

MENENJİT ÖN TANILI HASTALARDA BOS'UN BAKTERİYOLOJİK İNCELENMESİ

Sevda Dadağlıoğlu*, Yusuf Özbal**

Özet: Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi kliniklerine menenjit tanısı ile yatan 150 hastanın BOS örneklerinde menenjit etkenleri bakteriyolojik boyama ve kültür yöntemleriyle araştırıldı. Bu örneklerin 49 (% 32.6)'unun Gram ve Ziehl-Neelson boyamasında, 46 (% 30.6)'sının kültürlerinde değişik türde bakteriler soyutlandı. İncelenen 150 BOS örneğinin 20 (% 13.3)'sinde Enterobakter, 5 (% 3.3)'inde Pnömonokok, 5 (% 3.3)'inde Enterokok, 5 (% 3.3)'inde E.coli, 5 (% 3.3)'inde N. meningitidis, 4 (% 2.6)'ünde Pseudomonas, 1 (% 0.6)'inde Klebsiella ve yine 1 (% 0.6)'inde α hem.streptokok üretildi. BOS örneklerinden üretilen bakterilerin çoğu Yenidoğan ve Pediatri servisinde yatan hastalara aitti. Kültürlerinde üremesi olan BOS örneklerinin 37 (% 80.4)'sinin Gram boyamalarında bakteri görüldü. Bakteriyolojik boyamada bakteri görülen örneklerin kültürlerinde üremeleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Üretilen menenjit etkenlerinin en çok Amikasin ve Sulbaktam-ampisilin'e duyarlı olduğu belirlendi.

Bacteriological investigation of CSF in patients with meningitis

Summary: Total 150 patients with meningitis admitted to the clinics of Erciyes University Gevher Nesibe hospital were investigated for the etiological incidence of bacterial meningitis agents by bacteriological stain and culture methods of cerebrospinal fluid (CSF) samples of these patients. Various bacteria in 49 (32.6 %) of samples were seen by staining with Gram and Ziehl-Neelson methods and various bacteria in 46 (30.6 %) of samples were grown by bacteriological culturing methods. 20 (13.3 %) Enterobacter, 5 (3.3 %) S.pneumoniae, 5 (3.3 %) Enterococcus, 5 (3.3 %) E.coli, 5 (3.3 %) N.meningitidis, 4 (2.6 %) Pseudomonas, 1 (0.6 %) Klebsiella and 1 (0.6 %) α hemolytic Streptococcus strains were isolated from the cultures of the 150 CSF. Most of the bacteria isolated from CSF samples were belong to the patients hospitalized in New Born and Pediatric clinics. Bacteria were seen by staining methods at 37 (80.4 %) CSF samples being culture-positive. It was found that the relation between bacterial growth and detection of bacterial in stained preparations significant ($p<0.05$). The agents of meningitis isolated were found susceptible most commonly to Amikacin and Sulb-ampisilin.

Anahtar Kelimeler: Bakteriye menenjit

Key words: Bacterial meningitis

* Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi Merkez Laboratuvarı

** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Değişik yollardan ve en sık olarak solunum yoluyla organizmaya giren mikroorganizmalar menenjlere ve beyin omurilik sıvısına (BOS) yerleşerek akut ve kronik menenjite neden olabilmektedir (1,19). Bakteriyel menenjitli hastalarda hızlı tanı ve etkin tedavi oldukça önemlidir. Özellikle tüberküloz menenjitlerinde tedavi yetersiz veya geç başlanmışsa irreverzibl zararlar olabilir (1,10,22). Etkenlerin üretilmesi uzun zamana ihtiyaç gösterdiğinden, laboratuvar da etiyojinin hızlı belirlenmesi en büyük problemi oluşturmaktadır. Erken tanı hastanın komplikasyonlardan korunma şansını artırmaktadır. Her ne kadar Gram boyamasının incelenmesi etiyojik ajanı gösterirse de, bu her olguda mümkün değildir (18). Bu nedenle, bu çalışmada Gevher Nesibe Hastanesi merkez laboratuvarına gelen BOS örnekleri bakteriyolojik yönden incelendi.

MATERYAL VE METOD

Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi klinik ve polikliniklerinde menenjit tanısı konulan 150 hastadan lomber ponksiyonla BOS örnekleri steril bir tüpe alındı ve bekletilmeden laboratuvara getirildi. Hastaların 92'si 0-4, 17'si 5-9, 10'u 9-14 ve 31'i >14 yaş grubunda idi.

BOS santrifüj edildikten sonra elde edilen örnek çöküntüsünden 3 adet preparat hazırlanarak Gram, metilen mavisi ve eğer tüberküloz klinik tanısı varsa Ziehl-Neelson yöntemleriyle boyandı. Gerekliğinde kapsül ve spor boyama yöntemleri de uygulandı.

BOS örnekleri 3000 devirde 20 dakika santrifüj edildikten sonra çöküntüden kanlı, çikolata besiyerlerine ve brain heart infusion broth (BHIB) buyyonuna ekimleri yapıldı. Kanlı ve çikolata besiyerlerine yapılan ekimler 24-72 saat, BHIB buyyonuna yapılan ekimler 1-5 gün, Listeria düşünülen kültürler ise 3

hafta 37 °C'de enkübe edildi. Tüberküloz menenjit tanısı konulan hastaların BOS örnekleri ayrıca Löwenstein-Jensen besiyerlerine ekildi ve 30-35 günlük enkübasyonu takiben değerlendirildi. Üreme olanlardan gram boyaması alındı ve BHIB buyyonunda üremesi pozitif kültürlerin pasajlarından idantifikasyona gidildi. Üreme olmayanlardan yapılan kör pasajlar tekrar değerlendirmeye alındı. Üçüncü gün üreme olmayan kültürler gözlemden çıkarıldı.

Üreyen mikroorganizmaların koloni, boyama, hareket ve biyokimyasal özelliklerine bakılarak kalitatif ve kantitatif değerlendirimi yapıldı. Stafilokok şüpheli koloniden 1/5 sulandırılmış insan plazmasına ve trehaloza ekim yapılarak 37 °C'de 1/2-24 saat enkübe edildi. Bu süre içerisinde koagulaz olup olmadığı incelendi. Koagulaz ile birlikte koloninin pigment durumu ve trehaloza olan etkisi değerlendirildi (12).

Üreyen Gram-negatif basillerin biyokimyasal özellikleri Triple Sugar Iron (TSI) agar, Üre, Simmon-Sitrat agar ve indol besiyerlerine ekimleri yapılarak incelendi. Ayrıca hareket tayini için yumuşak agara ekimleri yapıldı.

Üretilen bakterilerin in-vitro olarak antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle incelendi (7).

BOS örneklerinin bakteriyolojik boyanmasında bakteri görülmesi ile aynı örneklerin bakteriyolojik kültürlerinde bakteri üremeleri arasındaki ilişkilerin istatistiksel analizinde Fisher'in Kesin Ki-Kare testi uygulandı (21).

BULGULAR

Gram ve metilen mavisi ile ve gerektiğinde Ziehl-Neelson boyama yöntemleriyle boyandıktan sonra incelenen 150 BOS örneğinin 49 (% 32.6)'unda değişik türde bakteriler belirlendi (Tablo I). Boyanan 150

preparatın 11 (% 7.3)'inde Gram-pozitif bakteri, 35 (% 23.3)'inde Gram-negatif bakteri ve 3 (% 2.0)'ünde aside dirençli bakteri (ARB) görüldü.

Tablo I. Bakteriyolojik Boyama Yapılan 150 BOS Örneğinde Görülen Bakteriler

Bakteri Türü	BAKTERİ GÖRÜLEN ÖRNEKLER	
	Sayı	%
Gram-pozitif bakteri	11	7.3
Gram-negatif bakteri	35	23.3
Aside dirençli bakteri	3	2
Toplam	49	32.6

Örneklerin 46 (% 30.6)'sında değişik tür mikroorganizma üredi (Tablo II). En çok izole

Tablo II. BOS Örneklerinden Üretilen Bakteriler

Üreyen Bakteri Türleri	KÜLTÜRLERDE BAKTERİ ÜRETİLEN ÖRNEKLER	
	n	%
Enterobakter	20	13.3
Pnömonok	5	3.3
Enterokok	5	3.3
Escherichia coli	5	3.3
Neisseria meningitidis	5	3.3
Pseudomonas	4	2.6
Klebsiella	1	0.6
α - hemolitik streptokok	1	0.6
TOPLAM	46	30.6
Üreme olmayan kültür	104	69.3
GENEL TOPLAM	150	100.0

edilen bakteri Enterobakter türleri, en az izole edilen bakteriler ise Klebsiella ve α -hemolitik streptokoklardı. Yapılan 150 BOS kültürünün 20 (% 13.3)'sinde Enterobakter, 5 (% 3.3)'inde Pnömonok, 5 (% 3.3)'inde Enterokok, 5 (% 3.3)'inde E.coli, 5 (% 3.3)'inde N.meningitidis, 4 (% 2.6)'ünde Pseudomonas, 1 (% 0.6)'inde Klebsiella, 1 (% 0.6)'inde α - hemolitik streptokok üretildi.

Yaş gruplarından 0-4 yaş grubu 92 hastanın 34 (% 36.9)'ünde, 5-9 yaş grubu 17 hastanın 5 (% 29.4)'inde, 9-14 yaş grubu 10 hastanın 1 (% 10.0)'ünde, >14 yaş grubu 31 hastanın 6 (% 19.3)'sında değişik türde bakteri üredi. En çok bakteri üremesi görülen 0-4 yaş grubunda başta Enterobakterler olmak üzere değişik türde bakteriler üretildi. Bu grubun 16'sında Enterobakter, 2'sinde Pnömonok, 5'inde Enterokok, 5'inde E.coli, 3'ünde N.meningitidis, 1'inde Pseudomonas, 1'inde Klebsiella, 1'inde α hem. streptokok üretildi. 5-9 yaş grubunun 1'inde Pnömonok, 2'sinde N.meningitidis, 2'sinde Pseudomonas ürediği görüldü. 9-14 yaş grubundaki yalnız bir olguda Enterobakter soyutlandı. 14'den büyük yaş grubunun 3'ünde Enterobakter, 2'sinde Pnömonok, 1'inde Pseudomonas üretildi (Tablo III).

BOS örneklerinin bakteriyolojik boyama ile bakteri pozitif bulunan örneklerin kültürlerinde bakteri üremeleri arasındaki ilişkiler Tablo IV'de özetlendi. Gram boyamalarında bakteri görülen 49 örneğin 37 (% 80.4)'sinin, Gram boyamalarında bakteri görülmeyenlerin ise 9 (% 19.5)'unun kültürlerinde üreme oldu. Gram boyamasında bakteri izlenemeyen 3 örneğin Ziehl-Neelson boyamasında ARB belirlendi. Bu örneklerin Löwenstein-Jensen besiyerlerinde yapılan kültürlerinde mikobakteri üretilmedi. Bakteriyolojik boyamada bakteri görülmesi ile bakteriyolojik kültürde üreme olması arasındaki ilişkiler

Tablo III. BOS Örneklerinden Üretilen Menenjit Etkenlerinin Yaş Grubuna Göre Dağılımı

Yaş Grubu	ÜREYEN BAKTERİ CİNSLERİ									
	Sayı	%	Enterobakter	Pnömonok	Enterokok	E.coli	N.menin.	Pseudom.	Klebsiella	αhem.strep.
0-4 n=92	34	36.4	16	2	5	5	3	1	1	1
5-9 n=17	5	29.4	-	1	-	-	2	2	-	-
9-14 n=10	1	10.0	1	-	-	-	-	-	-	-
>14 n=31	6	19.3	3	2	-	-	-	1	-	-
Toplam	46	100.0	20	5	5	5	5	4	1	1

Tablo IV. Bakteriyolojik Boyamada Bakteri Görülen Örneklerin Kültürlerinde Üremeleri Arasındaki İlişki

Kültür	Boyamada Bakteri		Boyamada Bakteri		TOPLAM	
	Görülenler		Görülmeyenler			
	n	%	n	%	n	%
Üreme var	37	80.4	9	19.5	46	100
Üreme yok	12*	11.5	92	88.4	104	100
TOPLAM	49	32.6	101	67.3	150	100

*3 örnekte ARB görüldü

(p<0.05)

istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

BOS örneklerinde bakteri üremesi en çok Yenidoğan ve Pediatri servislerinde görüldü. Toplam 46 olguda üretilen bakterilerin 15'i Yenidoğan, 19'u Pediatri, 5'i Büyük İntaniye ve Dahiliye, 7'si Beyin Cerrahi ve Nöroloji

servislerinde yatan hastalara aitti. Bütün servislerde en sık izole edilen bakteri Enterobakter; en az izole edilen bakteriler ise Yenidoğan ve Pediatri servislerinde Pseudomonas, Klebsiella, αhem.streptokok; Büyük İntaniye-Dahiliye servisi ile Beyin Cerrahi-Nöroloji servislerinde Pnömonok idi (Tablo V).

Tablo V. BOS Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Klinik ve Polikliniklere Göre Dağılımı

Örneklerin Alındığı Klinik	n	ÜREYEN BAKTERİ CİNSLERİ								Olmayanlar
		Enterobak.	Pnömonok	Enterokok	E.coli	N.men.	Pseudo.	Klebs.	strep.	
Yenidoğan Servisi	15	7	-	3	2	-	1	1	1	32
Pediyatri Servisi	19	6	2	2	3	5	1	-	-	53
Büyük İntaniye ve Dahiliye Servisi	5	3	2	-	-	-	-	-	-	11
Beyin Cerrahi ve Nöroloji Servisi	7	4	1	-	-	-	2	-	-	8
TOPLAM	46	20	5	5	5	5	4	1	1	104

Enterobakter en çok Amikasin'e; Pnömonok penisilin'e; Enterokok sefotaksim'e; E.coli Sulbaktam-ampisilin'e; N.meningitidis penisilin'e; Pseudomonas Amikasin'e duyarlı bulundu. Diğer bakteriler, izolat sayısının azlığı nedeniyle tam olarak duyarlılık oranları belirlenemedi.

TARTIŞMA

Menenjit etkenleri direkt temas, damlacıkla ve tıbbi işlem sırasında bulaşmakta ve yayılmaktadır. BOS şanti olan hastalar,

immunosupresif ilaç alan hastalar, süper enfeksiyona veya kafa travmasına maruz kalan hastalar, postoperatif nöroşirürji hastaları parameningeal süpüratif odaklar, meningosel, ensefalosel, splenektomi, orak hücreli anemi, kompleman eksikliği, kranial osteomyelit, endokarditi olanlarda, kanserli hastalarda ve hastane enfeksiyonlarına maruz kalan hastalarda menenjit yaygındır (15). Menenjitte mortalite yenidoğan döneminde % 15-20, diğer yaş grubunda ise % 10 oranındadır. Ancak yaşayan hastalarda

yaklaşık % 40 oranında değişik derecede sekeller görülebilir. İnfeksiyonun bakteriyel etiyolojik ajanları coğrafî konum, mevsim durumu ve hasta yaşıyla değişkenlik gösterebilmektedir. Hastalığa karşı genç yaştakilerin oldukça duyarlı olduğu bilinmektedir (11,17). Menenjitler genellikle kış aylarında görülür. Yalnız Yenidoğanlardaki Gram-negatif bakteriyel menenjitler daha çok hastane infeksiyonlarına bağlı olduğu için her mevsimde görülebilir (17). Haemophilus influenzae'nin etken olduğu menenjitler en sık sonbahar ve kış başlangıcında; Pnömonokok ile meningokok menenjitleri ise daha çok kış sonu ve ilkbahar başlangıcında görülmektedir (15). Menenjitlerde en sık görülen patojenler E.coli, grup B streptokok, Listeria monocytogenes, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis ve Streptococcus pneumoniae'dir. Menenjit olgularının % 70'inin 5 yaşın altındaki çocuklar olduğu belirtilmiştir. Yenidoğan yaş grubunda Grup A ve B streptokoklar ve Gram-negatif basiller; 1-15 yaş grubunda Streptococcus pneumoniae, N.meningitidis, H.influenzae ve Mycobakterium tuberculosis; 15 yaş ve yukarı yaş grubunda ise Streptococcus pneumoniae ve N.meningitidis infeksiyonları daha yaygın görülmektedir (13,15,16,20).

Bakteriyel menenjitte BOS örneklerinden yapılan direkt Gram boyaması ile bakteri görmek her zaman mümkün değildir (16). Santrifüj edilerek çökeltiden yapılmış BOS kültüründe bakteri üremesi olan BOS örneklerinin % 80-90'ının boyamasında bakteri görülmektedir (5). Bu çalışmada menenjit klinik tanısı konulan 150 hastanın BOS örneklerinin direkt olarak Gram ve/veya Ziehl-Neelson boyaması ile örneklerin ancak 49 (% 32.6)'unda Gram-negatif/pozitif bakteriler ve aside dirençli bakteriler görüldü.

Menenjit etkeni olabilen bakteriler arasında Gram-negatif basillerden Enterobakterin en yaygın olduğu izlendi. BOS örneklerinden yapılan kültürlerde bakteri üremesi olan 46 hastanın 37 (% 80.4)'sinde ise direkt boyamada bakteri varlığı belirlendi. Bakteriyolojik boyamada bakteri görülen örneklerin kültürlerinde üremeleri arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Bakteriyel menenjit etkenlerinin gösterilmesinde direkt boyama ile kültür yöntemlerinin birlikte uygulanmasının önemi belirlendi.

Brezilya'da 1973-1982 yılları arasında yapılan bir çalışmada menenjit etkenlerinin yaşa göre dağılımı ve ölüm oranları belirlenerek; 0-1.ay yaş grubunda en sık Streptococcus pneumoniae ile Enterobacteriaceae familyasının, 2-23 ay yaş grubunda Haemophilus influenzae'nin, 2 ve daha büyük yaş grubunda en sık N.meningitidis'in menenjitlere neden olduğu bulunmuştur (3). Bu raporda ölüm oranlarının yaşlara göre değiştiği de bildirilmektedir. Bakterilerin dışında immunosupresif hastalarda bazı mayalarda menenjite neden olabilmektedirler. Serolojik yöntemlerle Cryptococcus menenjit tanısı konmuş 13 hastanın ikisinin BOS kültürlerinde Cryptococcus neoformans üretilmiştir (2). Bu 13 hastanın 9'unda immun sistemin baskılanmış olduğu belirtilmiştir. Bakteri soyutlanan hastaların % 36.9'u 4 yaşın altındaki çocuklar olan bu çalışmada; en çok görülen patojenler Enterobakter, Enterokok ve E.coli idi. Enterobakter menenjitinde morbidite ve mortalite oldukça yüksektir (16). Citrobakter özellikle C.diversus erken çocukluk döneminde sporadik ve epidemik menenjit sebebi olarak artan sıklıkla bildirilmiştir (14). Çalışmamızda Gram-negatif bakteriyel menenjit, özellikle Enterobakterlerin neden olduğu menenjitler 0-4 yaş

arasında daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Her yaş grubunda en sık menenjit etkeni olan patojenler göz önüne alınarak kültür sonuçları alınincaya kadar Gram boyaması sonucuna yönelik antibiyotiklere başlanması gerekebilir. Gram-negatif enterik bakterilere bağlı menenjitte tedavi, patojenin eradikasyonu güç olduğundan ve beyin absesi gibi komplikasyonlar gelişebileceğinden sorun olmaktadır. Uzun süre venöz kateter takılmış hastalarda gelişen menenjitte etken genellikle S.aureus, S.epidermidis veya Pseudomonas, Cryptococcus gibi fırsatçı mikroorganizmalardır (4,6,9).

H.influenzae, meningokok ve pnömokok'lara karşı aşılarda varsa da bunların gruba spesifik olmaları nedeniyle epidemilerde ve splenektomi sonrası, diyabet, karaciğer, böbrek hastalığı, immunosuprese hastalar gibi seçilmiş olgularda uygulanması yararlıdır. Tedavide geç kalındığında ölümle sonuçlanan bu hastalıktan özellikle meningokoksik ve H.influenzae menenjitlerinden kemoproflaksi ve aşı ile korunabilir. Menenjit etkeni olabilen mikroorganizmalar genellikle antibiyotiklere dirençli patojenlerdir ve bunlar süper infeksiyonlara neden olabilmektedirler (8,15). Nitekim bu çalışmada menenjit etkeni olarak soyutlanan Gram-negatif bakterilerin uygulanan antibiyotiklere karşı dirençli olduğu gözlenmiştir.

Bakteriyel menenjit şüpheli hastaların BOS örnekleri Gram yöntemiyle boyanarak dikkatle incelenmelidir. Uygun olmayan dekolasyon tanıda hataya neden olabilir (18). Gram boyamadan önce antibiyotik alan hastaların BOS örneklerinden santrifüj edilerek yapılan Gram boyamalarında her zaman bakteri görmek mümkün değildir. Bu nedenle Gram boyamanın yanısıra her zaman kültür yapmak gereklidir. Menenjit etkeni olabilen mikroorganizmaların çoğu

nazik mikroorganizmalar olduğundan, BOS örnekleri derhal laboratuvara gönderilmeli veya hasta başı kültür ekimleri yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Baron EJ, Tenover FC, Tenover FC: *Microorganisms Encountered in the Cerebrospinal Fluid, Diagnostic Microbiology*. 19.Ed, Mosby, Philadelphia 1990, pp 213-222.
2. Berlin L, Pincus JH: *Cryptococcal Meningitis*. *Arch Neurol* 46:1312-1316,1986.
3. Bryan JP, Silva HR, Tauares A, et al: *Etiology and Mortality of Bacterial Meningitis in Northeastern Brazil*. *Rev Infect Dis* 12:128-35,1990.
4. Bolan G, Barza M: *Acute Bacterial Meningitis in Children and Adults*. *Med Clin North America* 69:231-241,1985.
5. Band JD, Chamberlodnd ME, Platt T, et al: *Trends in Meningococcal Disease in the United States*. *J Infectious Diseases* 148:754-758,1983.
6. Bingen E, Lambert-Zechovsky N, Mariani-Kurkdjian P, et al: *Bacterial Counts in Cerebrospinal Fluid of Children with Meningitis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9:247-316,1990.
7. Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, Turck M: *Antibiotic Susceptibility Testing By. A Standardized Single Disk Method*. *Am J Clin Pathol* 45:493-496,1966.
8. Çetin ET, Töreci K, Bodur S, Erdeniz H: *Muayene maddesinden izole edilen bakterilerin bazı amino-glikozit, sefalosporin, Penisilin grubu antibiyotikler, laktamaz inhibitörleri ile birlikte kullanılan penisilinlere ve oflaksasine duyarlılıkları*. *Ankem Dergisi* 1:425,1983.

9. Diamond RD: *Cryptococcus neoformans* in Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds): **Principles and Practice of Inf.Diseases**. Churchill Livingstone Inc, New York 1990, pp 1983-1989.
10. Garvey G: Bacterial meningitis and bacterial brain abscess. **J Neurosurg** 59:735-744,1983.
11. Gold R: Bacteriel Meningitis. **Am J Med** 75 (1B): 98-101,1983.
12. Howard BJ: **Clinical and Pathogenic Microbiology**. The CV Mosby Company, St Louis 1987, pp 96-235.
13. Joklik WK, Willet HP, Amos DB, Wilfert CM: *Streptococcus pneumoniae*, **Zinsser Microbiology**. 19.Ed, Prentice-hall Int,USA 1988, p 374.
14. Kine MW: *Citrobacter meningitis and brain abscess in infancy: Epidemiology, pathogenesis and treatment*. **J Pediatrics** 113:430-433,1988.
15. Kanra G, Akalın HE: **İnfeksiyon Hastalıkları**. Güneş Kitabevi, Ankara 1991, ss 44-65.
16. Mangi RJ, Quintiliani R, Andriole VT: Gram negative Bacillary Meningitis. **Am J Med** 59:829-836,1975.
17. Morella JA, Janda WM, Bonnhoff M: *Neisseria and Branhamella*. In Lenette EH, Balows A, Hausler WJ, Shadomy HJ (eds): **Manual of Clinical Microbiology** (4.ed) American Society for Microbiology, Washington 1985, p 185.
18. Norden CW: *Haemophilus influenzae infections in adults*. **Med Clin North Am** 62:1037-1046,1978.
19. Quagliarella JW, Scheld WM: *Recent Advances in the Pathogenesis and Pathophysiology of Bacterial Meningitis*. **Am J Med Soc** 292:307-309,1986.
20. Spagnuola PJ, Ellner JJ, Lerner PL, et al: *Haemophilus influenzae Meningitis: The Spectrum of Disease in Adults*. **Medicine** 61:74-85,1982.
21. Sümbüloğlu K: **Sağlık bilimlerinde araştırma klinikleri ve istatistik**. Matiş Yayınları, Çağ Matbaası, Ankara 1978.
22. Weinstein L: *Specific Etiologic Diagnosis on the Basis of Distinctive Epidemiologic, Pathogenetic and Clinical Features*. **Med Clin North Am** 69:219-229,1985.