

Beyin omurilik sıvılarından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları

Aylin Üsküdar Güçlü (*), Abdullah Kılıç (*), Ayten Küçükkaaslan (*), Mehmet Baysallar (*), Levent Doğan (*)

Özet

Bir bölgede menenjitte neden olan mikroorganizmaların türleri, sıklığı ve antibiyotik direnç durumlarının saptanması, klinisyenlere ampirik tedavi seçiminde yol gösterici olmaktadır. Bu retrospektif çalışmada, menenjit şüphesi ile bakteriyoloji laboratuvarımıza gönderilen beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinden dört yıllık süre içerisinde izole edilen bakterilerin belirlenmesi ve tedavi seçiminde yol gösterici olabileceği düşüncesiyle antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İncelenmiş olan 889 BOS örneğinin 74'ünde (%8.3) mikroorganizma izole edilmiştir. *Staphylococcus aureus* (%33.8) ve koagülaz negatif stafilokok (%14.9) en sık izole edilen etkenler olmuştur. Bunları sırasıyla, *Streptococcus pneumoniae* (%8.1), *Neisseria meningitidis* (%6.7) izlemiştir. Oksasilin direnci, *S.aureus* izolatları arasında %42, koagülaz negatif stafilokoklarda ise %70 olarak saptanmıştır. *S.pneumoniae* izolatları arasında penisilin G direnci gözlenmez iken, ampisiline %50 oranında direnç görülmüştür. *N.meningitidis* ise, penisilin grubu antibiyotiklerin tamamına duyarlı bulunmuştur. Sonuçlarımızın, hastanemizde menenjit şüpheli hastalara başlanacak olan ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiklerin seçiminde klinisyenlere yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik direnci, beyin omurilik sıvısı, menenjit

Summary

Microorganisms isolated from cerebrospinal fluids and their antibiotic resistance

Detection of the isolation frequency and antimicrobial resistance of microorganisms causing meningitis would be helpful to physician in selecting the empiric treatment. In this study, the aim was to investigate the antimicrobial susceptibilities of the pathogens isolated from cerebrospinal fluids of patients with suspected meningitis in a four-year period. Microorganisms were isolated in 74 (8.3%) of 889 cerebrospinal fluid cultures. *Staphylococcus aureus* (33.8%) and coagulase negative staphylococci (14.9%) were the most common pathogens. They were followed by *Streptococcus pneumoniae* (8.1%), and *Neisseria meningitidis* (6.7%). Oxacilline resistance was 42% for *S.aureus* and 70% for coagulase negative staphylococci. Among *S.pneumoniae* isolates, there was no resistance to penicillin G, but 50% was resistant to ampicillin. All *N.meningitidis* isolates were susceptible to antibiotics of penicillin group. These results would be a helpful guide to physicians in selecting the empiric treatment for patients with meningitis in our hospital.

Key words: Antibiotic resistance, cerebrospinal fluid, meningitis

dır. Bakterilerin neden olduğu menenjitler, en sık görüleni ve en tehlikeli olanıdır (1).

Bakteriyel menenjit etkenlerinin görülme sıklığı, yaşa, etkenin alınma şekline, zamana, coğrafi farklılıklara, tedavi ya da operasyona bağlı olarak önemli değişiklikler gösterebilmektedir (2,3). Menenjit nedeni ile ölüm oranı, bebek ve çocuklarda düşük olmakla birlikte (%2), yenidoğan ve yetişkinlerde yüksek oranlarda (%20-30) olabilmektedir.

Akut bakteriyel menenjit olgularında, başlangıçta etkene yönelik olarak ampirik tedaviye başlanmaktadır (2,3). Birçok bölgede, antibiyotiklere dirençli bakteri türlerinin artması, akut bakteriyel menenjit tedavisinde güçlükler neden olmaktadır (4). Yeni antibiyotiklerin kullanıma girmesine rağmen, hala menenjit ve menenjite bağlı ölüm oranı yüksektir (2,5). Ampirik tedavinin seçiminde, spesifik patojenlerin ve antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılıklarının saptanması önemlidir (2).

Çalışmanın amacı, hastanemizde dört yıllık zaman içinde menenjit şüpheli hastalardan bakteriyoloji laboratuvarına gönderilen beyin omurilik sıvılarından (BOS) izole edilen bakterilerin belirlenmesi ve bunların antibiyotik direnç durumlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2000 ile Aralık 2003 arasında, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Mikrobi-

*GATA Mikrobiyoloji ve Kl. Mikrobiyoloji AD

Ayrı basım isteği: Bio. Aylin Üsküdar Güçlü, GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Etlik-06018, Ankara
E-mail: uskudaraylin@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 13.10.2004
Kabul edilme tarihi: 26.05.2005

Giriş

Menenjit; virüs, bakteri, parazit ve mantar gibi çeşitli mikroorganizmaların neden olabildiği akut infeksiyon hastalığı-

yoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bakterioloji Laboratuvarında, çeşitli kliniklerde yatan menenjit şüpheli hastalara ait 889 BOS örneği kültür sonuçları incelemeye alınmıştır.

Uygun olarak alınıp laboratuvara gönderilen BOS örnekleri santrifüj edildikten ve pellet kısmı Gram ve metilen mavisi boyama yöntemleri ile boyandıktan sonra, bakteri morfolojisi açısından incelenmiştir. Aynı zamanda, çeşitli besiyerlerine ekimleri yapılan örneklerin kültür işlemleri için kanlı agar (Salubris, Türkiye), çikolatası agar (Salubris, Türkiye) ve Eozin Methylen Blue (EMB) (Salubris, Türkiye) agar plakları kullanılmıştır. Plaklar %5 CO₂ içeren ortamlarda 37°C'de 72 saat inkübe edilmiş, bakterilerin izolasyonu ve identifikasyonları, standart mikrobiyolojik yöntemlerle yapılmıştır (6). İzole edilen etkenler API NH, API ID 32 GN, API ID 32 STR stripleri (BioMerieux, Fransa) kullanılarak tanımlanmıştır.

Antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde, NCCLS [Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing (M100-S12, Cilt 22 Sayı 1 M100)] kriterleri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile ticari antibiyotik diskleri (Oxoid, İngiltere) kullanılmıştır (7).

Bulgular

Bakteriyoloji laboratuvarına gönderilen 889 BOS örneğinden dört yıllık süre içerisinde toplam 74 (%8.3) mikroorganizma izole edilmiştir. Sadece birisinden *Candida albicans* saptanan örneklerden izole edilen bakterilerin oranları Tablo I'de gösterilmiştir. En sık izole edilen bakteri durumundaki *Staphylococcus aureus*'un

diğer bakterilerle aralarında açık bir fark olduğu görülmüştür (Tablo I ve II). İzole edilen bakterilerin antibiyotiklere direnç oranları Tablo III, IV, V ve VI'da verilmiştir.

Tablo I. BOS örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar

Bakteri adı	Sayı (n)	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	25	33.8
Koagülaz negatif stafilokok	11	14.9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6	8.1
Viridans streptokoklar	4	5.4
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1.3
<i>Neisseria meningitidis</i>	5	6.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	6.8
<i>Escherichia coli</i>	3	4.1
<i>Serratia marcescens</i>	2	2.7
<i>Acinetobacter</i> türleri	5	6.8
<i>Pseudomonas</i> türleri	3	4.1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1.3
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	1.3
<i>Brucella</i> türleri	1	1.3
<i>Candida albicans</i>	1	1.3
Toplam	74	100

Tablo II. İzole edilen mikroorganizmaların yıllara göre dağılımı

Bakteriler	Yıllar				
	2000	2001	2002	2003	Toplam
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	9	8	5	25
Koagülaz negatif stafilokok	3	3	-	5	11
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	-	-	5	6
Viridans streptokoklar	-	1	-	3	4
<i>Enterococcus faecium</i>	-	1	-	-	1
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	2	1	1	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	3	-	-	5
<i>Escherichia coli</i>	1	1	1	-	3
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	1	1	2
<i>Acinetobacter</i> türleri	-	-	1	4	5
<i>Pseudomonas</i> türleri	-	1	-	2	3
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	1	-	-	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	-	1	-	-	1
<i>Brucella</i> türleri	-	1	-	-	1
<i>Candida albicans</i>	1	-	-	-	1
Toplam	12	23	12	27	74

Tablo III. Gram-negatif basillerin antibiyotiklere direnç oranları (%)

Bakteri	Antibiyotikler																		
	AMP*	AK*	SAM*	ATM*	GN*	IMP*	C*	LEV*	MEM*	NET*	TZP*	FEB*	CTX*	CAZ*	ZOX*	CRO*	CIP*	TOB*	SXT*
<i>E.coli</i> (n=3)	100	67	100	67	67	0	100	33	0	67	0	33	33	100	100	-	33	100	100
<i>K.pneumoniae</i> (n=5)	100	25	-	33	25	0	-	100	0	0	-	-	33	33	-	50	0	-	50
<i>S.marcescens</i> (n=2)	100	0	100	50	50	0	100	100	100	0	100	100	100	50	0	0	0	0	100
<i>P.aeruginosa</i> (n=3)	-	33	100	100	67	67	100	100	67	67	67	100	100	100	100	100	67	67	100
<i>Acinetobacter</i> türleri (n=5)	-	33	67	67	67	0	100	33	0	33	100	0	67	67	67	67	33	67	100

*AMP: Ampisilin, AK: Amikasin, SAM: Ampisilin-Sulbaktam, ATM: Aztreonam, GN: Gentamisin, IMP: İmipenem, C: Kloramfenikol, LEV: Levofloksasin, MEM: Meropenem, NET: Netilmisin, TZP: Piperasilin-Tazobaktam, FEB: Sefepim, CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftezidim, ZOX: Sefzoksım, CRO: Seftriakson, CIP: Siprofloksasin, TOB: Tobramisin, SXT: Trimetoprim-Sulfametoksazol
-: çalışılmadı

Tablo IV. Stafilkokların antibiyotiklere direnç oranları (%)

Bakteri	Antibiyotikler																	
	AMC*	SAM*	AZM*	E*	GN*	CLR*	DA*	LEV*	OX*	P*	TZP*	KZ*	Cf-Ax*	CIP*	TEC*	TE*	SXT*	VA*
<i>S.aureus</i> (n=25)	42	33	54	40	54	56	0	25	42	88	80	35	28	50	0	36	28	0
Koagülaz negatif stafilkok (n=11)	40	40	50	90	0	60	50	20	70	80	-	-	-	30	0	30	40	0

*AMC: Amoksisilin-Klavulanik asid, SAM: Ampisilin-Sulbaktam, AZM: Azitromisin, E: Eritromisin, GN: Gentamisin, CLR: Klaritromisin, DA: Klindamisin, OX:Oksasilin, P: Penisilin G, TZP: Piperasilin-Tazobaktam, KZ: Sefazolin, Cf-Ax: Sefuroksim-Aksetil, CIP: Siprofloksasin, TEC: Teikoplanin, TE: Tetrasiklin, SXT: Trimetoprim-Sulfametoksazol, VA: Vankomisin
-: çalışılmadı

Tablo V. *Streptococcus pneumoniae* izolatlarının antibiyotiklere direnç oranları (%)

Bakteri	Antibiyotikler										
	AMP*	E*	DA*	C*	LEV*	OFX*	P*	CTX*	CRO*	TE*	VA*
<i>S.pneumoniae</i> (n=6)	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*AMP: Ampisilin, E: Eritromisin, DA: Klindamisin, C: Kloramfenikol, LEV: Levofloksasin, OFX: Ofloksasin, P: Penisilin G, CTX: Sefotaksim, CRO: Seftriakson, TE: Tetrasiklin, VA: Vankomisin

Tablo VI. *Neisseria meningitidis* izolatlarının antibiyotiklere direnç oranları (%)

Bakteri	Antibiyotikler															
	AMP*	SAM*	AZM*	OFX*	P*	CEC*	FEB*	CTX*	CAZ*	ZOX*	CRO*	Se-Ax*	Se-Na*	CIP*	TE*	SXT*
<i>N.meningitidis</i> (n=5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*AMP: Ampisilin, SAM: Ampisilin-Sulbaktam, AZM: Azitromisin, OFX: Ofloksasin, P: Penisilin, CEC: Sefaklor, FEB: Sefepim, CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftezidim, ZOX: Sefizoksım, CRO: Seftriakson, Se-Ax: Sefuroksim-Aksetil, Se-Na: Sefuroksim-Sodyum, CIP: Siprofloksasin, TE: Tetrasiklin, SXT: Trimetoprim-Sulfametoksazol

viridans streptokoklar ve *S.pneumoniae* önde gelen üç menenjit etkeni olarak belirlenmiştir (2).

Sosyal Sigortalar Kurumu Ankara Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 41.8 ± 47.8 ay olan 125 menenjit olgusunda; *S.pneumoniae* (%32), *N.meningitidis* (%23.4), *H.influenzae* (%20.3), *Klebsiella spp.* (%1.6), B grubu streptokok (%0.8), C grubu streptokok (%0.8) ve *Salmonella typhi* (%0.8) sıklıkta saptanmıştır. Olguların %20.3'ünde ise, etiyolojik ajan saptanamamıştır (9).

Fırat Üniversitesi'nde, 1995-2002 yılları arasında takip edilen 121 menenjitli hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile prognozları, retrospektif olarak irdelenmiştir. Olguların 75'i bakteriyel menenjit olarak değerlendirilmiş ve bunların 41'inde *S.pneumoniae* (%54.7), 17'sinde *N.meningitidis* (%22.7), ikisinde *S.aureus* (%2.7), ikisinde *Brucella* türleri (%2.7) izole edilmiş ve 13'ünde (%17.2) etken saptanamamıştır (10).

Erzurum Atatürk Üniversitesi'nde 1995 yılında yapılan başka bir çalışmada, son 10 yıl içerisinde 126 menenjit olgusunda *N.meningitidis* (%52.4) ve

S.pneumoniae (%28.5)'nin en sık izole edilen etkenler oldukları bildirilmiştir (11).

Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada ise, 1459 BOS örneğinin 84'ünde (%5.8) bakteriyel etken saptanmış olup, *Acinetobacter* türleri (%26.2), koagülaz negatif stafilkoklar (%20.2), *E.coli* (%14.3), *S.aureus* (%7.1), *Enterococcus* türleri (%7.1), değişik oranlarda izole edilmiştir (12).

Araştırmamızda, dört yıllık süre içerisinde 889 BOS örneğinden toplam 74 (%8.3) mikroorganizma izole edildiği belirlenmiştir. Olguların çoğunun yaş bilgisine ulaşamamıştır. *S.aureus* (%33.8) ve KNS (%14.9), en sık saptadığımız iki etken olmuştur. Bunları sırasıyla, *S.pneumoniae* (%8.1), *N.meningitidis* (%6.7), viridans streptokoklar (%5.4) izlemiştir. *S.pneumoniae*'nin özellikle 2003 yılında daha çok izole edildiği görülmektedir. Ayrıca, nonfermantatiflerin (*Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*) 2003 yılındaki artışları da, gelecekte gittikçe bir sorun haline gelebileceklerini düşündürmektedir. Zira, Hacettepe Üniversitesi'nde nozokomiyal etkenlere yönelik yapılan bir

çalışmada, *Acinetobacter* türleri en sık rastlanan etkenler arasında birinci sırayı almıştır (12). Enterik bakteriler toplam 10 örnekte (%13.5) (*E. coli*, *K.pneumoniae*, *S. marcescens*) izole edilmiştir (Tablo I). *N.meningitidis* ve *H.influenzae* izolasyon oranlarımızın, diğer merkezlere göre düşük olduğu gözlenmiştir. Örneklerin alınması veya laboratuvara ulaştırılmasında meydana gelen gecikmeler, yanlış negatif sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Ayrıca, çalışmamızda *Neisseria* ve *Haemophilus* cinsi bakterilerin az saptanmış olması, hassas bakterilerin olmalarından kaynaklanıyor olabilir. Nitekim, yapılan moleküler çalışma karşılaştırmalarında birçok kültür-negatif; PCR-pozitif olgu olması, bu savımızı desteklemektedir (13,14). Örneğin, 2002 yılında Hindistan'da yapılan bir çalışmada, BOS örneklerinde *H.influenzae*'nin tanımlanmasında PCR yöntemiyle, kültür karşılaştırılmıştır. Kültürde 14 *H.influenzae* izole edilirken, olguların 37'sinde PCR pozitifliği bulunmuştur (13). Bu verilerden anlaşılıyor ki, moleküler teknikler kullanıldığı takdirde *H.influenzae* oranları da artabilecektir.

H.influenzae'nin araştırmamızda düşük çıkmasının bir başka nedeni de, hastanemiz hasta populasyonundaki ocukların *H.influenzae* tip b aşısı ile aşılanma oranının yüksek olmasına bağlı olabilir.

Yine, hastanemiz hasta populasyonunun büyük çoğunluğunu oluşturan er-erbaşların *N.meningitidis* serogrup A-C'ye karşı rutin aşılanmış olmaları da, *N.meningitidis* oranının düşük çıkmasında rol oynamış olabilir. *H.influenzae*'da olduğu gibi, *N.meningitidis* için de moleküler tekniklerin pozitiflik oranının artması olasıdır. Nitekim, Abdel-Salam 27 BOS rneği üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada, kültür ve Gram boyama ile meningokoksik menenjitin sırasıyla %26 ve %30 oranlarında tanımlanabildiğini saptamıştır. Ancak, PCR yöntemi kullanıldığında, bu oranın %67.7'ye yükseldiğini bildirmiştir (15). Yine, Munoz-Almagro ve ark. %55.8 olarak saptadıkları kültürdeki duyarlılığın, PCR ile %93'lere yükseldiğini göstermişlerdir. PCR tekniğinin getirdiği diğer bir avantaj da, tedaviye başlanmış hastalarda dahi etkenin saptanabilmesidir (16). Ayrıca, spesifik primerlerin kullanılması durumunda, direkt olarak genogruplandırmanın da yapılabilmesi diğer bir avantajdır (17). Bu arada, *N.meningitidis* serogrup W135'e bağlı menenjit olgularının da görülmeye başlaması, gelecek açısından dikkate değer bir durumdur (18).

Akut bakteriyel menenjiter, günümüzde uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen morbidite ve mortalitesi halen yüksek olan infeksiyonlardır (19). Menenjit tedavisindeki başarı, anamnez, fizik muayene, dikkatli bir BOS incelemesi ve en olası etkeni ortaya koyacak klinik yaklaşıma bağlı olarak değişmektedir (20). Ampirik tedavi, etken olabilecek olan mikroorganizmaya göre planlanmalıdır (1-3). Togo'da yapılan bir çalışmada, *N.meningitidis* penisilin için %83.3, kloramfenikol için %91.7, sefotaksim için %100 oranında duyarlı bulunmuştur (21). Çalışmamızda ise, *N.meningitidis*, Tablo VI'da görülen tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. Ancak, bu duyarlılıkların, daha fazla sayıda bakteri üzerinde teyid edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Zira, bu antibiyotikler içerisinde, bu etkene karşı ampirik olarak kullanılanların sıklığı ve antibiyotik direnç durumlarının saptanması, klinisyenlere ampirik tedavi seçiminde yol gösterici olmaktadır. Özellikle bazı etkenler için daha büyük sayıların antibiyogram sonuçlarına gereksinim duyulmakla birlikte, sonuçlarımızın, ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiklerin seçiminde ve belirlenecek tedavi protokollerine uyma konusunda klinisyenlere yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

tabiki gerekmektedir.

Enterik bakterilerin oluşturduğu menenjit olgularında uygulanan tedavi, sefotaksim ve seftriaksondur. Alternatif tedavi ise, sefepim ve meropenemdir (1,22). Çalışmamızda, enterik bakterilere direnç, sefotaksim için %33-100, seftriakson için %0-50 arasında değişmektedir. Meropeneme direnç, *E.coli* ve *K.pneumoniae*'da grlmekzen, *S.marcescens* izolatlarının tamamının dirençli oldukları gözlenmiştir. Sefepime, *E.coli* %33 oranında dirençli iken, *S.marcescens*'in yine tamamı dirençli bulunmuştur (Tablo III). *Pseudomonas* türlerinin oluşturdukları menenjit olgularında önerilen antibiyotikler seftazidim+aminoglikozit'tir (1, 22). Çalışmamızda, seftazidime %100 direnç bulunurken, aminoglikozitlerden, amikasin, netilmisin ve tobramisine %67 oranında direnç saptanmıştır. *Pseudomonas* türleri için alternatif tedavi ise, sefepim veya meropenemdir (1,22). Çalışmamızda *Pseudomonas* suşları sefepime %100, meropeneme %67 oranında direnç gösterirken, *Acinetobacter* suşları için seftazidime %67, aminoglikozitlere (amikasin, netilmisin) %33 oranında direnç belirlenmiş, sefepim ve meropenem direncine rastlanmamıştır.

İkibin yılında yapılan bir çalışmada, *S.pneumoniae*'da duyarlılık oranı penisilin G'ye %76.6, sefotaksime %88, kloramfenikole %67.6 olarak saptanmıştır (21). İstanbul niversitesi'nin yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada, on yıllık dönemde yatarak tedavi gören 46 pnömokok menenjitli ocuk hasta, klinik, laboratuvar bulguları ve prognoz açısından değerlendirilmiş ve tüm pnömokok suşları, penisilin G'ye duyarlı olarak belirlenmiştir (23). Çalışmamızda da, pnömokok izolatları arasında penisilin G direnci saptanmamış olup, hala seçilecek antibiyotik olarak yerini koruduğu görülmektedir.

Mortalite ve morbiditesi yüksek seyretmekle birlikte, menenjitin tedavisinde uygun antibiyotik ile yüksek başarı oranına ulaşılabilmektedir. Hastanede menenjit olgularında izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi, ampirik tedavi yaklaşımında çok önemlidir. Bir bölgede menenjite neden olan mikroorganizmaların türleri,

sıklığı ve antibiyotik direnç durumlarının saptanması, klinisyenlere ampirik tedavi seçiminde yol gösterici olmaktadır. Özellikle bazı etkenler için daha büyük sayıların antibiyogram sonuçlarına gereksinim duyulmakla birlikte, sonuçlarımızın, ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiklerin seçiminde ve belirlenecek tedavi protokollerine uyma konusunda klinisyenlere yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Saez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. Lancet 2003; 361: 2139-2148.
2. Lu CH, Huang CR, Chang WN, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors. Clin Neurol and Neurosurg 2002; 104: 352-358.
3. Tang LM, Chen ST, Wu YR. Haemophilus influenzae meningitis in adults. Diagn Microbial Infect Dis 1998; 32: 27-32.
4. Youssef FG, El-Sakka H, Azab A, et al. Etiology, antimicrobial susceptibility profiles, and mortality associated with bacterial meningitis among children in Egypt. Ann Epidemiol 2004; 14: 44-48.
5. 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: 139-143.
6. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Diagnostic Microbiology 1992; 4: 21-38.
7. NCCLS: Antibiyotik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları; Onikinci Bilgi Eki. 2002, 29-75.
8. Chang CJ, Chang WN, Huang LT, et al. Bacterial meningitis in infants: the epidemiology, clinical features, and prognostic factors. Brain Dev 2004; 26: 168-175.
9. Uysal G, Güven A, Köse G, Yüksel G, Yüksel S, Oskovi H. Çocukluk ağında akut bakteriyel menenjiterde etiyolojik ajanlar, klinik tablo ve prognoz. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi 2001; 10: 93-98.
10. elik İ, zden M, Kılıçoğlu A, Demirdağ K, Kılıç SS. Yzyirmibir menenjit olgusunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. Klimik Dergisi 2003; 16: 11-14.
11. Kaya A, Taşyaran MA, Parlak M, şerafettin Y. Atatürk Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine son on yılda yatan akut bakteriyel menenjit olguları. Mikrobiyoloji Bülteni 1995; 29: 250-254.
12. Köseoğlu , Ahrabi SS, Haşelik G, Günalp A. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesinde nozokomial bakteriyel menenjit sıklığı. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2001; 31: 187-191.

13. Singhi CS, Mohankumar D, Singhi PD, Sapru S, Ganguly NK. Evaluation of polymerase chain reaction (PCR) for diagnosing Haemophilus influenzae b meningitis. *Ann Trop Paediatr* 2002; 22: 347-353.
14. Fohlman J, Blomberg J, Froman G, Engstrand L, Johansson A, Friman G. Microbial diagnosis with PCR will become clinically beneficial with a faster analysis. *Lakartidningen* 2004; 101: 1488-1492.
15. Abdel-Salam HA. Direct PCR assay for detection of Neisseria meningitis in human cerebrospinal fluid. *Folia Microbiol (Praha)* 1999; 44: 689-694.
16. Munoz-Almagro C, Palamoque A, Roca J, Gene A, Palacin E, Latorre C. Diagnosis of meningococcal disease by polymerase chain reaction. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 721-724.
17. Issa M, Molling P, Backman A, Unemo M, Sulaiman N, Olcen P. PCR of cerebrospinal fluid for diagnosis of bacterial meningitis during meningococcal epidemics; an example from Sudan. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 719-723.
18. Doganci L, Baysallar M, Saracli MA, Hascelik G, Pahsa A, Neisseria meningitidis W135, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 936-937.
19. Tünger Ö. Akut bakteriyel menenjitlerde antimikrobiyal tedavi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2001; 31: 303-311.
20. Kurt H. Akut bakteriyel menenjitler. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi (FLORA)* 1996; 1: 177-187.
21. Dagnra AY, Tigossou S, Prince-David M. Prevalence and antimicrobial susceptibility of bacterial meningitis. *Medicine et Maladies Infectieuses* 2000; 30: 291-294.
22. Ünal S, Uzun Ö. *İnfeksiyon Hastalıkları II*. Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002: 691-707.
23. Somer A, Yalçın I, Salman N, Öneş Ü, Güler N, Kaygusuz A. Çocuklarda pnömokok menenjit: 46 olgunun değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi (FLORA)* 1999; 4: 107-113.