

# Seftriaksona Dirençli İki Pnömonokoksik Menenjit Olgusu

Fatma Sırmatel<sup>1</sup>, Öcal Sırmatel<sup>2</sup>, Nihal Gökalp<sup>3</sup>, Yasemin Zer<sup>4</sup>

**Özet:** Yüksek ateş ve şuur bulanıklığı ile acil servise başvuran iki olguya yapılan ilk lomber ponksiyonda (LP), beyin omurilik sıvısı (BOS) tetkikleri akut pürülan menenjit bulguları ile uyumlu değildi. Daha sonra hastaların akut pürülan menenjit olduğu BOS'tan bakteri (*Streptococcus pneumoniae*) izolasyonu ve tekrarlanan LP ile doğrulandı. Her iki olgu, seftriakson ile tedavi edilmesine rağmen kaybedildi. *Streptococcus pneumoniae* suşlarının penisilin ve seftriaksona dirençli olduğu disk difüzyon metodu ile gösterildi. Başlangıçta BOS'ta düşük düzeyde bakterinin bulunması inflamatuvar yanıtı yol açmadığı için bu iki olgu sunularak pnömonokoksik menenjitler gözden geçirildi.

**Anahtar Sözcükler:** Akut bakteriyel menenjit, *Streptococcus pneumoniae* direnci.

**Summary:** Two cases of pneumococcal meningitis resistant to ceftriaxone. Two patients admitted to the emergency service with high fever and confusion, showed cerebrospinal fluid (CSF) findings not compatible with acute purulent meningitis in their first lumbar punctures. However, they were confirmed as acute purulent meningitis with repeated lumbar punctures and CSF culture showing pneumococcal growth. Although both cases were treated with ceftriaxone, they could not survive. It was showed that pneumococcal isolate was resistant to both penicillin and ceftriaxone by disk diffusion method. It was hypothesized that the low amount of bacteria did not lead to a sufficient inflammatory response in their initial CSF examinations.

**Key Words:** Acute bacterial meningitis, pneumococcal resistance.

## Giriş

Akut bakteriyel menenjitlerin (ABM) en sık etkeni olarak bilinen bakteriler *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria meningitidis*'dir (1-3). Bunlardan *S. pneumoniae*, otit, mastoidit ve alt solunum yolu infeksiyon etkeni olarak da bilinir. Özellikle son yıllarda pnömonoklarda artan penisilin direnci değişik tedavi protokollerini ortaya çıkarmıştır (4-12). *S. pneumoniae*'de penisilin direnci ilk kez 1967'de saptanmış olup son zamanlarda üçüncü kuşak sefalosporinlere de dirençli suşlar bildirilmiştir (2,4,8,9,13). Normalde nazofarinkste kolonize olan *S. pneumoniae* değişik mekanizmalarla ABM nedeni olmakta ve en yüksek mortaliteye sahip görünmektedir. Menenjitlerde mortalite sıklığı *S. pneumoniae* için %15-60 iken, *N. meningitidis* için %7-14, *H. influenzae*'de %3-10 olarak rapor edilmiştir (14). Mortalite ve morbiditesi en sık olan *S. pneumoniae* menenjitinin tanısında bakterinin izolasyonu önemlidir.

Beyin-omurilik sıvısının (BOS) incelenmesinde hastalığın erken döneminde pleositoz görülmeyebilir (15-20). Hatta BOS bulguları pürülan ABM bulguları da göstermeyebilir (3,17-

23). Ancak hastanın takibi ve klinik tablonun yerleşmesi zamanla gerçekleşir (23,34). Acil servise ani şuur kapanması, konvülsiyon ve yüksek ateş nedeni ile başvuran iki olguda BOS kültüründen bakteri izolasyonu ile ABM tanısı konuldu. İzole edilen etken suşlar disk difüzyon yöntemi ile seftriaksona dirençli olarak bulundu. Olgular sunularak atipik seyirli ABM tablosu literatür bilgileri ışığında incelendi.

## Olgular

**Olgu 1:** Dört yıldır tip 2 diyabeti olan 55 yaşında bir erkek hasta, iki gün önce alt solunum yolu infeksiyonu tanısı ile bir özel hastaneye başvurmuştu. Ampirik olarak seftriakson (2x1 gr/gün önerilmiş) başlanan hasta, ateş yüksekliği, şuur bulanıklığı, baygınlık şikayetleri devam edince yakınlarının isteği ve ekonomik nedenlerden dolayı hastanemiz acil servisine getirilmişti. Hastanın fizik muayenesinde sağ akciğer alt zonda dinlemekle kaba raller saptandı. Yapılan nörolojik muayenede bilateral Babinski refleksi pozitifliği, ense sertliği vardı. Hastanın şuuru kapalı olup zaman zaman konvülsiyon atakları geçiriyordu. Ateş 39.8°C, kan basıncı 120/80 mmHg, nabız ritmik ve dakikada 100 vuru idi. Yapılan rutin biyokimyasal ve serolojik laboratuvar tetkiklerinde patolojik olarak saptananlar: lökositoz (18 000/mm<sup>3</sup>), hiperglisemi (%335 mg/lt-normali %110), eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği (120 mm/saat) ve C-reaktif protein pozitifliği (+++) idi. Tanı amaçlı çekilen radyolojik görüntüleme yöntemlerinden direkt grafilerinde; akciğer sağ alt lopta hafif infiltrasyon ve sağ yüz ön sinüste halvalanma azlığı görüldü. Hastaya tanı amaçlı çekilen kontrastlı toraks kesitsel tomografisi, akciğerdeki infiltrasyonu desteklerken kontrastlı kranial tomografi bulgusu normal olarak saptandı. Hastaya yapılan ilk lomber ponksiyonda (LP), BOS basıncı görsel olarak hafif artmış (manometrik ölçüm yapıla-

(1) Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

(2) Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Şanlıurfa

(3) Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Gaziantep

(4) Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

13. Antibiyotik ve Kemoterapi (Ankem) Kongresi (1-5 Haziran 1998, Antalya)'nde bildirilmiştir.

madı), klor, protein (% 40 mg/dl) ve şeker (%60 mg-eşzamanlı kan şekeri %165 mg) normal sınırlarda, hücre sayısı milimetre küpte 100 (%80 parçalı hakimiyeti) olarak bulundu. Yapılan BOS preparat boyamasında boyanmış mikroorganizma izlenmedi. Acil servise kabul edildiği gün alınan ilk BOS kültüründe ertesi günü tek bir koloni olarak *S. pneumoniae* üredi. Kan kültüründe üreme olmadı. Hastaya ampirik olarak seftriakson (3x1 gr/gün), deksametazon (1x16 mg/gün) ve dengeli sıvı replasman tedavisi parenteral olarak başlandı. Ayrıca hastanın hiperglisemisi insülin ile düzenlenmeye çalışıldı. Ertesi günü tekrar yapılan LP ile ABM tablosunun yerleştiği ve pürülan menenjit destekleyen bulgulardan pleositoz (BOS'ta % 85 parçalı olmak üzere mm<sup>3</sup>'te 800 hücre) ve protein (%125 mg protein) artışı görüldü. Ancak hasta geldiğinin beşinci günü eks oldu. İzole edilen *S. pneumoniae*, mikrobiyolojik inceleme sonucu penisilin ve seftriaksona dirençli olarak bulundu (36).

**Olgu 2:** 14 yaşında erkek hastanın baş ağrısı, şuur kaybı, konvülsiyon ve yüksek ateş ile başvurduğu devlet hastanesinin acil servisinde konvülsiyonlarını durdurmak için damar içi 100 mg/gün diazepam yapılarak hastanemize gönderildiği öğrenildi. Hastanın nörolojik muayenesinde, ense sertliği hafif pozitif ve ağırlı uyarılara cevabı yoktu. Ateş 40°C, kan basıncı 60/40 mmHg, nabız 100/dakika ve ritmikti. Yapılan rutin biyokimyasal ve serolojik kan tetkiklerinde patolojik olarak saptananlar, kanda lökositoz (14 200/mm<sup>3</sup>), C-reaktif protein pozitifliği (+++), kan şekeri yüksekliği (%228 mg), karaciğer (ALT 409 İÜ/lt-normali 40 İÜ/lt, AST 65 İÜ/lt-normali 45 İÜ/lt) ve diğer doku yıkım enzimleri yüksekliği (LDH 760 İÜ/lt, CPK 559 İÜ/lt, alkalin fosfat 518 İÜ/lt) bulundu. Alınan BOS'ta hücre sayısı mm<sup>3</sup>'te 30 (28 parçalı) şeker %8 mg (N: %40-70 mg, eşzamanlı kan şekeri %65 mg), protein %200 mg (N: %15-40 mg), klorür %109 mg (N: %98-110) idi. Hastanın çekilen kraniyal tomografi ve elektroensefalografi (EEG)'si normal sınırlarda saptandı. Hastaya üç gün önce boğaz ağrısı nedeni ile ampirik olarak linkomisin + gentamisin verildiği öğrenildi. Hastanın tedavisi ampirik olarak seftriakson (3x1 gr/gün) ve prednizolon (1x60 mg/gün) olarak başlandı. Ertesi günü tekrarlanan LP ile ABM tablosunun tam olarak yerleştiği (ense sertliği pozitifliği), BOS'ta protein artışı (%400 mg) ve pleositoz (mm<sup>3</sup>'te 1500 hücre ve %80'ni polimorfonükleer lökosit) olduğu saptandı. Ancak hasta geldiğinin ikinci günü eks oldu. Hastanın acile başvurduğu anda alınan ilk BOS ve kan kültüründen izole edilen *S. pneumoniae*, disk difüzyon yöntemi ile penisilin (zon çapı: <20 mm) ve seftriaksona (zon çapı <15 mm) dirençli olarak saptandı (36).

Mikrobiyolojik olarak tetkiklerde her iki hastanın BOS ve kan kültürü acil servise başvurduğu anda eşzamanlı olarak alınmıştı. Laboratuvar olarak kan kültürü 9120 (Beckton Dickinson, USA) hemokültür sisteminde değerlendirildi. Eşzamanlı alınan BOS ise, %5 koyun kanlı agara ekilerek %5-10 CO<sub>2</sub>'li ortamda 24-48 saat inkübe edildi. Bakteri, koloni morfolojisi, hemoliz yapma özelliği, Gram boyaması, mikroskopik inceleme, kapsül boyama, katalaz testi, optokin ve safrada erime testleri ile değerlendirildi ve tanımlandı (35). İzole edilen bakteriler NCCLS kuralları doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile Mueller-Hinton besiyerinde antibiyogra-

ma alındı (28). Zon çaplarına göre her iki suş da NCCLS kriterlerine göre penisilin ve seftriaksona dirençli bulunurken vankomisine duyarlı olarak saptandı (36).

### İrdeleme

ABM'lerin BOS biyokimyası hastalığın başlangıcında tanıyı desteklemese de, hasta takibi ve tekrarlayan LP ile tekrar gözden geçirilmelidir (19-33). Czar (3) tarafından sunulan bir atipik seyirli menenjit olgusu bizim olgumuza benzemektedir. Hastaların anamnez ve klinik muayeneleri ABM'yi destekliyorsa ampirik olarak tedavi önerilebilir. Ancak hızla gelişen radyolojik görüntüleme yöntemleri özellikle kraniyal tomografi, tanıda daha fazla kolaylık sağlamaktadır (1).

Bizim iki olgumuz da radyolojik olarak normal bulunmasına rağmen klinik olarak ABM düşündürmüş ve predispozan faktörlerle birlikte (ilk olgunun akciğer, ikinci olgunun üst solunum yolu enfeksiyonu) değerlendirilmiştir.

ABM'de, BOS biyokimyası başlangıçta normal sınırlarda olabilir ve ilk saatlerde pleositoz yeterli olarak görülmebilir (14-20). Bakteriyel menenjitlerde BOS'nun mililitresinde 10<sup>5-7</sup> bakteri olduğu zaman ancak inflamatuvar cevap olmaktadır (25). *S. pneumoniae*'ye bağlı ABM'lerde kapsül antijeninin zayıf olması beklenen inflamatuvar cevabı geciktirebilir (2,19, 30,33). ABM'lerin erken döneminde yapılan incelemelerde belirgin bir pleositoz olamayacağı da gösterilmiştir (2,3,18). Hatta BOS'taki bakteri sayısı, Gram boyaması (mililitrede 1000 bakteri tanıda %25, 100 000 bakteri %97 olumlu sonuç vermektedir) ile görülmez ise, sayıca az olan bakteri yeterli inflamatuvar cevaba neden olmayabilir (19) ve alınan BOS'un Gram boyamasında %20-40 bakteri görülmebilir (17). Elmor ve arkadaşları (22) ABM düşünülen toplam 171 olgunun dördünde, BOS boyamasında bakteri görmemelerine rağmen kültür pozitifliği saptamışlardır. Bu açıdan BOS içinde bakterilere özgü spesifik antijenlerin incelenmesi, ABM'nin tanısını, tedavisini kolaylaştırmış ve dolayısıyla mortaliteyi de azaltmıştır (19,20). Sunulan olgularda rutine girmeyen bu hızlı tanı yöntemleri kullanılmadı. Hastalar başlangıçta nörolojik ve ateş etyolojisi açısından değerlendirildi. Tedaviye ampirik olarak üçüncü kuşak sefalosporin (seftriakson 3x1 gr/gün) ile başlanmıştı. Ancak daha önce yetersiz ve uygun olmayan antibiyotik tedavisi alan bu hastalar tedaviye yeterli yanıt veremediler. Rodetsky (33) tarafından yapılan incelemede ABM başlama süresi ve klinik sonuçlar arasında bir ilişki saptanamamıştır. Rosenthal (23) tarafından yapılan bir incelemede BOS bulguları normal olan olgularda fatalite %43 iken, akut pürülan menenjit bulguları olan olgularda (hücre sayısı >500 mm<sup>3</sup>, şeker azalmış, protein artmış) bu oran %10'dur. Her iki olgunun da durumu bu literatür verilerine uymaktadır. Başlangıçta BOS bulguları ABM'de görülen pleositoz gibi önemli bir bulgu göstermeyip mortalite yüksek seyretmiştir.

Yapılan bir çalışma ABM olgularında, seftriakson ile birlikte verilen deksametazon, BOS'ta endotoksin düzeyini etkilemeden TNF ve lökosit azalmasına sebep olurken, antibiyotikten 15-20 dakika önce verilmesi (BOS'ta) sitokin azalması ve bakteri sterilizasyonunu geciktirmiştir (25). Son yıllarda ABM'de verilen kortikosteroidlerin antibiyotik dozunu, olumsuz olarak etkilediği de belirtilmektedir (24-27). Bizim iki olgumuz da yüksek doz steroid almışlardır. Her ne kadar bakte-

riyel menenjit tedavisinde kortikosteroid önerilse de bu durum rutin olmamalıdır (27). İlk olgunun BOS'ta bakteri sayısı az iken ikinci olgunun kan ve BOS kültüründe *S. pneumoniae* izole edilmiştir. Birinci olgunun alınan ilk BOS'ın da üreyen tek koloni bakteri ve kan kültüründe üremenin olmaması, önceden aldığı antibiyotikden dolayı olabilir. Bu olgunun daha önce aldığı antibiyotik BOS'ta bakterileri azaltmış, ancak infeksiyon ile mücadelede başarılı olamamıştır. İkinci olgunun başlangıçta aldığı antibiyotikler ise infeksiyonu önleyememiş ve hasta hızla organ yetmezliği sonucu eks olmuştur. Literatür taramasında uygun olmayan antibiyotik kullanımında dirençli pnömokoksik menenjit olguları daha fatal olarak izlenmektedir (5,7,27,29,32).

Ülkemizde son yıllarda *S. pneumoniae* için penisilin direnci ortalama %31 saptanırken, direnç paterni orta düzeyde %28, yüksek düzeyde %4 olarak bildirilmiştir (8-10,12). Bizim iki olgunuzun da izole edilen bakterileri disk difüzyon yöntemi ile penisilin direnci göstermiş olup, aynı zamanda seftriaksona da dirençli olarak bulunmuştur. Laboratuvar verileri klinisyene yol göstermesi açısından önemlidir. Ancak suşları elde ederek ileri düzeyde direnç paterni incelemesi yapılmadı. İzole edilen bakteri NCCLS bilgileri doğrultusunda disk difüzyonu ile değerlendirildi (28).

Pnömonokollarda virülansı sağlayan pnömolizin, nöraminidaz, "pneumococcal surface protein A (pspA)", otolizin, alfa-hemolizin ve salgısal IgA proteaz (PsaA) gibi enzim ve toksinlerdir (21,25,30). Pnömonokollarda gelişen antibiyotik direncinde penisilin bağlayan proteinler (PBP)'deki değişiklik ve penisilin toleransı önemlidir (9-12). Toplumda fazla kullanılan beta-laktam grubu antibiyotikler penisiline duyarlı suşların basılanmasına ve dirençli suşların seleksiyonuna yol açmaktadır (6,30). Son yıllarda *S. pneumoniae*'de üçüncü kuşak sefalosporin (seftriakson ve sefotaksim) direnci bildirilmektedir (13,28). Hatta seftriakson direncine karşı *S. pneumoniae* menenjitlerinde vankomisin veya rifampisin eklenmesi önerilmektedir (5-13,29). Bu olguları tek başına seftriakson ile tedavi edemedik. Bölgemizde üçüncü kuşak sefalosporin kullanımını oldukça fazla yaygındır. Bu olguların uygun antibiyotiklerle tedavi edilmiş olmasına rağmen kaybedilmesi belki de hastaların infeksiyona verdiği cevap ile ilgili olabilir. Kanagaye ve arkadaşları (31) yaptıkları çalışmada, *S. pneumoniae* menenjitinde kullanılan parenteral antibiyotikler 4-10 saatlik bir süre içerisinde, BOS'ta bakteri sterilizasyonu saptamışlardır. Gomez-Barreto ve arkadaşları (32) çocuklarda incelediği menenjit olgularında, *S. pneumoniae* direnç düzeyini, mortalite artışı ile bir arada bulamamıştır. İnfeksiyonların seyrini etkileyen kişisel immünolojik cevap bazı bakteriyel olaylarda farklı olarak ortaya çıkmaktadır (20,30).

Her ne kadar orta düzeyde penisilin direnci gösteren *S. pneumoniae*'nin yol açtığı toplum kökenli pnömonide yüksek doz penisilin tedavisi, seftriakson önerilse de, bazen tedavi ABM'de olumlu sonuç vermeyebilir. ABM'lerin hızlı tanısı ve uygun doz tedavisi gerekebilir. Ülkelere göre ABM etkenlerinin saptanıp antibiyotik direnç paterninin açıklanması belki de bazı tedavi protokollerini değiştirecektir.

#### Kaynaklar

1. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles*

- and *Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 831-65
2. Quagliarelli VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997; 336:708-16
2. Czachor JS, Hamley HS, Elder BL. Atypical pneumococcal meningitis. *Infect Dis Clin Prac* 1998; 7: 240-2
3. Viladrich F, Gudiol F, Linores J, Rufi G, Ariza J, Pallares R. Characteristics and antibiotic therapy of adult meningitis due to penicillin-resistant pneumococci. *Am J Med* 1988; 84: 839-84
4. Sloas MM, Nbarrett FF, Chesney PJ, et al. Cephalosporin treatment failure in penicillin and cephalosporin resistant Streptococcus pneumoniae meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 662-6
5. Klugman KP, Friedlnd IR, Bradley JJ. Bactericidal activity against cephalosporin resistant Streptococcus pneumoniae in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 3(9): 1988-92
6. Sünbül M, Esen Ş, Eroğlu C, Akçam Z, Leblebicioğlu H. İki olgu raporu. Penisiline dirençli iki pnömokoksik menenjit olgusu. *Mikrobiyol Bül* 1998; 32: 343-50
7. Kocagöz S. Streptococcus pneumoniae ve antibiyotik direnci. *İnfeksi Hast Ser* 1998; 1(2): 60-2
8. Öncül O, Çavuşlu Ş, Yenen Ş. Penisiline dirençli pnömokoklar ülkemiz için gerçekten bir sorun mu? *Flora* 1999; 4(Suppl 2): 3-23
9. Öztürkeri H. Streptococcus pneumoniae'de penisilin direnç mekanizmaları *Klimik Derg* 1997; 10(2): 51-7
10. Negri MC, Morosin MI, Loza E, Baquero F. In vitro selective antibiotic concentration of beta lactams for penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae populations. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 122-5
11. Çavuşoğlu C, Hoşgör M, Tüger A, Özinel MA. Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin duyarlılığının araştırılması *Mikrobiyol Bül* 1997; 31: 113-8
12. Klugman KP, Saunders J. Pneumococcal resistance to extended spectrum cephalosporins in South Africa. *Lancet* 1993; 341: 1164.
13. Banadis WA. The cerebrospinal fluid. Physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 423-32
14. Gray LD, Federko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 130-45
15. Spanos A, Harrell FE, Jr, Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observation. *JAMA* 1989 262: 2700-7
16. Green JE. Approach to diagnosis of meningitis cerebrospinal fluid evaluation. *Infect Dis. Clin North Am* 1990; 4: 583-97
17. Bacterial, fungal, spirochetal, parasitic and sarcoid In: Adams RD, Victor M, Ropper AH, eds. *Principles of Neurology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1997: 695-741
18. La Scolera LJ Jr., Dryjia D. Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance. *J Clin Microbiol* 1984; 19: 187-90
19. Allan RT, Brian W, Michael S. Bacterial meningitis: recent advances in pathophysiology and treatment. *Ann Intern Med* 1990; 12: 610-23
20. Tunkel AR, Scheld WV. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 118-36
21. Elmore JG, Horwitz RI, Quagliarello VS. Acute meningitis with a negative Gram's stain: clinical and management outcomes in 171 episodes. *Am J Med* 1996; 100: 78-84
22. Rosenthal J, Golan A, Dagan R. Bacterial meningitis with initial normal cerebrospinal fluid findings. *Isr J Med Sci* 1989; 25: 186-8.
23. Paris MM, Hickey SM, Uscher MI, Shelton S, Olsen KD, McCracken GH Jr. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin and cephalosporin resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1320-4
24. Quagliarello V, Scheld M. Bacterial meningitis pathogenesis, and progress. *N Engl J Med* 1992; 327(12): 864-72
25. Schaad UB, Kaplan SL, McCracken GH, Jr. Steroid therapy for bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1995; 220: 685-90
26. Heftelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, et al. Management of community acquired pneumoniae in the era of pneumococcal resistance. A report from the drug resistant Streptococcus pneumoniae therapy working group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1399-1408.

27. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods For Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*. Approved Standard. NCCLS Document M7-A3. Villanova, Pa: NCCLS, 1993
28. Vandecasteele SJ, Knockaert D, Verhaegen J, Van Eldere J, Peetermans WE. The antibiotic and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis in adults: do we have to change our strategies in an era of increasing antibiotic resistance. *Acta Clin Belg* 2001; 56(4): 225-33
29. Watson DA, Musher DM, Verheef J. Pneumococcal virulence factors ana host immune responses to them. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 479-90
30. Kanegaye JT, Solimenzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001; 108(5): 1169-74
31. Gomez-Borretto D, Calderon-James E, Rodriguez RS, Espinosade los Monteros LE, Juarez M. Clinico-microbiological characteristics of meningitis caused by penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. *Salud Publica Mex* 1999; 41(5): 397-404
32. Rodetsky M. Duration of symptoms ana outcome in bacterial meningitis an analysis of causation ana the implications of a delay in diagnosis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 694-8
33. Low DE, Azveda Mc A. Streptococcus pneumoniae ana resistance. *APUA Newslett* 1999; 3: 1-8
34. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3: 171-96
35. Musher DM. Streptococcus pneumoniae In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 1811-30
36. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*. M2-A5. Approved Standard. Villanova, Pa: NCCLS, 1995

## KLİMİK DERGİSİ CİLT 16 BİLİMSEL DANIŞMANLARINA TEŞEKKÜR

*Klimik Dergisi'*nde yayımlanmak üzere gönderilmiş makalelerin değerlendirmesini yapan ve 16. cildin ortaya çıkmasında emekleri geçen aşağıdaki meslektaşlarımıza, *Klimik Dergisi'*nin bilimsel standardını yükselten üstün çabaları ve ayırdıkları değerli zaman için en içten teşekkürlerimizi sunarız.

Prof. Dr. Haluk Eraksoy  
Editör

Halis Akalın  
Filiz Akata  
Ayhan Akbulut  
Murat Akova  
Firdevs Aktaş  
Kemalettin Aydın  
Celal Ayaz  
Bilgehan Aygen  
Selim Badur  
Mehmet Bakır  
Çiğdem Bal  
İsmail Balık  
Bülent Baysal  
Mehmet Baysallar  
Rahmiye Berkiten  
Çağrı Büke  
Nahit Çakar  
Semra Çalangu  
Şaban Çavuşlu  
Dilek Çolak

Hasan Çolak  
Dinç Dinçer  
Mehmet Doğanay  
Levent Doğançı  
Belma Durupınar  
İsmail Hakkı Dündar  
Volkan Dündar  
Ekin Ertem  
Suna Gedikoğlu  
Deniz Gökengin  
Meral Gültekin  
Nezahat Gürler  
Selma Karabey  
Ali Kaya  
Demet Kaya  
Zeki Kılıçarslan  
İftihar Köksal  
Halil Kurt  
Latife Mamıkoğlu  
Reşit Mıstık

Lütfiye Mülazımoğlu  
Metin Otkun  
Y. Ali Öner  
İlhan Özgüneş  
Halit Özsüt  
Recep Öztürk  
Hakan Öztürkeri  
Neşe Saltoğlu  
Engin Seber  
Demir Serter  
Bülent Sümerkan  
Süheyla Sürücüoğlu  
Esin Şenol  
Emin Tekeli  
Okan Töre  
Ferda Tunçkanat  
Hüseyin Turgut  
Necla Tülek  
Salih Türkoğlu  
Onur Ural  
Meltem Uzun  
Ayşe Willke  
Ata Nevzat Yalçın  
Güler Yaylı  
O. Şadi Yenen  
Ayşe Yüce