>0,65
<b>Bakteri</b>	Bulanık, pürülan	↑	>1000	Nötrofil	↑↑	↓	↓↓
<b>Viral</b>	Berrak	Normal ya da hafif yüksek	>100	Lenfosit	Hafif yüksek 0,5-1	Normal ya da hafif düşük	Normal ya da hafif düşük
<b>Tüber- küloz</b>	Berrak- bulanık	↑↑	>500	Lenfosit	↑↑	↓	↓↓

# Karakteristik Bakteriyel Menenjit Bulguları

- BOS: Beyaz küre >1000/mm<sup>3</sup> (nötrofil ağırlıklı)
- Protein >40 mg/dl
- Bos glukoz/kan glukozu <0,4


%50 BOS glukozu > 40 mg/dL

%44 BOS proteini <200 mg/dl


%13 BOS lökosit <100 /mm<sup>3</sup>

%12 bulgular olmayabilir

# BOS'ta Diğer Testler

- Gram boyama  %60-90 pozitif
  - Antibiyotik kullanımı %40-60
  - Bakteri yoğunluğu;  $>10^5$  kob/mm<sup>3</sup> ise %97 +
  - Bakterinin cinsi ;

*L. monocytogenes*; %25-35, *H. influenzae*; %50, meningokok; %70-90, pnömokok menenjitinde %90

- Kültür (Altın standart)  %70-85 pozitif
- Kan kültürü %50

# Diğer Testler-2

- **Moleküler tetkikler**
- –Bakteriyel PCR
  - sensitivitesi % 100
  - spesifitesi % 98
  - **negatif prediktif değer % 100**
- –Tüberküloz PCR
  - sensitivitesi % 60-90
  - spesifitesi % 99
  - negatif prediktif değer % 99.7
- Hızlı antijen testleri: Rutin önerilmez.
- Pnömonokok immunokromatografik test?
- Tam kan sayımı (lökositoz)

# Bakteriyel-Viral Menenjit Ayırımı

- BOS bulguları skorlama
  - BOS laktat (N: 10.80-18.90 mg/dl ), bakteriyelde > 35 mg/dl veya > 4.0 mmol/L
  - C-reaktif protein
  - Prokalsitonin
- } Negatif öngörüsü yüksek

# Bakteriyel Etiyolojiyi Düşündürenler

- BOS glukoza < 34 mg/dL
- BOS/ Serum glukoz oranı < 0.23
- BOS proteini > 220 mg/dL
- BOS lökosit sayısı > 2000/mm<sup>3</sup>
- BOS nötrofil sayısı > 1180 /mm<sup>3</sup>



# Olgu-1

**Papil ödemi  
mevcut**

**CT: ?**

- Yaklaşım ne olmalı?



# Tedavinin Temel İlkeleri

- Tedavi acildir
- Hastanın durumu değerlendirilir
- Olası etkenlere ve kişinin altta yatan koşullarına yönelik olarak en geç 30' içinde tedaviye başlanır
- Hastaneye sevk edilmesi gecikiyorsa (>1 saat) tedavisi başlanıp gönderilir
- BT gerekiyor veya LP yapılamıyorsa önce tam kan sayımı, kan kültürü yapılır, tedavi başlanır.

McGill F, et al. Journal of Infection (2016) 72, 405-e438

# Antimikrobiyal Seçimi

- Olası patojenleri kapsamalı
- Bakterisidal olmalı
- BOS'a geçişi iyi olmalı
  - Düşük molekül ağırlıklı
  - Lipitte çözünen,
  - Proteine az bağlanan
  - Fizyolojik pH'da düşük çözünürlük

# Antimikrobiyallerin BOS'a GeçiŖi

## Orta-İyi GeçiŖ

Penisilinler (inflamasyonda)  
3. ve 4. kuŖak sefalosporinler  
Kloramfenikol  
Karbapenem(meropenem)  
Rifampisin  
Ko-trimoksazol  
Metronidazol  
Vankomisin(inflamasyon  
varlığında)  
Moksifloksasin,gatifloksasin  
Linezolid

## Kötü GeçiŖ

1. ve 2. kuŖak sefalosp.  
Klindamisin  
Aminoglikozidler  
Tetrasiklinler  
Makrolidler

**Recommended intravenous dosages of antimicrobial therapy for adults with bacterial meningitis who have normal renal and hepatic function**

<b>Antimicrobial agent</b>	<b>Dose (adult)</b>
Amikacin	5 mg/kg every 8 hours*
Ampicillin	2 g every 4 hours
Aztreonam	2 g every 6 to 8 hours
Cefepime	2 g every 8 hours
Cefotaxime	2 g every 4 to 6 hours
Ceftazidime	2 g every 8 hours
Ceftriaxone	2 g every 12 hours
Chloramphenicol	1 to 1.5 g every 6 hours <sup>¶</sup>
Ciprofloxacin	400 mg every 8 to 12 hours
Gentamicin	1.7 mg/kg every 8 hours*
Meropenem	2 g every 8 hours
Moxifloxacin	400 mg every 24 hours <sup>Δ</sup>
Nafcillin	2 g IV every 4 hours
Oxacillin	2 g IV every 4 hours
Penicillin G potassium	4 million units every 4 hours
Rifampin	600 mg every 24 hours <sup>◇</sup>
Tobramycin	1.7 mg/kg every 8 hours*
Trimethoprim-sulfamethoxazole (cotrimoxazole)	5 mg/kg every 6 to 12 hours <sup>§</sup> ‡
Vancomycin	15 to 20 mg/kg every 8 to 12 hours <sup>‡</sup>

# Bakteriyel Menenjit Ampirik Tedavi Yaklaşımı

<1 ay

- Ampisilin+ Sefotaksim veya Aminoglikozid

1-23 ay

- Üçüncü kuşak sefalosporin + Vankomisin?

2- 50 yaş

- Üçüncü kuşak sefalosporin + Vankomisin?

>50 yaş

- Ampisilin +Üçüncü kuşak sefalosporin + Vankomisin?

Bağıışıklığı baskılanmış hasta

- Vankomisin+ Ampisilin + Sefepim veya Meropenem

Kafa kaide kırığı

- Vankomisin + Üçüncü kuşak sefalosporin

Kafa travması

- Vankomisin+ Seftazidim veya Sefepim veya Meropenem

**Tedavi başlandıktan sonra en erken sürede LP yapılmalıdır**

# Gram Boyama Sonucuna Göre Antimikrobiyal Tedavi

Gram boyamada  
diplokok

- *S. pneumoniae* : Seftriakson veya sefotaksim,, pnömokok direnci yüksek olan bölgelerde vankomisin eklenir.

Gram negatif diplokok

- Meningokok; seftriakson veya sefotaksim

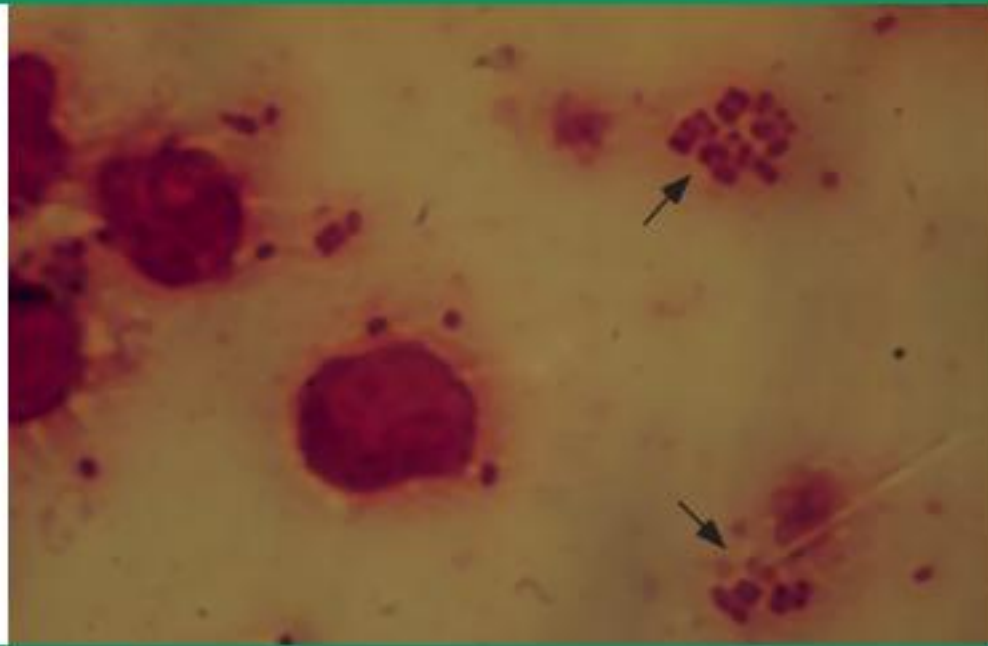
Gram pozitif basil ya da  
kokobasil görünümü

- *Listeria* infeksiyonu; ampisilin veya penisilin
- + gentamisin

Gram negatif basil

- *Pseudomonas türleri* de göz önüne alınarak seftazidim veya sefepim veya meropenem+ gentamisin kullanılır

## *Neisseria meningitidis* in cerebrospinal fluid



Gram stain of cerebrospinal fluid (x1000) shows inflammatory cells and kidney-shaped, gram-negative diplococci (arrows). *Neisseria meningitidis* grew from this specimen.

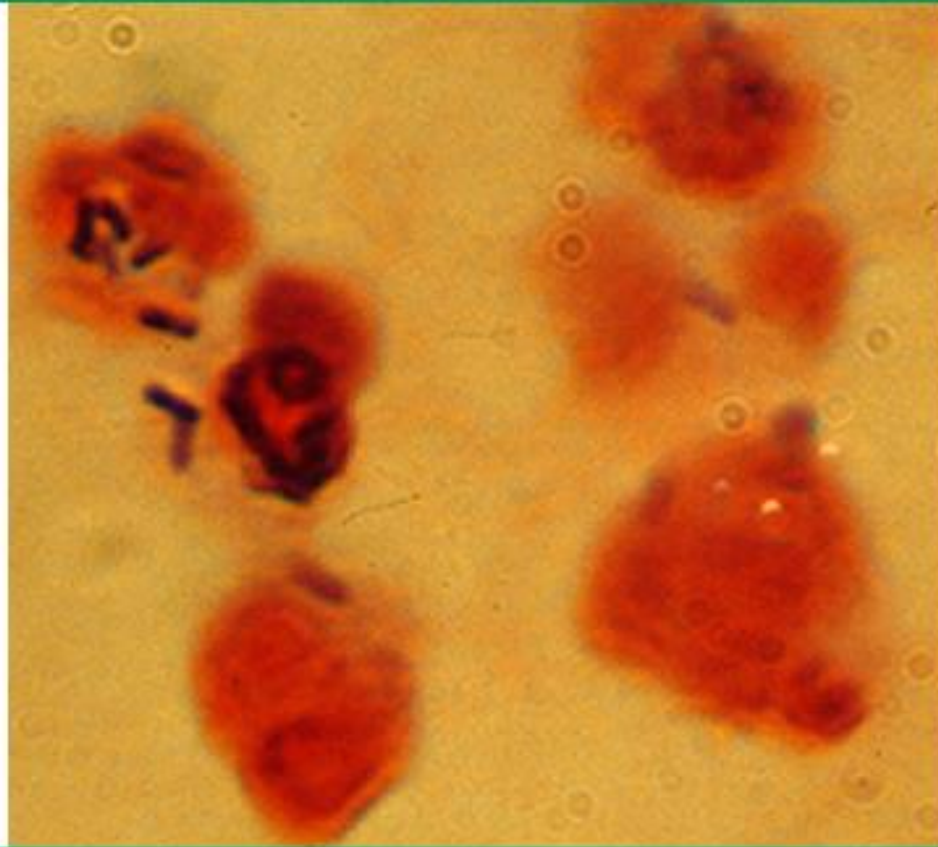
*Courtesy of Harriet Provine.*

UpToDate®



## Listeria monocytogenes in cerebrospinal fluid

---



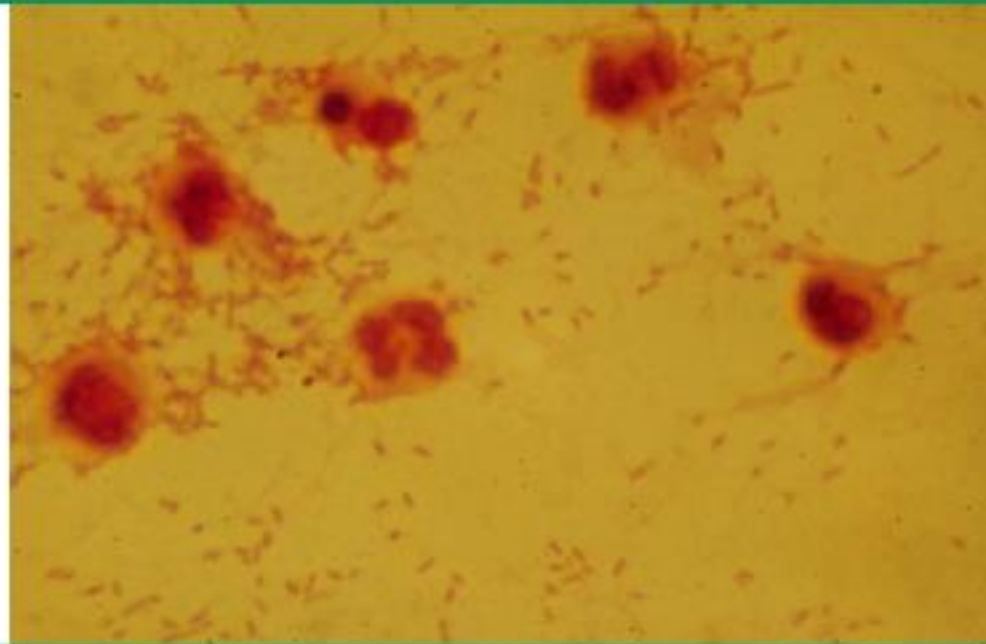
Gram stain of cerebrospinal fluid (x1000) shows inflammatory cells and small, gram-positive rods and coccobacilli. Culture of this specimen revealed moderate sized, beta-hemolytic colonies composed of small, motile gram-positive rods, confirmed to be *Listeria monocytogenes*.

---

Courtesy of Harriet Provine.

## Haemophilus influenzae in cerebrospinal fluid

---



---

Gram stain of cerebrospinal fluid (x1000) shows inflammatory cells and small, pleomorphic, gram-negative coccobacilli. *Haemophilus influenzae* grew from this specimen.

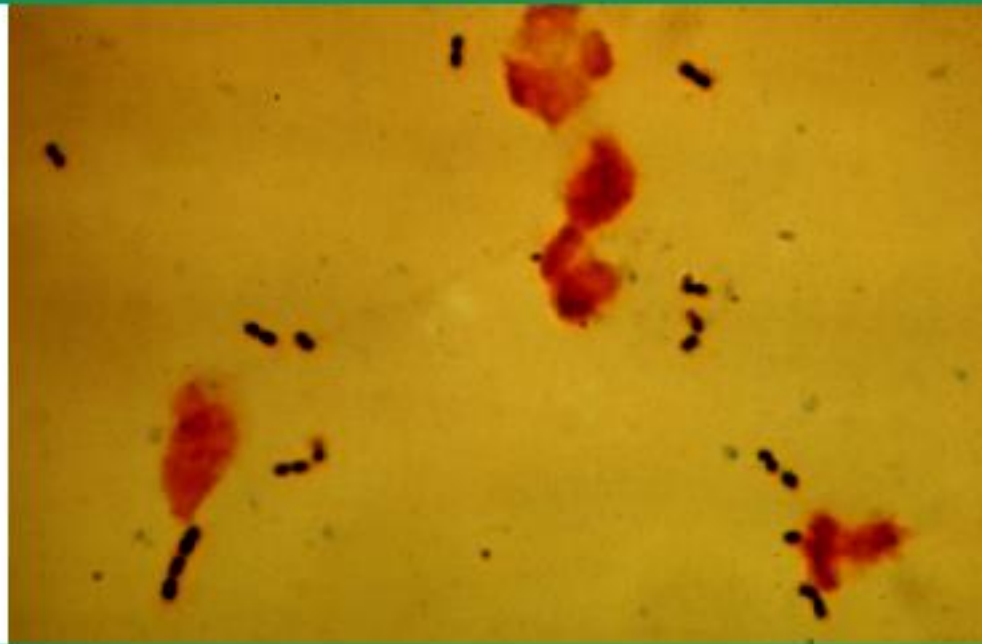
---

*Courtesy of Harriet Provine.*

UpToDate®

## Streptococcus pneumoniae in cerebrospinal fluid

---



---

Gram stain of cerebrospinal fluid (x1000) shows inflammatory cells and gram-positive diplococci. *Streptococcus pneumoniae* grew from this specimen.

---

*Courtesy of Harriet Provine.*

UpToDate®

# Olgu-1

CT: hafif ödem

L.P. İle BOS alındı

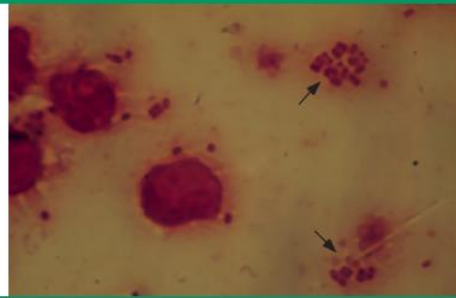
Yaygın lökosit(nötrofil hakim)

Bos glukozu < 10 mg/ml

BOS proteini : 320 mg/dl

## Hasta yönetimi nasıl olmalı?

*Neisseria meningitidis* in cerebrospinal fluid



Gram stain of cerebrospinal fluid (x1000) shows inflammatory cells and kidney-shaped, gram-negative diplococci (arrows). *Neisseria meningitidis* grew from this specimen.

Courtesy of Harriet Provine.

UpToDate®



# Etkene Göre Tedavi

*H. influenzae*

- Betalaktamaz negatif: Ampisilin
- Betalaktamaz pozitifse: Seftriakson veya Sefotaksim

*Neisseria meningitidis*

- Penisilin MIC  $<0.1 \mu\text{g/mL}$ ; Penisilin
- Penisilin MIC  $0.1-1.0 \mu\text{g/mL}$ : Seftriakson veya sefotaksim,

Pnömonokok

- Penisilin MIC  $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ ; Penisilin, amp. n
- Penisilin MIC  $\geq 0.12 \mu\text{g/mL}$ 
  - Seftriakson veya sefotaksim, MIC  $<1.0 \mu\text{g/mL}$ : CRO;CTX
  - Seftriakson veya sefotaksim MIC  $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$ ; Vankomisin+CRO veya CTX



Microorganism	Standard treatment	Alternatives	Duration
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
Penicillin susceptible (MIC <0.1 µg/mL)	Penicillin or amoxicillin/ampicillin	Ceftriaxone, cefotaxime, chloramphenicol	10–14 days
Penicillin resistant (MIC >0.1 µg/mL), third-generation cephalosporin susceptible (MIC <2 µg/mL)	Ceftriaxone or cefotaxime	Cefepime, meropenem, moxifloxacin <sup>b</sup>	10–14 days
Cephalosporin resistant (MIC ≥2 µg/mL)	Vancomycin <i>plus</i> rifampicin, or vancomycin <i>plus</i> ceftriaxone or cefotaxime, or rifampicin <i>plus</i> ceftriaxone or cefotaxime <sup>c</sup>	Vancomycin <i>plus</i> moxifloxacin, <sup>b</sup> linezolid	10–14 days
<i>Neisseria meningitidis</i>			
Penicillin susceptible (MIC <0.1 µg/mL)	Penicillin or amoxicillin/ampicillin	Ceftriaxone, cefotaxime, chloramphenicol	7 days
Penicillin resistant (MIC ≥0.1 µg/mL)	Ceftriaxone or cefotaxime	Cefepime, meropenem, ciprofloxacin or chloramphenicol	7 days
<i>Listeria monocytogenes</i>	Amoxicillin or ampicillin, penicillin G <sup>d</sup>	trimethoprim-sulfamethoxazole, moxifloxacin, <sup>b</sup> meropenem, linezolid	At least 21 days
<i>Haemophilus influenzae</i>			
β-Lactamase negative	Amoxicillin or ampicillin	Ceftriaxone, cefotaxime or chloramphenicol	7–10 days
β-Lactamase positive	Ceftriaxone or cefotaxim	Cefepime, ciprofloxacin, chloramphenicol	7–10 days
β-Lactamase negative ampicillin resistant	Ceftriaxone or cefotaxime <i>plus</i> meropenem	Ciprofloxacin	7–10 days
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Methicillin sensitive	Flucloxacillin, nafcillin, oxacillin	Vancomycin, linezolid, rifampicin, <sup>e</sup> fosfomycin, <sup>e</sup> daptomycin <sup>b</sup>	At least 14 days
Methicillin resistant	Vancomycin <sup>f</sup>	Trimethoprim/sulfamethoxazole, linezolid, rifampicin, <sup>e</sup> fosfomycin, <sup>e</sup> daptomycin	At least 14 days
Vancomycin resistant (MIC >2.0 µg/mL)	Linezolid <sup>f</sup>	Rifampicin, <sup>e</sup> fosfomycin, <sup>e</sup> daptomycin <sup>b</sup>	At least 14 days

# Tedavi Süreleri

Etken	Tedavi Süresi
<i>N.meningitidis</i>	7 gün
<i>H.influenzae</i> tip b	7-10 gün
<i>S.pneumoniae</i>	10-14 gün
Grup B streptokok	14-21 gün
<i>L.monocytogenes</i>	14-21gün*
Gram negatif basil	21 gün

**Kültürde üreme olmazsa antibiyotik tedavisi  
2 haftaya tamamlanmalıdır.**

# Dekzametazon Kullanımı

Authors' conclusions:

Corticosteroids significantly reduced hearing loss and neurological sequelae, but did not reduce overall mortality. Data support the use of corticosteroids in patients with bacterial meningitis in high-income countries. We found no beneficial effect in low-income countries

Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD004405. DOI: 10.1002/14651858.CD004405.pub5.



H. influenzae menenjitinde işitme kaybını azaltıyor  
Pnömonokok menenjitinde mortalitede hafif azalma, nörolojik sekelerde azalma.

İlk antibiyotik dozuyla birlikte ya da hemen öncesinde (10–20 dakika önce) verilmesi önerilmektedir .

Dozu her altı saatte bir 0,15 mg/kg (10 mg) olarak 2–4 gündür.

**Deksametazon; antibiyotik tedavisinin ilk dozu ile birlikte veya ilk dozdan sonraki ilk 4 saat içerisinde başlanılmalıdır  
(ESCMID)**



## Bakteriyel Menenjit Şüphesi

### Ağırlığı belirle

Solunum  
Dolaşım  
Nörolojik bakı

### İncelemeler

Kan kültürü  
Kan gazları, serum örneği  
Akciğer grafisi

Şok ve/veya koagülopati  
Antikoagülan kullanımı  
Dissemine damar içi koagülasyon

**EVET**

**HAYIR**

LP öncesi görüntüleme endikasyonu var mı?

**EVET**

**HAYIR**

Deksametazon +  
ampirik antibiyotik

LP

BOS bulanık veya  
hastalıkta belirgin  
ilerleme var mı?

**HAYIR**

BT / MRG

Deksametazon +  
ampirik antibiyotik

BOS bulguları  
bakteriyel menenjitte  
uyumlu mu ?

Önemli yer işgal eden  
lezyon var mı ?

**EVET**

LP yapılmaz,  
tedaviye devam

**EVET**

**HAYIR**

LP öncesi görüntüleme endikasyonu var mı?

BOS bulguları  
bakteriyel menenjitte  
uyumlu mu ?

**HAYIR**

**Bakteriyel  
menenjit**

**Tanıyı gözden geçir**

Şok yoksa  
Deksametazon +  
ampirik antibiyotik

Stabilizasyon ve/ya  
koagülopatinin  
düzeltilmesi

# Destek Tedavileri

Hastalar çok iyi monitörize edilmeli, gerekirse yoğun bakımda izlenmelidir

- Hızlı seyir, kardiyovasküler yetmezlik, solunum yetmezliği, asit-baz dengesizliği, sepsis, kontrolsüz nöbet, mental durumda bozulma.

Temel destek tedaviler; yeterli oksijen desteğinin sağlanması, hipoglisemi ve hiponatreminin önlenmesi, damar içi sıvı verilmesi (idame), gerekirse antikonvülsan tedavi, serebral kan akımında dalgalanmaya yol açacak durumları engelleme

- Kafa içi basınç artışını azaltma:
  - Yatak başını 30° yükseltmek,
  - PaCO<sub>2</sub> basıncını 27–30 mmHg arasında tutabilmek
  - Mannitol gibi hiperozmolar ajan kullanımı
  - Steroid kullanımı
  - Albümin

Gerekirse barbitürat, tiyopental, diergotamin, kan basıncını azaltmak.

# Lomber Ponksiyon Tekrarı

- Uygun tedaviden 48 saat sonra düzelme görülmemesi
- Dirençli bakterilerde örneğin pnömokok özellikle deksametazon almışsa, beklenen yanıt yoksa
- Sekiz günden uzun süren ateş
  - (başka nedenle açıklanamayan)

# Prognoz

- Bakteriyeel menenjitlerde ölüm %25-35
- Erken tedavi ile bile %5-10
- İleri yaş
- Altta yatan koşullar
- **Hipotansiyon, bilinç deęişiklięi**
- **Nöbet ile başvurma**
- Antibiyotik tedavisinde geç kalma
- Trombositopeni, lökopeni
- Etken pnömokok, Listeria

Kötü prognoz

# Komplikasyonlar

- İşitme kaybı (en sık pnömokok)
- Beyin apsesi, subdural ampiyem , beyin ödemi
- Hidrosefali: En sık tüberküloz menenjitte gözlenir.
- Kalıcı bilişsel bozukluk
- Nöbetler, fokal nörolojik defisit
- Meningokok menenjitinde ekstremitte kayıpları.

**TABLE 4.5. Common complications of bacterial meningitis in adults [117–123]**

Complication	Frequency	Ancillary investigations	Treatment
Seizures	17%	Cranial CT or MRI; EEG if not clinically evident	Antiepileptic drugs
Hydrocephalus	3–5%	Cranial CT or MRI	External ventricular drain if clinically relevant
Ischaemic stroke	14–25%	Cranial CT or MRI	No specific treatment
Haemorrhagic stroke	3%	Cranial CT or MRI	Consider neurosurgical intervention
Subdural empyema	3%	Cranial CT or MRI	Consider neurosurgical intervention
Brain abscess	2%	Cranial CT or MRI	Consider neurosurgical intervention
Sinus thrombosis	1%	Cranial CT or MRI	No proven therapy
Severe sepsis	15%	Evaluation of other foci of infection (e.g. pneumonia, endocarditis)	According to guidelines for the management of sepsis [124] including fluid replacement, ICU admission and monitoring
Hearing loss	17–22%	Otoacoustic emission/hearing evaluation	Cochlear implant

CT, computed tomography; ICU, intensive care unit; MRI, magnetic resonance imaging.

# Korunma

Rutin çocukluk çağı ve risk grubu aşılması

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Neisseria meningitidis*
- *H. influenzae* tip b

# Sekonder Korunma

*H. influenzae* tip b menenjitisi

Yakın temaslı ev içi temaslı ya da indeks olgu ile birlikte yaşayan ya da indeks olgunun hastaneye yatışından önceki yedi günde en az beş gününde  $\geq 4$  saatten fazla temas edenler

- Evde yaşına uygun olarak tam olarak aşılanmamış  $<4$  yaş bir temas eden varsa veya da splenektomili, ya da bağışıklığı baskılanmış  $<18$  yaş biri varsa (çocukluk çağı aşı durumuna bakılmaksızın), aşı durumuna bakılmaksızın  $<6$  ay bebek varsa, tüm ev halkına indeks olgu dahil profilaksi önerilir.
- Kreş ve günlük bakımevi temaslıları:
  - indeks olguyla haftada 25 saat veya üstünde temas eden  $<2$  yaş aşısız ya da aşıları tamamlanmamış çocuk varsa profilaksi önerilir. Eğer 60 gün içinde iki veya daha fazla olgu olup aşılanmamış ya da aşısı tamamlanmamış çocuklar varsa iki yaş üstündekilere de profilaksi yapılır.

Rifampin; 20mg/kg/gün  
(maksimum 600 mg), dört gün

# Sekonder Korunma

## Meningokok menenjitisi

## Solunum izolasyonu\*

Yakın temas; hastaya bir metreden yakın mesafede  $\geq 8$  saatten fazla bulunmak veya semptomlar başladıktan önceki bir hafta içinde ve hastaya 24 saat uygun antibiyotik tedavisi alınmaya dek geçen sürede, hastanın oral sekresyonlarına (öpüşme, ağızdan ağıza entübasyon, endotrakeal aspirasyon gibi) temas etmek olarak tanımlanır.

- Kemoprofilaksi uygulanması gerekenler:
  - Ev halkı, oda arkadaşları, yatakhane arkadaşları,
  - Kreş temashıları
  - Aaskeri kışlada beraber kaldıkları kişiler
  - Sekiz saat ve fazlası bir uçak yolculuğunda indeks hastanın solunum sekresyonları ile doğrudan teması olanlar veya bitişiğinde oturan kişiler,
  - İndeks hastanın oral sekresyonlarına doğrudan maruz kalanlar ( öpüşme, ağızdan ağıza entübasyon, endotrakeal aspirasyon, endotrakeal tüp yönetimi gibi).

Rifampin; 12 saat arayla maksimum 600 mg, iki gün  
Seftriakson;, 15 yaş altında 125 mg, üstünde 250 mg tek doz I.M.  
Siprofloksasin; 500 mg. Oral, tek doz.



# Aseptik Menenjit

Genellikle lenfositik hücre artışı ile karakterize ve başlangıç değerlendirmede etkenin belirlenemediği, rutin boyama ve kültür negatif olan menenjit

## Viral menenjitler

- **Enterovirüsler (echo, coxsackie, enterovirus 70,71)**
- **Herpes virüsleri (HSV-2, VZV, CMV, EBV, HHV 6-8)**
- Lenfositik koriomeninjit virüsü
- HIV
- Adenovirus
- Parainfluenza virus tip 2 ve 3
- Kızamık, kabakulak
- Arbovirusler (Batı Nil virüsü,..)

Bilinç bulanıklığı varsa alternatif tanı düşünülmeli

# Aseptik Menenjit-Viral Etkenler

- *Adenovirus*
- *Arboviruses*
- *Coxsackievirus tip A ve B*
- *Cytomegalovirus*
- *Echovirus*
- *Encephalomyocarditis virus*
- *Epstein-Barr virus*
- *Herpes simplex type 1*
- *Herpes simplex type 2*
- *Human immunodeficiency virus*
- *Influenza A ve B*
- *Lymphocytic choriomeningitis virus*
- *Measles*
- *Mumps*
- *Parainfluenza*
- *Poliovirus*
- *Rotavirus*
- *Rubella*
- *Vaccinia*
- *Varicella-zoster virus*

# Aseptik Menenjit-Bakteriyel Etkenler

- *Actinomyces* spp
- Bakteriyel endokardit
- *Borrelia burgdorferi*
- (Lymehastalığı)
- *Borrelia recurrentis*  
(relapsing fever)
- *Brucella* spp
- *Chlamydia* spp
- *Leptospira* spp
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Mycoplasma hominis*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Nocardia* spp
- Parameningeal bakteriyel infeksiyon (epidural, subdural abse)
- Kısmen tedavi edilmiş menenjit
- *Rickettsia* spp
- *Spirillum minor*
  - (fare ısırığı hst)
- *Treponema pallidum*

# Aseptik Menenjit-Fungal, Paraziter Etkenler

## Fungal etkenler

- *Aspergillus* spp
- *Blastomyces dermatitidis*
- *Candida* spp
- *Coccidioides immitis*
- *Cryptococcus neoformans*
- *Histoplasma capsulatum*
- *Sporothrix schenckii*

## Parazitler

- *Angiostrongylus cantonensis*
- *Taenia solium* (cysticercosis)
- *Toxoplasma gondii*
- *Trichenella spiralis*

# Aseptik Menenjit-Enfeksiyon Dışı Nedenler

- Anti-CD3 monoclonal antibody
- Azathioprine
- Ibuprofen
- Diğer NSAİİ'ler
- Pyridium (phenazopyridine)
- Trimethoprim-sulfamethoxazole
- Malignasiler
- Otoimmün hastalıklar
- Epidermoid kist
- Aşılama sonrası

# Aseptik Menenjitler; Tanı Yaklaşımı

- **İyi bir öykü**
  - seyahat, temas öyküsü(kene, kemirici, hayvan teması), riskli cinsel davranış, tüberküloz teması benzer semptomları ve döküntüleri olan kişilerle temas, menenjitle ilişkili olabilecek NSAİİ, intravenöz immunoglobulin, TMP/SMX kullanımı
- Diffüz maküler egzantem ve orta derecede hasta bir kişide primer HIV, sifiliz ve enteroviral infeksiyonlar akla gelmelidir.
  - Bu döküntüler bazen meningokok infeksiyonları ve Kayalık Dağlar benekli ateşinde de görülebilir.
- Parotit varlığında kabakulak menenjiti,
- Veziküler ve ülseratif genital lezyonların varlığında HSV-2 infeksiyonu
- Orofaringeal kandidiyaz ve servikal lenfadenopati varlığı primer HIV infeksiyonu,
- Asimetrik flask paralizisinde Batı Nil Virüsü araştırılmalıdır.

# Tanı Yaklaşımı

- Enterovirüs PCR; %86-100 duyarlılık, %92-100 özgüllük (%80-85'inden sorumlu)
- HSV, VZV için PCR
- Serum ve BOS'ta VDRL,
- HIV antikor, PCR testleri,
- Serolojik testler; Lyme serolojisi, kabakulak, kızamık, LCMV.
- Viral kültür,
- Gerekirse aseptik menenjit ayırıcı tanısında yer alan diğer koşullar için testler yapılır;
  - tüberküloz kültürü, mantar kültürü, infeksiyöz olmayan nedenler gibi.
  - BOS örnekleri saklanmalıdır.

# Tedavi Yaklaşımı

- Destek tedavi
- Etkene yönelik
- Enterovirüslerde ağır infeksiyonlarda plekonaril
  - agammaglobulinemilerde kronikleşme
- HSV kuşkusunda asiklovir tedavisi (10 mg/kg intravenöz, her 8 saatte bir) uygulanabilir.
- Yaşlı, immunokompromize ve daha önce antibiyotik başlanmış hastalarda 48 saat antibiyotik verilip değerlendirilir
- Bakteriyel etken açısından risk değerlendirmesi, gerekirse antibiyotik



# Korunma

- Viral etkenlerde tedavi seçenekleri çok dar olduğu için korunma büyük önem kazanır.
- Rutin uygulanan kızamık, kızamıkçık, kabakulak, polio, influenza, suçiçeği, tetanoz aşıları
- Risk varlığında kuduz, Japon ensefaliti, kene kaynaklı ensefalit aşıları .
- Basit hijyenik önlemler örneğin el yıkama, güvenli gıda, su tüketimi; enterovirus infeksiyonları ya da Listeria gibi infeksiyonlara karşı korunma.
- İnsekt kontrolü (sivrisinek ve kenelere karşı korunma ) de bu vektörler aracılığı ile bulaşabilecek infeksiyonlara karşı korunma sağlayacaktır (Batı Nil virüsü, kene kaynaklı ensefalit, Lyme ensefaliti gibi).
- Primer immün yetmezliği olanlarda IV immunoglobulinle tedavi enteroviral menenjitleri engelleyecektir.

# Tekrarlayan Menenjit

- Mollaret menenjit: Tekrarlayan benign lenfositik menenjitin bir formu
- 2-5 gün süren ateş, meningismus, spontan düzelme
- >3 atak
- En sık etken HSV-2

TEŞEKKÜRLER