

*Panel 6 sunuları*

**AKUT BAKTERİYEL MENENJİTTE GÜNCEL DURUM**

Yöneten: **Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU**

- Bakteri menenjitinin ve komplikasyonlarının patogenezi  
**Erdal İNCE**
- Bakteriyel menenjitlerde tanı ve tanıda sorunlar  
**Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU**
- Akut bakteriyel menenjitte tedavi ve komplikasyonların yönetimi  
**Ateş KARA**

## BAKTERİ MENENJİTİNİN VE KOMPLİKASYONLARININ PATOGENEZİ

Erdal İNCE

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA  
ince\_erdal@yahoo.com

### ÖZET

Çocuklarda bakteri menenjitisi halen mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir hastalıktır. Günümüzde yenidoğan döneminde mortalite % 15-20, yenidoğan döneminden sonra % 4-10'dur. Menenjit geçiren çocukların yaklaşık 1/3'ünde uzun dönemde hastanın yaşamını olumsuz olarak etkileyen nörolojik bozukluklar görülmektedir. Motor defekt, öğrenme zorlukları, sağırılık, epilepsi, davranış bozuklukları ve konuşma bozuklukları geç dönemde sık görülen komplikasyonlardır. Klinik ve nöropatolojik çalışmalar nörolojik komplikasyonların (serebral iskemisi, beyin ödemi, hidrosefali ve kafa içi basınç artışı, vb) mortalitenin başlıca nedeni olduğunu göstermiştir. Menenjit ve menenjitin komplikasyonlarının gelişiminin patogenezi tüm ayrıntıları ile bilinmemektedir. Bakteri menenjit gelişebilmesi için bakterinin subaraknoid aralığa girmesi gerekir. Bakteri subaraknoid aralığa hematogen yolla veya komşuluk yoluyla gelir. Hematogen yolla gelişen menenjitin ilk aşamasında bakteri gastrointestinal sistem veya nazofarenkse kolonize olur, daha sonra kana geçer (bakteriyemi) ve ardından kan beyin ve/veya kan BOS bariyerini aşarak subaraknoid aralığa geçer. Bakterinin subaraknoid aralığa koroid pleksus ve meninks kapillerlerinden geçtiği düşünülmektedir. BOS içinde konakçı savunma mekanizmaları patojenin eliminasyonu açısından yetersizdir. BOS içinde bakteri hızla çoğalır. Bakterinin hücre duvarı ürünleri ve salgıladığı bazı maddeler subaraknoid aralıkta inflamasyon yanıtının ortaya çıkmasına neden olur ve BOS içine nötrofil göçü başlar. Subaraknoid aralıkta eksuda birikimi, beyin damarlarında vaskülit ve tromboz, kan beyin bariyerinde değişim, beyin kan akımında değişim, beyin ödemi, kafa içi basınç artışı, BOS emiliminde bozulma ortaya çıkar. Bu değişikliklerin etkisi, bakteri ürünlerinin doğrudan etkisi, nötrofillerden subaraknoid aralıktaki bakteriyi eradike ederken ortaya çıkan ürünler ve inflamasyon yanıtı sırasında ortaya çıkan maddelerin etkisi ile kortikal nekroz, nöron hasarı ve nöron ölümü oluşur. Bakteri menenjitte erken ve geç dönemde görülen ciddi komplikasyonların nedeni nöron ölümü ile ilişkilidir. Nöron ölümündeki temel mekanizma doğrudan bakteri ile ilişkili değildir. Nöron ölümünden ve komplikasyonlardan sorumlu temel mekanizma bakteriyi eradike etmek için oluşan inflamasyon yanıtına bağlı olarak ortaya çıkan değişikliklerdir. Sitokinler, proteolitik enzimler ve oksidanlar bu hasarın oluşumuna aracılık eden temel kimyasal maddelerdir.

**Anahtar sözcükler:** bakteri menenjitisi, çocuk, komplikasyon, patogenez

### SUMMARY

#### The Pathogenesis of Bacterial Meningitis and Complications in Children

Bacterial meningitis is still a disease with a high morbidity and mortality in children. Today, the mortality rate in newborn period and after newborn period is 15-20 % and 4-10 %, respectively. In 1/3 of the patients who survived meningitis there would be neurological sequel adversely affecting the quality of life in long term. Motor defects, learning disabilities, deafness, seizures, behavioral and speech problems are common late complications. The clinical and neuropathological studies had shown that the neurologic complications (cerebral ischemia, cerebral edema, hydrocephalus and increased intracranial pressure) are the main causes of mortality. The details of the pathogenesis of meningitis and its complications are still elusive. For the bacterial meningitis to occur bacteria has to get in the subarachnoid space. Bacteria can enter the subarachnoid space hematogenously or with the dissemination of a localized infection. In the hematogenous way the bacteria will first get colonized in the gastrointestinal tract or nasopharynx and then will get into the bloodstream (bacteremia) and finally will travel through the blood/brain or blood/CSF barrier and enter the subarachnoid space. It is believed that a bacterium enters the subarachnoid space via choroid plexus and meningeal capillary vessels. The host defense mechanisms within the CSF are insufficient to eradicate the pathogens. The bacteria will proliferate rapidly in CSF. The bacterial products (cell wall proteins or secretions) will evoke the inflammatory response in the subarachnoid space and this will initiate the neutrophil migration into the CSF. There will be an exudate collection within the subarachnoid space, vasculitis and thrombosis of the brain vessels, changes in the blood/brain barrier, changes in the brain blood flow, cerebral edema, increased intracranial pressure and disturbances in the absorption of CSF. All these changes with the direct affect of the bacterial products, the chemokines formed during the eradication of the bacteria by the neutrophils in the subarachnoid space and the mediators secreted as a result of the inflammatory response will cause cortical necrosis, neuronal damage and neuronal death. Severe early and late complications following the bacterial meningitis are related to the neuronal death. The main mechanism causing neuronal death is not directly related to the bacteria. The main reason for the neuronal death and complications is the changes due to the inflammatory response to eradicate the bacteria. Cytokines, proteolytic enzymes and oxidants are the main mediators of this damage.

**Keywords:** bacterial meningitis, children, complications, pathogenesis

**Patojenler-etkenler:** Yenidoğan döneminde B grubu streptokoklar (*Streptococcus agalactiae*), Gram negatif enterik basiller (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) ve *Listeria monocytogenes* en sık rastlanan etkenlerdir ve bu etkenler 3 aya kadar görülmeye devam eder. Yenidoğan döneminden sonra bakteriyel menenjitlerdeki temel etkenler *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* tip b'dir. *H.influenzae* tip b aşılmasının yaygın olarak kullanıldığı ABD ve Avrupa ülkelerinde bu etkene bağlı menenjit görülme sıklığı belirgin olarak azalmıştır<sup>(21)</sup>. Ülkemizde yapılan çalışmalarda hastaların % 20-42'sinde *H.influenzae*, % 32-40'ında *S.pneumoniae* ve % 18-23'ünde *N.meningitidis* etken olarak saptanmıştır<sup>(5,93)</sup>.

## PATOLOJİ

Menenjitte ölen hastalarda ölüm sonrası yapılan patolojik incelemelerde temel olarak meningeal, serebral ve vasküler değişiklikler saptanmıştır. Beyin değişik kalınlıkta bir eksuda ile örtülüdür. Eksuda kafa içinde her yerde saptanmakla birlikte, venlerin etrafında, venöz sinüs bölgelerinde, beyin konveksitesi üzerinde, sulkus derinliklerinde, silvian fissür bölgesinde, bazal sisternler içinde, serebellum etrafında eksudanın yoğunlaştığı görülür. Eksuda spinal kord etrafına da yayılır. Özellikle yenidoğan bebeklerde ventrikül içinde eksuda yoğunlaşması oluşabilir (ventrikülit). Ventrikülit geliştiğinde ventrikül duvarında ve perivasküler alanda eksuda birikimi, ependim hücre tabakasının bütünlüğünde bozulma ve subependimal bölgede reaktif gliosis saptanır<sup>(21)</sup>.

Vasküler yapılarda en sık saptanan bulgu küçük arter ve venlerin duvarında subintimal bölgeye kadar uzanan iltihabi infiltrasyon (vaskülit), küçük kortikal venlerde tromboz ve ilgili kortikal alanlarda nekrozdur. Bir ya da birden fazla venöz sinüste tromboz ve nekrotizan arterit ise daha az saptanan bulgulardır.

Serebral dokuda vasküler tutulumla ilgili değişikliklerin dışında en sık görülen bulgu küçük damar trombozu olmadan kortikal bölgede nekroz gelişimidir. Eksudaya komşu kortikal bölgelerde reaktif gliosis saptanır. Bazı olgularda hidrosefali gelişir. Hidrosefali sıklıkla komüni-

kan tiptedir ve araknoid membranın yapışıklıklarla giden kalınlaşmasına bağlıdır. Daha az sıklıkta aqueductus Sylvius veya Luschka ve Magendie açıklıklarının reaktif gliosis ve fibrozisle tıkanmasına bağlı komünikan tipte olmayan (non-komünikan) hidrosefali de görülür<sup>(18)</sup>.

Bakteri menenjitinde sıklıkla subdural aralıkta bakteri içermeyen hücreden ve proteinden zengin sıvı birikimi görülür (subdural effüzyon), nadiren bu sıvı apse karakterindedir (subdural apse).

## BAKTERİ MENENJİTİ OLUŞUMUNUN PATOGENEZİ

Menenjit gelişimi için bakterinin subaraknoid aralığa girmesi gerekir. Bakterinin subaraknoid aralığa girişi çeşitli biçimlerde oluşabilir<sup>(14)</sup>. Toplum kaynaklı yenidoğan ve çocuk menenjitinde bakterinin subaraknoid aralığa ulaşmasındaki en sık mekanizma vücutta kolonize olan bakterinin kan dolaşımı yolu ile santral sinir sistemine (SSS) ulaşmasıdır. Bunun dışında SSS'ne komşu alanlardaki fokal infeksiyonlardaki bakterinin komşuluk yolu ile subaraknoid aralığa girişiyle de menenjit başlayabilir (akut ve kronik otitis media, sinüzit, mastoidit, orbital sellülit, kafa derisi infeksiyonları, derin boyun infeksiyonları, kafatası ve vertebral kemiklerinde osteomyelit, vb). Menenjit gelişiminde bir diğer yol ise doğumsal anomaliler (meningomiyelose, dermal sinüs, iç kulak anomalileri, kafa tabanı ensefaloseli) veya travmatizasyonu takiben kafatasını oluşturan anatomik yapıların bütünlüğünün bozulması sonucunda bakterinin subaraknoid aralığa giriştir. Yanık hastalarındaki ağır bakteriyel kolonizasyon bakteriyemi ve menenjit gelişimine neden olabilir<sup>(21)</sup>. Gizli bakteriyemisi olan bir yaşımdan küçük çocuklarda lomber ponksiyon (LP) işlemi sonrası menenjit gelişimi bildirilmiştir<sup>(22)</sup>. Bakteriyemik bir çocukta LP'nin doğrudan menenjite sebep olması tartışmalıdır, ayrıca varsa bile böyle bir durumun gelişme oranı çok düşüktür<sup>(20)</sup>. Bakterinin subaraknoid aralığa girişinden sonra gelişen olaylar etken hangi yolla gelirse gelsin aynıdır.

**Kolonizasyon:** Menenjit gelişiminin ilk

aşaması yeni bir bakterinin vücutta kolonize olmasındır. Yenidoğan döneminde annenin doğum kanalından alınan bakteri bebeğin gastrointestinal sisteminde, yenidoğan döneminden sonra ise solunum yolu ile alınan bakteriler nazofarenkste kolonize olurlar. Nazofarenks kolonizasyonu dinamik bir süreçtir. Nazofarenksin doğal bakterileri, geçici olarak nazofarenkse yerleşen bakteriler ve değişik patojen bakteri türleri arasında sürekli devam eden bir yarışma vardır. Bakteri türleri arasındaki bu etkileşimler sonucunda nazofarenks florası oluşur<sup>(9,66)</sup>. Nazofarenksin doğal florasına zaman zaman dışardan gelen bir patojen bakteri karışarak geçici olarak kolonizasyon oluşturur. Kolonizasyon sıklıkla hiçbir klinik duruma yol açmamasına rağmen bazen kolonize patojen bakteri kan dolaşımına geçer ve bakteriyemi oluşur. Menenjit oluşturan bakterilerin nazofarenks mukozasına yapışmasını ve burada kolonize olmasını sağlayan mekanizma hem bakteriyle hem de nazofarenks epitelinin yüzey özellikleri ile ilişkilidir. Örneğin; *N.meningitidis* bulaşmayı takiben nazofarenksi örten münin tabakası içine penetre olur ve üzerinde taşıdığı pili (tip IV protein) ile nazofarenksin silialı olmayan epitel hücrelerine epitel hücre yüzeyinde bulunan CD46 molekülünü (CD46 molekülü C3b, C4b'nin reseptörüdür) kullanarak yapışır. Bu molekülün bloke edilmesi bakterinin invazyonunu önlemektedir. Fakat bu yapışma için pili bulunmasının zorunlu olmadığı gösterilmiştir. Opa, Opc ve tip V proteini de yapışma işleminde görev almaktadır. Bakterinin ürettiği IgA-proteaz enzimi lokal üretilen ve bakterinin yapışmasını önleyici IgA'nın enzimatik parçalanmasına yol açarak bakterinin adezyonunu kolaylaştırır. Patojen özellikte olan meningokokların hepsi IgA-proteaz enzimini üretirler. Bakteri kapsülü yüksek elektrik yüküne sahip, hidrofilik bir moleküldür ve varlığı bakterinin epitel hücrelerine bağlanmasını engeller. Bakterinin nazofarenkse yapışması ve buradan dolaşıma geçişi sırasında bakterinin kapsül sentezini durdurduğu ve dolaşıma geçtiği andan sonra yeniden başlattığı bilinmektedir<sup>(78)</sup>. *S.pneumoniae* nöraminidaz enzimi salgılayarak münin tabakasını eritir, epitel hücre yüzeyinde bulunan N-asetil glukozamin reseptörlerini açığa çıkarır ve bakteri bu reseptöre kendi yüzeyinde bulunan PsaA (pneumococcal surface-associated proteins) molekülü ile bağlanır. Bu sırada IgA1 proteaz enzimi üreterek konakçı IgA'sını parçalar. Bunun ardından bakteri yüzeyinde bulunan ChoP (cell-wall phosphocholine) molekülü ile epitel hücre yüzeyinde bulunan PAFr (platelet activating factor reseptor) molekülüne bağlanır, bu bağlantı sonucunda bakteri hücre içine alınır<sup>(98)</sup>. *H.influenzae* tip b benzer şekilde yüzeyinde bulunan fimbriyalar ile nazofarenks epiteline yapışır ve aynı şekilde IgA proteaz üretir. Bakterinin nazofarenks epiteline yapışması lokal sekresyonlarda bulunan IgG ve sIgA gibi antikorlar tarafından engellenir. Menenjit oluşturan bakterilerin çoğu IgA-proteaz enzimi üretirler ve bu enzim sIgA'yı parçalayarak kolonizasyonu kolaylaştırır<sup>(75)</sup>. Gerek aşılama gerekse de daha önceki bakteri temasları veya hastalıklar sırasında oluşan IgG yapısındaki antikorlar bakterinin nazofarenkse kolonize olmasını azaltırlar<sup>(75,98)</sup>.

Nazofarenkse kolonize olan bakterinin menenjit oluşturabilmesi için nazofarenks epitelini aşarak kan dolaşımına girmesi gerekir. Epitel üzerinde kolonize olan *N.meningitidis* ve *S.pneumoniae* epitel hücrelerinin apikal yüzünden endositoz ile hücre içine alınır, transitoz ile hücre içinden geçer ve bazal yüzeyden ekzositoz ile hücreyi terk ederek kan dolaşımına girer<sup>(78,98)</sup>. *H.influenzae* tip b ise epitel hücrelerinin birbirine tutunmasını sağlayan yapıları ("tight junctions") değişikliğe uğratarak epitel bariyerini aşar ve kan dolaşımına geçer<sup>(89)</sup>. Nazofarenkste bakteri kolonizasyonu olduğu esnada geçirilmekte olan viral solunum yolu infeksiyonu nedeniyle mukoza bütünlüğündeki bozulmanın bakterinin kana geçişini kolaylaştırdığı düşünülmektedir.

**İntravasküler alanın invazyonu, dolaşıma geçiş ve dolaşımda kalma:** Bakteri mukoza bariyerini aşarak dolaşıma girer. Dolaşıma giren bakteri konakçı savunma sistemi tarafından karşılanır ve ortadan kaldırılmaya çalışılır. Bakteriye karşı oluşmuş IgG yapısındaki antikorlar yoksa bakteriyi zararsız hale getirme işlemi fagositoz ve kompleman sistemi ile başarılmaya

çalışılır. Spesifik IgG yapısındaki antikorlar olmadan klasik kompleman yolu bakterinin uzaklaştırılmasında etkili değildir. Bu durumda alternatif kompleman yolu aktifleşerek bakteriyi ortadan kaldırmaya çalışır.

Sıklıkla menenjit oluşturan bakterilerin (*S.pneumoniae*, *N.meningitidis* ve *H.influenzae* tip b, *E.coli*, *S.agalactiae*) hepsi de kapsüllüdür. Kapsül yapısı kompleman aktivasyonunu ve opsonofagositozu engeller<sup>(34,41)</sup>. Kapsül bakterinin fagositoza karşı dirençli olmasını sağlar. Ayrıca dolaşıma geçen pnömokok savunma sisteminde kendini kurtarmak ve dokulara daha hızlı tutunabilmek için kapsül yapısını kısmen değiştirmektedir. Bu durum faz değişimi (phase variation) olarak adlandırılmaktadır<sup>(98)</sup>. Eğer kana geçen bakteriye karşı önceden oluşmuş IgG yapısında antikor yoksa bakteriye karşı oluşan cevap çok güçlü değildir ve dolaşıma geçen bakteriyi eradike etmek her zaman başarısızdır. Bu durumda bakterinin meninks invazyonu yapma olasılığı artar.

Kompleman sisteminde defekt olmasının *S.pneumoniae* (orak hücre anemisi, splenektomi) ve *N.meningitidis* (membran atak kompleks eksikliği) menenjitlerine yatkınlık yarattığı bilinmektedir.

Dolaşıma giren bakteri vücudun savunma sistemleri tarafından uzaklaştırılmaz ise bakteri dolaşımda çoğalır, kan beyin bariyerini geçer ve subaraknoid aralığa ulaşır. Her bakteriyemi menenjitte sonuçlanmamaktadır. Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda bakteriyeminin yoğunluğu ve süresi ile menenjit oluşması arasında direkt bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Menenjitin ağır ve uzun süreli bakteriyemi sonunda geliştiği düşünülmektedir<sup>(58,85)</sup>.

**Kan beyin bariyerini geçiş ve meninks invazyonu:** Kan ve SSS arasında kan beyin bariyeri (KBB) ve kan-beyin omurilik sıvısı (BOS) bariyeri (koroid pleksus) olmak üzere iki bariyer vardır. Kan beyin bariyerini oluşturan kapiller damarlar vücudun diğer alanlarındaki kapiller damarlardan hem yapısal hem de fonksiyonel olarak farklıdır. Kan beyin bariyerini oluşturan kapiller endoteli arasındaki bağlantılar çok sıkıdır, kapillerin dış kısmında perisit denilen

bir bölge vardır ve astrosit hücrelerinin ayakları çıkıntıları damar etrafında bir kılıf oluşturacak şekilde damarı çevreler. Kan beyin bariyerindeki endotel hücrelerinin pinositoz oranı düşük ve elektriksel gradienti çok yüksektir. Bu özellikleri nedeniyle bu yapı sıvı, elektrolit, makromoleküller ve hücre geçişine karşı çok sıkı bir bariyer fonksiyonu görür. Koroid pleksus kapilleri ise çok geçirgen ve gözenekli bir yapıya sahiptir. Endotel hücresi ile epitel hücresi arasındaki aralık çok dardır. Epitel hücreleri arasındaki bağlantı noktaları daha geçirgendir.

Dolaşımda bulunan bakterinin meninks invazyon noktası tam olarak bilinmemektedir, ancak yapılan çalışmalarda bakterinin koroid pleksusu endoteli ve meninks kapiller endoteline yapışarak subaraknoid aralığa geçtiği düşünülmektedir<sup>(74,91)</sup>. *H.influenzae* menenjitlerinde bakterinin koroid pleksustan, *N.meningitidis* menenjitlerinde hem koroid pleksus hem de meninks kapillerinden ve *S.pneumoniae* menenjitlerinde ise bakterinin meninks kapillerini kullanarak subaraknoid aralığa girdiğine kanıtlar vardır<sup>(63,85,98)</sup>.

Dolaşımda bulunan her bakterinin meninks invazyonu yapmaması ve bazı bakterilerin menenjit oluşturma sıklığının diğer bakterilere göre belirgin derecede yüksek olması bu bakterilerin bahsedilen alandaki endotel hücrelerinin sahip olduğu bazı yüzey yapılarına tutunma yeteneği taşıyan özelliklere sahip olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Örneğin *N.meningitidis* endotel yüzeyinde bulunan ICAM1, CD46, ErbB2 reseptörlerine, *S.pneumoniae* ise PAF reseptörüne bağlanma özelliğine sahiptir. Bakteri endotel hücresine bağlandıktan sonra, endotel hücresi içinden geçerek (transitöz) subaraknoid aralığa girer<sup>(63)</sup>.

Hayvanlarda yapılmış deneysel menenjit modellerinde dolaşımdaki ve ventriküldeki monositlerin içerisinde bakteri tespit edilmiştir. Normal koşullarda monositlerin kandan BOS içine geçtiği bilinmektedir. Bu şekilde monositlerin dolaşımdaki bakteriyi kendi içine alarak subaraknoid aralığa taşıyabileceği de ileri sürülmüştür<sup>(17,91)</sup>. Bu geçiş biçimi intrasellüler patojenler için önemli olabilir, ancak bu geçiş biçimi insanlarda henüz doğrulanmamıştır.

**Subaraknoid aralıkta gelişen olaylar:** BOS'un antibakteriyel aktivitesi bakteriyi eradike etmek için yetersizdir. BOS içinde lökosit sayısı çok düşüktür, kompleman sistemi içinde yer alan moleküller yok denecek kadar azdır, ayrıca menenjit nedeniyle başlayan inflamasyon sürecinde de BOS kompleman miktarında belirgin bir artış olmamaktadır. Opsonik aktivite için gerekli olan IgG konsantrasyonu da düşüktür. Hem kompleman hem de immünglobulin konsantrasyonunun düşük olması nedeniyle BOS bakterinin rahatça çoğalabileceği bir ortamdır. Bakterinin BOS içine geçişi BOS içinde inflamasyonu başlatır. İnflamasyon, Gram pozitif bakterilerde hücre duvarında bulunan lipoteikoik asit ve peptidoglikan, Gram negatif bakterilerde ise hücre duvarında bulunan lipo-oligosakaritler tarafından tetiklenir. Bakteri ürünleri toll-like resöptör (TLR) yolu üzerinden TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve prostoglandinler gibi inflamasyon araçlarının salgılanmasına neden olur. İnflamasyonun tetiklenmesi BOS içine lökosit geçişini başlatır. Hayvan deneylerinde bakteri olmadan bu maddelerin direkt olarak BOS içine verilmesi menenjitte görülen yanıtı oluşturmaktadır. Bu sitokinler beraber verildiğinde sinerjik etki göstermektedir. Yapılan bir çok çalışmada bakteri ürünlerinin ve bazı inflamasyon araçlarının BOS konsantrasyonu ile hastalığın ağırlık derecesi ve sekel görülmesi arasında ilişki saptanmıştır. Hayvanlarda oluşturulan deneysel menenjitte TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  antogonistlerinin verilmesinin BOS'da inflamasyon yanıtını azalttığı gösterilmiştir<sup>(67,80)</sup>.

Bakteri BOS aralığına geçtikten sonra BOS içine lökosit göçü başlar ve BOS hücre sayısı giderek artar (pleositoz). BOS içine nötrofil göçü kompleman sisteminin ürünleri ve kemokin denen (meningial makrofaj hücreleri, epanidim hücreleri, koroid pleksus epitel hücreleri, glial hücreler ve BOS içine geçen lökositler tarafından salınan kemotaktik özelliği olan sitokinler) kemotaktik maddeler aracılığı ile olur. Dolaşımdaki lökositlerin kan beyin bariyerini geçebilmesi için endotel hücrelerinin ve lökositlerin adezyon molekülleri proinflamatuvar sitokinler tarafından aktive edilir. Lökosit göçünden sorumlu olduğu düşünülen kemotaktik faktörler

C5a, C3, Faktör B, makrofaj inflamasyon proteinleri (MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , MIP-2), IL-8, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), growth-related gene product- $\alpha$  ve bazı interlökin (IL-8, IL-16) molekülleridir. Bu kemotaktik faktörlerin inhibisyonu pleositozu azaltmaktadır ancak kemotaktik maddelerin konsantrasyonları ile pleositoz derecesi arasında her zaman direkt bir ilişki saptanamamıştır. Olasılıkla yukarıda söz edilen maddelerin dışında da kemotaksi üzerine etki eden ek faktörler vardır. BOS içine geçen lökositler bakterinin eradike edilmesi için çalışmaya başlarlar.

BOS içinde oluşan inflamasyon yanıtı sırasında ortaya çıkan inflamasyon araçları, bakterilerin salgıladığı veya bakteri ölümü sonrası serbestleşen bakteri ürünlerinin ortak etkileri sonucunda menenjitte görülen patolojik değişiklikler oluşur.

**Kan beyin bariyerinin değişimi:** Menenjitte kan beyin bariyerinin geçirgenliği artar. Bu değişim kandaki albuminin BOS sıvısına geçişine neden olacak derece fazladır. Kan beyin bariyerindeki bu değişim BOS'a immünglobulin, kompleman ürünleri ve lökosit geçişini kolaylaştırırken aynı zamanda sıvı geçişini de kolaylaştırır. Sıvı geçişinin kolaylaşması beyin ödeme ve kafa içi basınç artışına neden olan temel mekanizmalardan biridir.

Hayvan deneylerinde ventrikül içine *E.coli*, *H.influenzae* tip b ve pnömokok verilerek kan beyin bariyerinde oluşan değişiklikler incelenmiştir. Endotel hücrelerinde erken dönemde pinositik veziküller oluşmakta ve hücre arası bağlantılarda giderek artan ayrılmalar oluşmaktadır. Ana bozulma noktasının pia-araknoid postkapiller venül bölgelerinde olduğu görülmüştür. Bakteri kaynaklı maddeler BOS içine verilerek aynı değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin direkt bir etki olmadığı, inflamasyon araçlarının etkisi ile gerçekleştiği saptanmıştır. Sitokin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , MMP-9) düzeyleri ile kan beyin bariyerindeki bozulmanın şiddeti arasında bağlantı olduğu saptanmıştır. Nitrik oksitin kan beyin bariyerinin bozulmasında önemli rolü olduğu düşünülmektedir<sup>(10,12)</sup>.

**Kafa içi basınç artışı:** Menenjit sırasında kafa içi basınç artışı oluşur, ciddi basınç artışı durumunda ise herniasyon ve ölüm ortaya çıkabilir. Kafa içi basınç artışı beyin kan akımını azaltarak ve nöronal yapılar üzerine baskı oluşturarak nöronal hasar oluşumuna katkıda bulunur.

Kafa içi basıncının artışının ana nedeni serebral ödemdir. Serebral ödem vazojenik, sitotoksik ve interstisyel ödem gelişimi ile ilişkilidir. Bu üç mekanizmanın değişik oranda serebral ödem gelişimine katkısı vardır. Vazojenik ödem kan beyin bariyeri geçirgenliğindeki artış ile ilişkilidir. Sitotoksik ödem, bakteri ürünleri (endotoksin, peptidoglikan), inflamasyon araçları ve nötrofil ürünlerinin doğrudan hücre hasarı yapması ve hücrenin şişmesine bağlıdır. İnterstisyel ödem ise BOS emilim bozukluğu ve hidrosefali gelişimi ile ilişkilidir. Ayrıca menenjit gidişinde ortaya çıkabilen uygunsuz ADH salınımı vücut su içeriğini artırarak serebral ödem gelişimine katkıda bulunabilir<sup>(21)</sup>.

Hidrosefali kafa içi basınçta genel bir artış yaparak beyin dolaşımının bütünüyle azalmasına yol açar. Hidrosefali aynı zamanda BOS ile doğrudan bağlantılı olan beyin dokusu üstünde lokal basınç artışına yol açar. Bu lokal etki o bölgedeki venler/bazen de arterlerde daralma ve gerilmelere, bunun sonucunda da ilgili damar alanında iskemik hasarlanmaya yol açabilir.

**Beyin kan akımında değişim:** Menenjitli hastalarda yapılan beyin kan akımı çalışmalarında hastalık ilerlediğinde beyin kan akımında tüm beyni etkileyecek şekilde azalma olduğu ve hastaların çoğunda beyin kan akımındaki oto-regülasyonun kaybolmuş olduğu gösterilmiştir<sup>(56,70,91)</sup>. Beyin kan akımındaki oto-regülasyonun bozulması beyin perfüzyonunun sistemik kan basıncına bağımlı hale gelmesine neden olur. Endotelinin ve nitrik oksitin beyin kan akımı değişikliklerine aracılık ettiği düşünülmektedir<sup>(39,71)</sup>. Endotelin serebral arterler için potent bir vazokonstriktördür ve kan akımında azalmaya neden olur. Hayvan deneylerinde endotelin inhibitörünün verilmesinin beyin kan akımında düzelmeye neden olduğu ve nöron hasarını azalttığı gösterilmiştir<sup>(71)</sup>. Kan akımının oto-regülasyonunda bozulma serebral kan

akımının sistemik kan basıncı değişikliklerinden çok belirgin olarak etkilenmesine yol açar. Düşük sistemik kan basıncı beyin kan akımında normalde olduğundan daha fazla bir azalmaya yol açar.

Menenjit başladıktan sonra meningeal ve serebral orta ve küçük çaplı arter ve venlerin duvarında nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu oluşur. Hastaların % 50'sinde arter çaplarında en az % 50 daralma olduğu gösterilmiştir<sup>(70)</sup>. Bakteriye menenjit sırasında subaraknoid aralıkta seyreden ve beyni besleyen kan damarlarında vaskülit gelişir, bu durum damar çapında daralma veya tromboza sebep olarak bu damarların beslediği beyin bölgelerinde iskemi ve infarkt gelişmesine neden olur<sup>(13,64,65,91)</sup>. Subaraknoid aralıkta gelişen inflamasyon yanıtı sırasında nötrofillerden açığa çıkan proteolitik enzimler, nötrofillerden ve endotel hücrelerinden açığa çıkan araşidonik asit metabolitleri ve trombosit aktive edici faktör (PAF) koagülasyon sistemini tetikleyerek arteriyel ve venöz tromboz oluşumuna katkıda bulunur<sup>(21)</sup>.

Damar yapılarında oluşan değişim, otoregülasyon kaybı ve kafa içi basınç artışı beyin kan akımını bozar. Kan akımında bozulma nöronal hasar gelişiminden, menenjit komplikasyonlarından ve hastalık prognozundan sorumlu en önemli faktördür. Menenjitte görülen fokal komplikasyonların en önemli sorumlusu vaskülit<sup>(64)</sup>.

**Nöron ölümü:** Menenjitte akut dönemde ortaya çıkan komplikasyonların ve yaşayan hastalardaki kalıcı sekelin nedeni nöron ölümüdür. Nöron ölümü hem nekrotik hem de apoptotiktir. Menenjitte ortaya çıkan nöron ölümü tek bir nedene bağlı değildir. Bakterinin cinsi, kişisel faktörler, hastalık aşaması gibi bir çok faktör nöron ölümünün derecesini etkiler. Menenjitte ortaya çıkan nöron ölümünden sorumlu mekanizmalar;

**1. Bakteri yapısal ürünlerinin ve/veya salgılandıkları ürünlerin doğrudan etkileri.** Bakteri ürünlerinin inflamasyon sistemini uarması sonucunda gelişen olaylar nöron ölümünden sorumlu en önemli mekanizma olarak görülmektedir. Ancak inflamasyon sistemi-

nin uyarılmasından bağımsız olarak bakteri ürünlerinin doğrudan hasara neden olabilecekleri ile ilgili bazı kanıtlar vardır<sup>(64)</sup>. Bakteri ürünleri bu etkilerini damar endoteli, glial hücreler ve nöronlara etki yaparak oluştururlar. Lipopolisakkaritler endotel hücrelerinin bariyer fonksiyonunu bozar ve endotel hücre apoptozuna neden olur<sup>(6)</sup>. Endotel hücrelerinde doğrudan TNF- $\alpha$  sentezini, MMP-2 salınımını, adezyon molekül yapımını ve nitrik oksit sentezini artırıcı etkisi vardır<sup>(1,55)</sup>. Pnömolizin (pnömokoklar tarafından salınan ve hücre membranlarında delinmeye yol açan enzim) endotel ve ependim hücrelerinde hasar oluşturur<sup>(100)</sup>. Bakteri ürünlerinin endotel hücrelerine etkisi kan beyin bariyeri geçirgenliğini ve BOS emilişini bozmakta, vazojenik ve interstisyel ödem gelişimine katkıda bulunmaktadır<sup>(64)</sup>. Pnömokok lipoteikoik asiti, DNA'sı ve peptidoglikanı glial hücrelerden serbest oksijen radikal yapımına neden olmaktadır<sup>(35)</sup>.

2. **Lökosit invazyonunun sonuçları.** BOS'a geçen lökositler bakterileri eradike ederken SSS'ne zarar verecek serbest oksijen radikalleri, bazı proteolitik enzimler (matriks metalloproteinaz enzimleri) salgırlar. Bu ürünler menenjitte ortaya çıkan doku/nöron hasarının ana nedenlerinden birisidir<sup>(41,64)</sup>. Matriks metalloproteinaz enzimleri (MMP) çinko bağımlı enzimlerdir. Hücreler arası dokunun yapısını bozucu etkileri vardır. Bu etkileri ile menenjitte kan beyin bariyerinde geçirgenlik artışı, pleositoz artışı ve beyin ödemi kolaylaştırıcı etki gösterirler<sup>(49)</sup>. Hayvan deneylerinde MMP'nin inhibe edilmesi bu etkilerin azalmasına yol açmıştır<sup>(52,81)</sup>. Serbest oksijen radikalleri hem kendileri hem de nitrik oksit (NO) ile birleşerek oluşturdukları daha stabil bir molekül olan peroksinitrit aracılığı ile nöron ve glial hücrelerde membran lipidlerinin ve hücre DNA'sının oksidasyonuna, bunun sonucunda hücrede enerji tükenmesine ve hücrenin ölümüne neden olurlar. Serbest oksijen radikalleri aynı zamanda transkripsiyon faktörü (NF-kB) aracılığı ile inflamasyon araçlarının artmasına neden olur. Peroksinitrit mitokondri

membranını bozar ve sitoplazmaya sitokrom C kaçışına neden olur, sitokrom C kaspaz yolunu aktiveleştirerek hücre apoptozuna yol açar<sup>(33,40,50)</sup>.

3. **Reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri.** Serbest oksijen radikalleri (süperosit, hidrojen peroksit, hidroksi radikalleri) uyarılmış granülositlerden, makrofajlardan, glial hücrelerden endotel hücrelerinden ve bakterinin kendisi tarafından üretilip salınır<sup>(4)</sup>. Nitrik oksit lökositlerden, glial hücrelerden ve endotelden salınmaktadır. Nitrik oksit KBB bozulmasına, kafa içi basıncın artmasına ve BOS içine lökosit göçüne neden olur, anaerobik glikolizi indükler ve nöron hasarı oluşumuna aracılık eder<sup>(12,44,81,84)</sup>. Aynı zamanda kan akımındaki azalmayı önleyerek nöronları iskemik hasardan korur. Reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin etkileri bir üst paragrafta "Lökosit invazyonunun sonuçları" bölümünde anlatılmıştır.
4. **İskemi ve hipoksi.** Menenjitte nöronal hipoksi ve iskemi üç yolla gelişir; a. vaskülit, vazospazm, serebral arter ve venlerde tromboz, b. serebral dolaşımda oto-regülasyon kaybı, c. yaygın serebral ödem ve hidrosefali. Bu yolla gelişen nöron hasarı ile ilgili bilgiler yukarıda "Kafa içi basınç artışı" ve "Beyin kan akımında değişim" bölümünde anlatılmıştır.
5. **Eksitator aminoasitler.** Menenjit geçiren insan ve menenjit oluşturulan hayvanlarda hem BOS hem de beyin ara dokusunda eksitator aminoasit düzeylerinde artma bulunmuştur. Eksitator aminoasitler TNF- $\alpha$  etkisi ile glial hücrelerden ve lökositlerden salınmaktadır<sup>(88)</sup>. Eksitator aminoasitler nöronlarda kalsiyum geçirgenliğinde artışa, enerji tüketimine yol açarak nörotoksik etki gösterirler. Hayvan deneylerinde eksitator aminoasit antagonistlerinin kullanılmasının nöron koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir<sup>(51)</sup>. Ancak bazı hayvan modellerinde eksitator aminoasit antagonistlerinin nöron hasarına etkisinin olmadığı görülmüştür<sup>(43,83)</sup>.
6. **Kaspaz yolunun aktivasyonu ve apoptoz.** Menenjit sırasında artan TNF- $\alpha$ , reaktif oksijen metabolitleri, nitrik oksit, reaktif nitrojen



metabolitleri, lipopolisakkaritler kaspaz sistemi üzerinden apoptoz oluşumuna neden olurlar<sup>(3,34,42,53)</sup>.

7. **Kaspaz yolundan bağımsız hücre ölümü.** Hücre ölümünde bir diğer yol hücre nekrozudur. Hücre nekrozundaki temel yol iske-miyeye bağlı enerji yetersizliğidir<sup>(15,47)</sup>.

## BAKTERİ MENENJİTİNİN KOMPLİKASYONLARI

Bakteri menenjitinde ölüm ve sekel oranı çeşitli faktörlerden etkilenir. Yaş, tedaviye başlama zamanı, tedaviden sonra klinik iyi durum halinin sağlanma süresi, bakterinin cinsi, BOS'ta bakteri veya bakteri ürünlerinin ve bazı inflamasyon belirteçlerinin (TNF- $\alpha$ , IL-1, PG'ler) miktarı, BOS'un steril olma zamanı ve konakçının immün durumunu bozan bir hastalık bulunup bulunmamasına göre mortalite ve morbidite değişiklik gösterir<sup>(48,61)</sup>. Çocukluk yaş grubu bakteri menenjitinde ölüm oranı % 4-10'dur<sup>(14)</sup>. Yenidoğan döneminde hem mortalite hem de morbidite oranı yüksektir. Ölüm oranı yenidoğan döneminde % 15-20, büyük çocuklarda ise % 3-10'dur. B grubu streptokok, *E.coli* ve pnömokok menenjitinde ölüm ve morbidite *H.influenzae* ve *N.meningitidis* menenjitlerine göre daha yüksektir. Ölüm oranı pnömokok menenjitinde % 15-30, *H.influenzae* menenjitinde % 4-10 ve meningokok menenjitinde % 3.5-10'dur<sup>(2,7,21)</sup>. Pnömokok menenjitinde gelişmiş ülkelerde ortalama ölüm oranı % 10, yaşayanlarda sekel oranı % 30 iken gelişmekte olan ülkelerde ölüm % 40-50 arasında ve yaşayanlarda sekel % 60 oranındadır<sup>(2,25,45,60)</sup>. Erken dönemde uygulanan ve BOS'un hızlı sterilizasyonunu sağlayan etkin antibiyotik tedavisi ve gerekli destek tedavileri ile mortalite oranı geçmiş yıllara göre düşmesine rağmen sekel oranında aynı düzeyde azalma sağlanamamıştır<sup>(31)</sup>.

Klinik ve nöropatolojik çalışmalar nörolojik komplikasyonların (serebral iske-mi, beyin ödemi, hidrosefali ve kafa içi basınç artışı gibi) mortalitenin başlıca nedeni olduğunu göstermiştir. Beyindeki konakçı savunma mekanizmaları esas olarak patojenin eliminasyonu açısından yetersizdir. Patojenin kendisinden daha çok, patojene karşı gelişen inflamasyon yanıtı

nörolojik hasardan sorumludur. Sitokinler, kemokinler, proteolitik enzimler ve oksidanlar bu hasarın oluşumuna aracılık yapan kimyasal maddelerdir<sup>(21,92,97)</sup>.

## ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLARI

**Septik şok:** Septik şok en sık meningokok menenjitlerinde görülmekle birlikte pürülan menenjitli her olguda ortaya çıkabilir<sup>(31,45)</sup>. Sıklıkla hastanın ilk tanı aldığı anda ve hastalığın ilk günü içinde görülür. Septik şok tablosuna yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP), purpura fulminans, periferik gangrenler eşlik edebilir. Şok düzeltilemez ise hastanın ölümüne yol açabilir. Şok tablosu menenjit nedeniyle bozulan serebral kan akımının daha bozulmasına neden olarak iskemik hasarlanmayı artırabilir. Özellikle meningokokoksik menenjitte dolaşım bozukluğuna YDP eşlik eder. Ekstremitelerin distal kesimlerinden başlayarak proksimale doğru uzanan gangrenler gelişebilir. YDP ve dolaşım bozukluğu birlikteliğinde adrenal bez medulla bölgesinde nekroz ve kanama oluşabilir ve akut adrenal yetmezlik ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda ilk antibiyotik dozundan sonra dolaşım bozukluğu daha belirgin hale gelebilir, bu durum olasılıkla bakteri lizisinin hızlanması nedeniyle bakteri ürünlerinin ani yükselmesi ve inflamasyon yanıtının şiddetlenmesi ile ilişkilidir.

**Uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı:** Menenjitte hipotalamik hasara veya geçici hipotalamik disfonksiyona bağlı olarak kan osmolaritesinde belirgin bir değişim olmadan aşırı miktarda ADH hormon salınımı ortaya çıkabilir. Geçmiş yıllarda uygunsuz ADH salınımının sık bir komplikasyon olduğu düşünülmüştür ve menenjitte başlangıçta kısıtlı sıvı verilmesi uygulaması yapılmıştır. Son 10-15 yıl içinde yapılan çalışmalarda menenjit sırasında ADH seviyesindeki artışın klinik olarak kolay farkedilmeyen hipovolemiye sekonder bir yanıt olarak ortaya çıktığı, aslında uygunsuz değil uygun bir cevap olduğu anlaşılmıştır. Menenjit sırasında beyin kan akımında ortaya çıkan değişim beyin kanlanması sistemik perfüzyona çok daha bağımlı hale getirdiğinden gerçek anlamda uygunsuz ADH salınımı olmayan hasta-

larda kısıtlı miktarda sıvı verilmesi serebral iskemik hasarı artırabilir. Menenjitli hastalarda kan basıncını düşürmeyecek ve iyi bir dolaşımı sürdürecektir miktarda sıvı verilmelidir<sup>(19,54,57)</sup>.

**Lokalize birikimler, subdural effüzyon ve apse:** Subdural effüzyon menenjit sırasında subdural aralıkta protein ve hücreden zengin eksuda vafında sıvı toplamasıdır. Nadiren bu sıvının içeriği apse biçiminde olabilir. Subdural birikimlerin tam olarak nasıl geliştiği bilinmemektedir. Ancak menenjitin başlangıç aşamasında bu toplanmalar saptandığı için menenjit komplikasyonundan daha çok menenjitte eş zamanlı geliştiği düşünülmektedir. Subdural aralıkta seyreden çok sayıda ven vardır. Subdural effüzyonların bu aralıkta seyreden venlerin ve dura kapillerlerinin inflamasyonu sonucu albüminden zengin bir sıvının subdural aralıkta toplanması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir<sup>(21,86)</sup>. İki yaşından küçük bebeklerde daha sık görülür. Çocukluk yaş grubu menenjitlerinin % 30-50'sinde subdural effüzyon gelişir. Pnömonok ve *H.influenzae* menenjitinde meningokok menenjitine göre daha sık görülür<sup>(2,14,23,86)</sup>. Subdural apse görülme sıklığı % 2'dir<sup>(29)</sup>. Subdural effüzyonlar sıklıkla hiçbir belirti vermez ve hastalık gidişinde kendiliğinden kaybolurlar, kalıcı nörolojik defekt oluşturmazlar. Semptomatik olduklarında uzamış ateş, kusma, meninks irritasyon bulgularının devamı, pleositoz, hidrosefali olmadan baş çevresinde büyüme, kafa içi basınç artışı, konvülsiyon ve fokal nörolojik bulgu ortaya çıkmasına neden olurlar<sup>(79,95)</sup>. **İntraserebral apse:** Bakteri menenjitinin seyrek görülen bir komplikasyonudur. Beyin apsesi menenjitin çok nadir bir komplikasyonu olduğundan beyin apsесini menenjite bağlamadan önce menenjitin beyin apsесine bağlı gelişebileceği mutlaka düşünülmelidir ve beyin apsesi oluşumuna neden olacak altta yatan bir sebep araştırılmalıdır<sup>(21)</sup>. Menenjite ikincil beyin apsesi daha çok yenidoğan döneminde görülmektedir. Yenidoğan döneminde *Citrobacter diversus*, *Enterobacter sakazakii* ve *Proteus* menenjitlerinde beyin apsesi gelişme riski daha yüksek bildirilmiştir<sup>(37,38)</sup>. **Ventrikülit:** Ventrikül içinde apse gelişimi ve ventrikül duvarında

yoğun iltihabi infiltrasyon bulunmasıdır. Özellikle yenidoğan dönemi menenjitlerinde ve şanti olan hastalarda gelişen menenjitlerde görülen bir komplikasyondur. Prognozun kötü ve nörolojik sekel oranının yüksek olduğunu gösterir. Uzun süren ateş, tekrarlayan konvülsiyon, kafa içi basınç artışı bulgularına neden olur<sup>(11)</sup>.

**Hidrosefali:** Hem komünikan hem de non-komünikan tipte olabilir<sup>(79)</sup>. Komünikan hidrosefali meningial inflamasyon, meninkslerde kalınlaşma ve BOS yoğunluğunun artışı sonucunda BOS emiliminde ortaya çıkan azalmaya bağlıdır. Non-komünikan hidrosefali ise BOS'nun subaraknoid aralığa akış yolunda meydana gelen yapışıklara bağlıdır. Hidrosefali çoğunlukla komünikan tiptedir. Sıklık % 1-17 olarak bildirilmiştir<sup>(2,13,21)</sup>.

**KİBAS ve herniasyon:** Beyin ödemi, fokal toplanmalar, hidrosefaliye bağlıdır.

**Konvülsiyon:** Hastaların üçte birinde konvülsiyon görülür. Nöbetler tanıdan önce, tanı anında veya tedaviye başladıktan sonra ortaya çıkabilirler. Parsiyel veya jeneralize tipte olabilirler<sup>(14,21,26)</sup>. Genellikle hastalık başlangıcında ortaya çıkan ve jeneralize olan nöbetler prognostik açıdan kötü değildir. Tanı konduktan ilk 4 gün sonra ve hastalığın geç döneminde ortaya çıkan nöbetler, fokal nöbetler ve tedavi ile kontrolü güç olan nöbetler kötü prognoz göstergesi ve kalıcı nörolojik hasar olasılığının yüksek olduğunun habercisidirler<sup>(2,31,44)</sup>. Subaraknoid aralıktaki inflamatuvar sürecin oluşturduğu kortikal etkilenme, fokal nörolojik hasarlanma (iskemi ve infarkt), intrakranial süpüratif komplikasyonlar (beyin apsesi, subdural effüzyon/apse, epidural apse, ventrikülit), sinüs trombozu, elektrolit dengesizlikleri (hiponatremi, uygunsuz ADH salınımı, hipokalsemi) nöbet ortaya çıkmasına neden olan mekanizmalardır<sup>(72)</sup>.

**Serebrovasküler olay (arter ve ven enfarktüsü, sinüs trombozu):** Sıklıkla hastalık başlangıcında daha seyrek olarak hastalık gidişinde arter veya ven veya her iki sistemde bir-

den trombus gelişebilir. Subaraknoid aralıktaki inflamasyonun damarları etkilemesi vaskülit-trombus gelişimi ile ilişkilidir. Beyin sirkülasyonunun her hangi bir yerinde gelişebilir. Tek veya birden fazla alanda olabilir. Bilinç bozukluğu, fokal nörolojik bulgu, fokal veya jeneralize konvülsiyon şeklinde bulgu verir. Hidrosefali eşlik etmesi sıktır. Serebrovasküler olay gelişen hastalarda mortalite ve morbidite daha yüksektir. Sıklık % 8-27 olarak bildirilmiştir<sup>(13,87)</sup>.

**Fokal nörolojik bulgu ve kafa çifti paralizisi:** Hemiparezi, kuadriparezi, fasial paralizisi, görme alanı defektleri ve ataksi gibi fokal nörolojik bulgular hastalığın erken ve geç döneminde ortaya çıkabilir. Fokal nörolojik bulgu hastaların % 10-30'unda görülmektedir<sup>(21)</sup>. Hastalık gidişinde fokal nörolojik bozukluk gelişen hastalar kalıcı nörolojik defekt, motor-mental gerileme, epilepsi, vb. açısından riskli olan hastalardır<sup>(31,82)</sup>. Fokal nörolojik bulgular kortikal nekroz, vaskülit, arter trombozu veya ven trombozu, lokalize birikimler ile ilgilidir<sup>(21,79)</sup>. Meningial inflamasyon sürecinin subaraknoid aralıkta seyreden sinirleri etkilemesi sonucu II, III, VI, VII ve VIII sinir hasarlanması oluşabilir. Hastalığın erken döneminde görülen fokal nörolojik bozuklukları hastalık gidişinde düzelebilir veya hastaların yaklaşık % 5'inde kalıcı hale gelir<sup>(72)</sup>.

**İşitme kaybı:** İşitme kaybının sıklığı menenjit etkenine göre değişmektedir. Pnömonok menenjitinde % 30, *H. influenzae* menenjitinde % 5-20 ve meningokok menenjitinde % 10'dur<sup>(14,73)</sup>. Erkek cinsiyet, BOS glukozunun düşüklük derecesi, KİBAS varlığı, konvülsiyon ve ek nörolojik bozukluk varlığı, anormal bilgisayarlı tomografi bulgularının olması işitme kaybı için riskli durumlar olarak tanımlanmıştır<sup>(2,96,99)</sup>. İşitme kaybı nörosensoryal tiptedir, tek veya iki taraflı olarak ortaya çıkar. Sıklıkla hasta tanı alındığında gelişmiş olur. İşitme kayıplarının bir kısmının geçici olduğu ve ilk günler geçtikten sonra düzelebildiği gösterilmiştir<sup>(76,77)</sup>. Kalıcı işitme kaybının % 2.4-29 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir<sup>(31,32,93)</sup>. İşitme kaybı korti organının veya doğrudan işitme sinirinin inflamasyon etkisi ile zarar görmesine bağlıdır<sup>(16,28,76,94)</sup>. İnsan

ve hayvanlarda yapılan araştırmalarda bakteri, bakteri toksinleri ve inflamasyon hücreleri aquaeductus cochlearis ve iç kulakta görülmüştür<sup>(8,59,90)</sup>. Subaraknoid aralıkla kohlea bağlantısını sağlayan aquaeductus cochlearis (skala timpani ve beyin omurilik sıvısı arasında bağlantı sağlayan kanal) bakteri, bakteri toksinleri veya inflamatuvar hücrelerin iç kulağa ulaşmasını sağlayan yol olarak düşünülmektedir<sup>(16,62)</sup>. Bu kanalın açık olma olasılığı bebeklerde daha yüksektir. Bebeklerde işitme kaybının daha fazla görülmesi bu şekilde açıklanabilir<sup>(69)</sup>. Beyin sapındaki ve kortikal alanda işitme ile ilgili anatomik yapıların hasar görmesinin de sağırlığa neden olabileceği ileri sürülmüştür<sup>(30,46,68)</sup>. İşitme kaybı menenjitin sık görülen bir komplikasyonu olduğu için kooperasyonu olmayan küçük çocuklara taburcu edilmeden önce veya taburculuktan hemen sonraki günlerde işitme testi yapılmalıdır. Eğer ilk inceleme sonuçları anormal ise tekrar test edilmelidir. Büyük çocuklarda ise işitme yakınması olan hastalarda işitme testi yapılmalıdır.

**Körlük:** Körlük ve optik atrofi nadiren görülen komplikasyonlardır. Meningokoksemi sırasında gelişen endoftalmit de körlüğe neden olabilir. Optik sinir etrafında gelişen araknoidit veya oksipital lop infarktı körlüğe veya optik atrofiye yol açabilir<sup>(21)</sup>.

**Artrit:** Hastalığın erken ve geç döneminde gelişebilir. Erken dönem artritleri bakterinin eklem yerleşmesi sonucu septik artrit gelişimi ile ilişkilidir. Geç dönem artritleri (sıklıkla 4. günden sonra) immün kompleks aracılığı ile oluşan steril artritlerdir<sup>(31)</sup>. Özellikle meningokok menenjitinden sonra immün kompleks aracılığı ile perikardit ve plörezi görülebilmektedir<sup>(24)</sup>.

## GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYONLARI

**Zeka geriliği, dil gelişim bozukluğu ve dil gelişiminde gecikme, işitme kaybı, görme kaybı, davranış problemleri, okul başarısında düşüklük, epilepsi, fokal nörolojik defekt, motor gelişme geriliği, ataksi:** Menenjit sırasında vasküler ve/veya inflamatuvar süreçte ortaya çıkan lokal ve/veya genel nöron hasarlanma-

sı sonucunda uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonlardır. Menenjit geçiren çocukların yaklaşık 1/4 -1/3'ünde uzun dönemde hastanın yaşamını olumsuz yönde etkileyen ciddi nörolojik bozukluklar saptanmaktadır<sup>(14,27,36)</sup>. Hastaların yaklaşık % 8-10'unda belirgin zeka düşüklüğü (IQ<70), epilepsi, hidrosefali, ağır işitme kaybı, körlük, spastik tonus gibi ağır sekeller oluşmaktadır<sup>(27)</sup>. Bakteri menenjitini geçiren çocuklarda epilepsi görülme sıklığı % 4.2-7 olarak bildirilmiştir<sup>(7,72)</sup>. Sekel oranı pnömokok menenjitinde daha yüksektir. Başlangıçta sekelesiz gibi görünen küçük bebeklerin uzun dönemli takiplerinde yaklaşık 1/4'ünde okul başarılarında düşüklük veya davranış bozuklukları görülmüştür. Başlangıçta koma olması, 4 günden daha uzun devam eden nöbetlerin bulunması, fokal nöbet olması, nöbet kontrolünün zor olması ve fokal nörolojik bulgu bulunması uzun dönem sekel gelişimi açısından hastanın riskli olduğunu gösteren klinik bulgulardır<sup>(72,73)</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Angstwurm K, Freyer D, Dirnagl U et al: Tumour necrosis factor alpha induces only minor inflammatory changes in the central nervous system, but augments experimental meningitis, *Neuroscience* 1998;86(2):627-34.
2. Arditi M, Mason EO Jr, Bradley JS et al: Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use, *Pediatrics* 1998;102(5):1087-97.
3. Atlante A, Calissano P, Bobba A, Azzariti A, Marra E, Passarella S: Cytochrome C is released from mitochondria in a reactive oxygen species (ROS)-dependent fashion and can operate as a ROS scavenger and as a respiratory substrate in cerebellar neurons undergoing excitotoxic death, *J Biol Chem* 2000;275(47):37159-66.
4. Auer M, Pfister LA, Leppert D, Täuber MG, Leib SL: Effects of clinically used antioxidants in experimental pneumococcal meningitis, *J Infect Dis* 2000;182(1):347-50.
5. Bakır M: Dr. Mustafa Bakır'ın yürüttüğü halen devam eden çalışmanın ön sonuçları, Marmara Üniv. Tıp Fak, İstanbul.
6. Bannerman DD, Goldblum SE: Direct effects of endotoxin on the endothelium: barrier function and injury, *Lab Invest* 1999;79(10):1181-99.
7. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL: Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis, *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(5):389-94.
8. Bhatt SM, Lauretano A, Cabellos C et al : Progression of hearing loss in experimental pneumococcal meningitis: correlation with cerebrospinal fluid cytochemistry, *J Infect Dis* 1993;167(3):675-83.
9. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW: Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease, *Lancet Infect Dis* 2004;4(3):144-54.
10. Boje KM: Inhibition of nitric oxide synthase attenuates blood-brain barrier disruption during experimental meningitis, *Brain Res* 1996;720(1-2):75-83.
11. Bortolussi R, Krishnan C, Armstrong D, Tovchayathamrong P: Prognosis for survival in neonatal meningitis: clinical and pathologic review of 52 cases, *Can Med Assoc J* 1978;118(2):165-8.
12. Buster BL, Weintrob AC, Townsend GC, Scheld WM: Potential role of nitric oxide in the pathophysiology of experimental bacterial meningitis in rats, *Infect Immun* 1995;63(10):3835-9.
13. Chang CJ, Chang WN, Huang LT et al: Cerebral infarction in perinatal and childhood bacterial meningitis, *QJM* 2003;96(10):755-62.
14. Chávez-Bueno S, McCracken GH Jr: Bacterial meningitis in children, *Pediatr Clin North Am* 2005;52(3):795-810.
15. Denecker G, Vercammen D, Declercq W, Vandebaele P: Apoptotic and necrotic cell death induced by death domain receptors, *Cell Mol Life Sci* 2001;58(3):356-70.
16. Dodge PR, Davis H, Feigin RD et al: Prospective evaluation of hearing impairment as a sequela of acute bacterial meningitis, *N Engl J Med* 1984;311(14):869-74.
17. Drevets DA, Leenen PJ: Leukocyte-facilitated entry of intracellular pathogens into the central nervous system, *Microbes Infect* 2000;2(13):1609-18.
18. Dubey AK, Rao KL: Pathology of post meningitic hydrocephalus, *Indian J Pediatr* 1997;64(Suppl 6):30-3.
19. Duke T, Mokela D, Frank D et al: Management of meningitis in children with oral fluid restriction or intravenous fluid at maintenance volumes: a randomised trial, *Ann Trop Paediatr* 2002;22(2):145-57.
20. Eng RH, Seligman SJ: Lumbar puncture-induced meningitis, *JAMA* 1981;245(14):1456-9.
21. Feigin RD, Pearlman E: Bacterial meningitis be-

- yond the neonatal period, "Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SD (eds): Textbook Pediatric Infectious diseases, 5th ed." kitabında s.443-74, Saunders, Philadelphia (2004).
22. Fischer GW, Brenz RW, Alden ER, Beckwith JB: Lumbar punctures and meningitis, *Am J Dis Child* 1975;129(5):590-2.
  23. Friedland IR, Paris MM, Rinderknecht S, McCracken GH Jr: Cranial computed tomographic scans have little impact on management of bacterial meningitis, *Am J Dis Child* 1992;146(12):1484-7.
  24. Goedvolk CA, von Rosenstiel IA, Bos AP: Immune complex associated complications in the subacute phase of meningococcal disease: incidence and literature review, *Arch Dis Child* 2003;88(10):927-30.
  25. Goetghebuer T, West TE, Wermenbol V et al: Outcome of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in children in The Gambia, *Trop Med Int Health* 2000;5(3):207-13.
  26. Green SM, Rothrock SG, Clem KJ, Zurcher RF, Mellick L: Can seizures be the sole manifestation of meningitis in febrile children? *Pediatrics* 1993;92(4):527-34.
  27. Grimwood K, Anderson VA, Bond L et al: Adverse outcomes of bacterial meningitis in school-age survivors, *Pediatrics* 1995;95(5):646-56.
  28. Guiscafré H, Benitez-Díaz L, Martínez MC, Muñoz O: Reversible hearing loss after meningitis. Prospective assessment using auditory evoked responses, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;93(3 Pt 1):229-32.
  29. Jacobson PL, Farmer TW: Subdural empyema complicating meningitis in infants: improved prognosis, *Neurology* 1981;31(2):190-3.
  30. Jiang ZD, Liu XY, Wu YY, Zheng MS, Liu HC: Long-term impairments of brain and auditory functions of children recovered from purulent meningitis, *Dev Med Child Neurol* 1990;32(6):473-80.
  31. Kaplan SL: Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis, *Infect Dis Clin North Am* 1999;13(3):579-94.
  32. Kaplan SL, Catlin FI, Weaver T, Feigin RD: Onset of hearing loss in children with bacterial meningitis, *Pediatrics* 1984;73(5):575-8.
  33. Kastenbauer S, Koedel U, Pfister HW: Role of peroxynitrite as a mediator of pathophysiological alterations in experimental pneumococcal meningitis, *J Infect Dis* 1999;180(4):1164-70.
  34. Kim KS: Pathogenesis of bacterial meningitis: from bacteraemia to neuronal injury, *Nat Rev Neurosci* 2003;4(5):376-85.
  35. Kim YS, Täuber MG: Neurotoxicity of glia activated by gram-positive bacterial products depends on nitric oxide production, *Infect Immun* 1996;64(8):3148-53.
  36. Kirimi E, Tuncer O, Arslan S et al: Prognostic factors in children with purulent meningitis in Turkey, *Acta Med Okayama* 2003;57(1):39-44.
  37. Kline MW: Pathogenesis of brain abscess caused by *Citrobacter diversus* or *Enterobacter sakazakii*, *Pediatr Infect Dis J* 1988;7(12):891-2.
  38. Kline MW, Kaplan SL: *Citrobacter diversus* and neonatal brain abscess, *Pediatr Neurol* 1987;3(3):178-80.
  39. Koedel U, Bernatowicz A, Paul R, Frei K, Fontana A, Pfister HW: Experimental pneumococcal meningitis: cerebrovascular alterations, brain edema, and meningeal inflammation are linked to the production of nitric oxide, *Ann Neurol* 1995;37(3):313-23.
  40. Koedel U, Pfister HW: Oxidative stress in bacterial meningitis, *Brain Pathol* 1999;9(1):57-67.
  41. Koedel U, Scheld WM, Pfister HW: Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis, *Lancet Infect Dis* 2002;2(12):721-36.
  42. Koedel U, Winkler F, Angele B, Fontana A, Pfister HW: Meningitis-associated central nervous system complications are mediated by the activation of poly (ADP-ribose) polymerase, *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22(1):39-49.
  43. Kolarova A, Ringer R, Täuber MG, Leib SL: Blockade of NMDA receptor subtype NR2B prevents seizures but not apoptosis of dentate gyrus neurons in bacterial meningitis in infant rats, *BMC Neurosci* 2003;4:21.
  44. Kornelisse RF, Hoekman K, Visser JJ et al: The role of nitric oxide in bacterial meningitis in children, *J Infect Dis* 1996;174(1):120-6.
  45. Kornelisse RF, Westerbeek CM, Spoor AB et al: Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome, *Clin Infect Dis* 1995;21(6):1390-7.
  46. Kotagal S, Rosenberg C, Rudd D, Dunkle LM, Horenstein S: Auditory evoked potentials in bacterial meningitis, *Arch Neurol* 1981;38(1):693-5.
  47. Lankiewicz S, Marc Luetjens C, Truc Bui N et al: Activation of calpain I converts excitotoxic neuron death into a caspase-independent cell death, *J Biol Chem* 2000;275(22):17064-71.
  48. Lebel MH, McCracken GH Jr: Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children, *Pediatrics* 1989;83(2):161-7.

49. Leib SL, Clements JM, Lindberg RL et al: Inhibition of matrix metalloproteinases and tumour necrosis factor alpha converting enzyme as adjuvant therapy in pneumococcal meningitis, *Brain* 2001;124(Pt 9):1734-42.
50. Leib SL, Kim YS, Chow LL, Sheldon RA, Täuber MG: Reactive oxygen intermediates contribute to necrotic and apoptotic neuronal injury in an infant rat model of bacterial meningitis due to group B streptococci, *J Clin Invest* 1996;98(11):2632-9.
51. Leib SL, Kim YS, Ferriero DM, Täuber MG: Neuroprotective effect of excitatory amino acid antagonist kynurenic acid in experimental bacterial meningitis, *J Infect Dis* 1996;173(1):166-71.
52. Leib SL, Leppert D, Clements J, Täuber MG: Matrix metalloproteinases contribute to brain damage in experimental pneumococcal meningitis, *Infect Immun* 2000;68(2):615-20.
53. Liu B, Wang K, Gao HM, Mandavilli B, Wang JY, Hong JS: Molecular consequences of activated microglia in the brain: overactivation induces apoptosis, *J Neurochem* 2001;77(1):182-9.
54. Maconochie I, Baumer H, Stewart ME: Fluid therapy for acute bacterial meningitis, *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23(1):CD004786.
55. Michel U, Zobotke R, Mäder M, Nau R: Regulation of matrix metalloproteinase expression in endothelial cells by heat-inactivated *Streptococcus pneumoniae*, *Infect Immun* 2001;69(3):1914-6.
56. Moller K, Hogh P, Larsen FS et al: Regional cerebral blood flow during hyperventilation in patients with acute bacterial meningitis, *Clin Physiol* 2000;20(5):399-410.
57. Moller K, Larsen FS, Bie P, Skinhoj P: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and fluid restriction in meningitis-how strong is the evidence ? *Scand J Infect Dis* 2001; 33(1):13-26.
58. Moxon ER, Ostrow PT: *Haemophilus influenzae* meningitis in infant rats: role of bacteremia in pathogenesis of age-dependent inflammatory responses in cerebrospinal fluid, *J Infect Dis* 1977;135(2):303-7.
59. Moxon ER, Smith AL, Averill DR, Smith DH: *Haemophilus influenzae* meningitis in infant rats after intranasal inoculation, *J Infect Dis* 1974;129(2):154-62.
60. Muhe L, Klugman KP: Pneumococcal and *Haemophilus influenzae* meningitis in a children's hospital in Ethiopia: serotypes and susceptibility patterns, *Trop Med Int Health* 1999;4(6):421-7.
61. Mustafa MM, Ramilo O, Sáez-Llorens X, Olsen KD, Magness RR, McCracken GH Jr: Cerebrospinal fluid prostaglandins, interleukin 1 beta, and tumor necrosis factor in bacterial meningitis. Clinical and laboratory correlations in placebo-treated and dexamethasone-treated patients, *Am J Dis Child* 1990;144(8):883-7.
62. Nadol JB Jr: Hearing loss as a sequela of meningitis, *Laryngoscope* 1978;88(5):739-55.
63. Nassif X, Bourdoulous S, Eugène E, Couraud PO: How do extracellular pathogens cross the blood-brain barrier? *Trends Microbiol* 2002;10(5):227-32.
64. Nau R, Brück W: Neuronal injury in bacterial meningitis: mechanisms and implications for therapy, *Trends Neurosci* 2002;25(1):38-45.
65. Nau R, Soto A, Brück W: Apoptosis of neurons in the dentate gyrus in humans suffering from bacterial meningitis, *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58(3):265-74.
66. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM et al : Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team, *N Engl J Med* 2000;342(10):681-9.
67. Ostergaard C, Yieng-Kow RV, Benfield T, Fridmodt-Moller N, Espersen F, Lundgren JD: Inhibition of leukocyte entry into the brain by the selectin blocker fucoidin decreases interleukin-1 (IL-1) levels but increases IL-8 levels in cerebrospinal fluid during experimental pneumococcal meningitis in rabbits, *Infect Immun* 2000;68(6):3153-7.
68. Ozdamar O, Kraus N, Stein L: Auditory brainstem responses in infants recovering from bacterial meningitis. Audiologic evaluation, *Arch Otolaryngol* 1983;109(1):13-8.
69. Palva T: Cochlear aqueduct in infants, *Acta Otolaryngol* 1970;70(2):83-94.
70. Pfister HW, Borasio GD, Dirnagl U, Bauer M, Einhüpl KM: Cerebrovascular complications of bacterial meningitis in adults, *Neurology* 1992;42(8):1497-504.
71. Pfister LA, Tureen JH, Shaw S et al: Endothelin inhibition improves cerebral blood flow and is neuroprotective in pneumococcal meningitis, *Ann Neurol* 2000;47(3):329-35.
72. Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, Feigin RD: Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children, *N Engl J Med* 1990;323(24):1651-7.
73. Prober CG: Central nervous system infections, "Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed," kitabinda s.2512-24, Saunders, Philadelphia (2007).
74. Quagliariello V, Scheld WM: Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress, *N*

- Engl J Med 1992;327(12):864-72.
75. Reinholdt J, Kilian M: Comparative analysis of immunoglobulin A1 protease activity among bacteria representing different genera, species, and strains, *Infect Immun* 1997;65(11):4452-9.
  76. Richardson MP, Reid A, Tarlow MJ, Rudd PT: Hearing loss during bacterial meningitis, *Arch Dis Child* 1997;76(2):134-8.
  77. Roeser RJ, Campbell JC, Daly DD: Recovery of auditory function following meningitic deafness, *J Speech Hear Disord* 1975;40(3):405-11.
  78. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM: Meningococcal disease, *N Engl J Med* 2001;344(18):1378-88.
  79. Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr: Bacterial meningitis in children, *Lancet* 2003;361(9375):2139-48.
  80. Saukkonen K, Sande S, Cioffe C et al: The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis, *J Exp Med* 1990;171(2):439-48.
  81. Scheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister HW: Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury, *J Infect Dis* 2002;186(Suppl 2):S225-33.
  82. Sell SH: Long term sequelae of bacterial meningitis in children, *Pediatr Infect Dis* 1983;2(2):90-3.
  83. Sellner J, Ringer R, Baumann P, Perey MJ, Schmitt B, Leib SL: Effect of the NMDA-receptor antagonist dextromethorphan in infant rat pneumococcal meningitis, *Curr Drug Metab* 2008;9(1):83-8.
  84. Shenep JL, Tuomanen E: Perspective: targeting nitric oxide in the adjuvant therapy of sepsis and meningitis, *J Infect Dis* 1998;177(3):766-9.
  85. Smith AL: Pathogenesis of Haemophilus influenzae meningitis, *Pediatr Infect Dis J* 1987;6(8):783-6.
  86. Snedeker JD, Kaplan SL, Dodge PR, Holmes SJ, Feigin RD: Subdural effusion and its relationship with neurologic sequelae of bacterial meningitis in infancy: a prospective study, *Pediatrics* 1990;86(2):163-70.
  87. Snyder RD, Stovring J, Cushing AH, Davis LE, Hardy TL: Cerebral infarction in childhood bacterial meningitis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44(7):581-5.
  88. Spranger M, Krempien S, Schwab S, Maiwald M, Bruno K, Hacke W: Excess glutamate in the cerebrospinal fluid in bacterial meningitis, *J Neurol Sci* 1996;143(1-2):126-31.
  89. Stephens DS, Farley MM: Pathogenic events during infection of the human nasopharynx with Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae, *Rev Infect Dis* 1991;13(1):22-33.
  90. Tarlow MJ, Comis SD, Osborne MP: Endotoxin induced damage to the cochlea in guinea pigs, *Arch Dis Child* 1991;66(2):181-4.
  91. Tunkel AR, Scheld WM: Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis, *Clin Microbiol Rev* 1993;6(2):118-36.
  92. Tunkel AR, Scheld WM: Acute meningitis, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed," kitabında s.1083-126, Elsevier, Philadelphia (2005).
  93. Uysal G, Güven A, Köse G, Yüksel G, Yüksel S, Oskovi H: Çocukluk çağında akut bakteriyel menenjitlerde etyolojik ajanlar, klinik tablo ve prognoz, *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2001;10(2):93-8.
  94. Vienny H, Despland PA, Lütschg J, Deonna T, Dutoit-Marco ML, Gander C: Early diagnosis and evolution of deafness in childhood bacterial meningitis: a study using brainstem auditory evoked potentials, *Pediatrics* 1984;73(5):579-86.
  95. Vinchon M, Joriot S, Jissendi-Tchofo P, Dhellemmes P: Postmeningitis subdural fluid collection in infants: changing pattern and indications for surgery, *J Neurosurg* 2006;104(Suppl 6):S383-7.
  96. Wald ER, Kaplan SL, Mason EO Jr et al: Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. Meningitis Study Group, *Pediatrics* 1995;95(1):21-8.
  97. Weber JR, Tuomanen EI: Cellular damage in bacterial meningitis: an interplay of bacterial and host driven toxicity, *J Neuroimmunol* 2007;184(1-2):45-52.
  98. Weisfelt M, de Gans J, van der Poll T, van de Beek D: Pneumococcal meningitis in adults: new approaches to management and prevention, *Lancet Neurol* 2006;5(4):332-42.
  99. Wellman MB, Sommer DD, McKenna J: Sensorineural hearing loss in postmeningitic children, *Otol Neurotol* 2003;24(6):907-12.
  100. Zysk G, Schneider-Wald BK, Hwang JH et al: Pneumolysin is the main inducer of cytotoxicity to brain microvascular endothelial cells caused by Streptococcus pneumoniae, *Infect Immun* 2001;69(2):845-52.