

Reküran Menenjitler: 14 Olgu Nedeniyle

Hüsni Altunay, Oral Öncül, Şaban Çavuşlu

Özet: Bu çalışmada 1992-2001 yılları arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'nde reküran menenjit nedeniyle yatırılarak izlenen 14 olgu irdelendi. Olguların 13 (%92.9)'ü erkek, 1 (%7.1)'i kadındı. Yaşları 20-32 arasında (ortalama 22.9) değişmekteydi. Bir olgu onuncu, bir olgu yedinci, bir olgu beşinci, bir olgu dördüncü ve dokuz olgu da ikinci atakla başvurmuşlardı. Hastalardan biri ise kaç atak geçirdiğini (en az 5 atak) anımsayamadı. 5 (%35.7) olguda hastanemize ulaşmadan önce antibiyotik tedavisi başlatılmıştı. Olguların 8 (%57.1)'inde etken beyin-omurilik sıvısı (BOS)'ndan izole edildi. Bunların 7 (%50)'sinde *Streptococcus pneumoniae*, 1 (%7.1)'inde ise *S. pneumoniae* ile birlikte *Enterococcus faecalis* üretildi. Altta yatan sebepler arasında olguların 13 (%92.9)'ünde kafa travması ve 6 (%42.9)'sında buna bağlı dura mater ve kemik defekti, 1 (%7.1) olguda kronik otit ve mastoidit saptandı. Travmaya bağlı BOS fistüli olan 2 olguda rinore, 1 olguda da otore öyküsü vardı. Tedavide 12 (%85.7) olgu kristalize penisilin G (24 milyon ünite/gün İV/14 gün), etken saptanamayan 2 olgunun birinde sefotaksim (6 gr/gün İV/14 gün) ve birinde de seftriakson (4 gr/gün İV/14 gün) kullanıldı. Kristalize penisilin G kullanılan iki olgudan birinde pnömokok suşunun penisiline direnç geliştirmesi (MİK, 2 µg/ml), diğerinde ise BOS'tan pnömokokla birlikte enterokok izole edilmesi ve enterokok suşunun ampisiline dirençli bulunması nedeniyle tedavide penisilin kesilerek vankomisine (2 gr/gün İV/14 gün) geçildi. BOS fistülü varlığı radyolojik olarak saptanan 5 (%35.7) olgunun tıbbi tedavi sonrası cerrahi tedavileri yapıldı. Tüm olgularda tedavi ile tam şifa elde edildi.

Anahtar Sözcükler: Reküran menenjit, *Streptococcus pneumoniae*.

Summary: Recurrent meningitis. Report of 14 cases. In this study, 14 cases, [13 (92.9%) male and 1 (7.1%) female] followed in GATA Haydarpaşa Training Hospital due to recurrent meningitis, were investigated. The mean age was 22.9 (20-32) years. Ten episodes for one case, seven episodes for one case, five episodes for one case, four episodes for one case and two episodes for nine cases were seen. In one case, the episodes were more than five (he couldn't remember exact number of episodes). Previous antibacterial therapy was applied in 5 (35.7%) cases before our observation. *Streptococcus pneumoniae* isolated from cerebrospinal fluid in 8 (57.1%) culture positive cases. In one of these cases, *Enterococcus faecalis* was isolated with *Streptococcus pneumoniae*. The predisposing factors were head trauma for 13 (92.9%) cases, dura mater and bone defects for 6 (42.9%) cases and chronic otitis media and mastoiditis for 1 (7.1%) case. Rhinorrhea history was obtained for two cases and otorrhea history for one case with posttraumatic CSF fistula. Twelve of cases were treated with penicillin G. One culture negative case was treated with cefotaxime (4 g/day IV/14 day) and one case was treated with ceftriaxone (6 g/day IV/14 day). Penicillin resistance was found in one case with pneumococcal meningitis during penicillin G therapy and ampicillin-resistant *Enterococcus faecalis* was isolated in one case with *S. pneumoniae*. In both cases, the therapy was continued with vancomycin (2 g/day IV/14 day). In 5 (35.7%) cases, CSF fistula identified by radiological imaging methods, and surgical therapy was performed after medical therapy. All cases were treated successfully.

Key Words: Recurrent meningitis, *Streptococcus pneumoniae*.

Giriş

Menenjitler, çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu beyin zarı ve beyin dokusunda zedelenmeye, beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nda hücrel ve biyokimyasal değişiklikler sonucu nörolojik bulgulara yol açan inflamatuvar bir hastalıktır. Bir kişide birden fazla menenjit atağının görülmesi durumunda reküran menenjitten bahsedilir. En sık nedenler arasında, travma ve cerrahi girişimler sonrası BOS fistülleri, konjenital malformasyonlar, merkezi sinir sistemi tümörleri, immün yetersizlik (kompleman C5-C9 eksikliği ve splenektomi sonrası), parameningeal enfeksiyon odaklarının varlığı ve yetersiz medikal tedaviler sıralanabilir (1). Bu sebepler arasında travma ilk sıradadır ve rinore ya da otore ile karşımıza çıkabilir (2). Merkezi sinir sistemi ve kontamine yüzey arasında yapısal bütünlüğün kaybolması menenjite neden

olabilmektedir (3). Spontan BOS fistülleri daha nadir görülmekte olup tegmen ve posterior fossa defektlerine, anterior fossa tabanındaki ageneze, boş sella sendromuna, artmış intrakraniyal basınca, paranasal sinüs enfeksiyonlarına ve tümörlere bağlı gelişebilir (4).

Reküran menenjitlerde etkenler, genellikle üst solunum yollarında bulunan ve komşuluk yoluyla yayılım gösteren mikroorganizmalardır. *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* tip b olguların en önemli etkenleridir (5).

Dura materin anatomik yapısal bütünlüğünün bozukluğu olmaksızın da bazı durumlarda reküran menenjiti taklit edebilen klinik görünümle karşılaşılabilir. Bunlar [a] Behçet hastalığı, ailevi Akdeniz ateşi, romatolojik hastalıklar, sarkoidoz ve Mollaret menenjiti gibi nonbakteriyel durumlar, [b] ibuprofen, tolmetin, sulindak, INH, penisilin, trimetoprim-sülfametoksazol gibi ilaçlar, [c] intraspinal dermoidler, hemanjyom ve epidermal kistlerdir (1). Dura mater defektlerine bağlı reküran menenjitlerde yeni atağın önlenmesi için

Tablo 1. Olgularda En Sık Karşılaşılan Semptom ve Muayene Bulguları

Semptom ve Bulgular	Olgu Sayısı	(%)
Ateş	14	(100)
Meninks iritasyon bulgusu	14	(100)
Ajitasyon	10	(71.4)
Koma	6	(42.9)
Bilinç bulanıklığı	5	(35.7)
Baş ağrısı	8	(57.1)
Uykuya meyil	5	(35.7)
Bulantı-kusma	3	(21.4)
Fotofobi	8	(57.1)
Rinore	2	(14.3)
Otore	1	(7.1)

defekt alanlarının belirlenmesi ve onarılması gerekmektedir. Bunun için bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), intratekal radyopak madde verilerek uygulanan sisternografik yöntemler en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir (6).

Yöntemler

Bu çalışmada 1992-2001 yılları arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'nde reküran menenjit nedeniyle yatırılarak izlenen 14 olgu irdelenmiştir.

Çalışma kapsamına alınan olgularda en az iki kez menenjit atağı geçirmiş olma şartı konulmuştur. Predispozan faktörleri belirlemek amacıyla hasta ve/veya hasta yakınlarının sorgulaması yapılmıştır. Menenjit tanısı, BOS'un mikrobiyolojik ve biyokimyasal incelemeleri yapılarak konulmuş, bunun yanı sıra BBT, MRG gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerine de başvurulmuştur. Olguların 1'inde intratekal radyopak madde verilerek defekt alanı araştırılmıştır. Tüm olgularda ayrıca ayırtılı kulak burun boğaz ve nöroşirürji muayenelerine başvurulmuştur.

Tedavi, 12 (%85.7) olgunun kristalize penisilin G (24

milyon ünite/gün İV/14 gün), etken saptanamayan 2 olgudan birinde sefotaksim (6 gr/gün İV/14 gün) ve birinde de seftriakson (4 gr/gün İV/14 gün) ile yapılmış, kristalize penisilin G kullanılan iki hastada daha sonra vankomisin (2 gr/gün İV/14 gün) tedavisine geçilmiştir.

Sonuçlar

Olgularımızın 13 (%92.9)'ü erkek, 1 (%7.1)'i kadın olup yaş aralığı 20-32 (22.9) arasında değişmektedir. İlk gelişlerinde alınan öykü ve yapılan fizik muayenede, olguların tümünde ateş, baş ağrısı, meninks iritasyon bulguları saptanmıştır (Tablo 1). Bilinç olguların 6 (%42.9)'sında kapalı, 5 (%35.7)'inde bulanık, 3 (%21.4)'ünde ise açıktı.

Olguların tamamında BOS hücre sayısı mm³'te 1000'in üzerinde ve hücre tipi olarak polimorfonükleer lökositler (PML) bulunmuştur. Basınç tüm olgularda artmış, görünüm bulanık ve renk boz olarak saptanmıştır. BOS proteini tüm olgularda yüksek (71-580 mg/dl), BOS şekeri de eşzamanlı kan şekerinin 2/3'ünün altında saptanmıştır (Tablo 2).

BOS kültürü olguların 8 (%57.1)'inde pozitif bulunmuştur. Bunların 7'sinde *S. pneumoniae*, 1'inde de *S. pneumoniae* ile birlikte *Enterococcus faecalis* izole edilmiştir. Kültürde bakteri üretilmeyen olguların beşinde (%35.7), hastanemize ulaşmadan önce antibiyotik tedavisine başlandığı öğrenilmiştir. Çalışmamızda 1 (%7.1) olgu onuncu, 1 (%7.1) olgu beşinci, 1 (%7.1) olgu dördüncü, 1 (%7.1) olgu yedinci ve 9 (%64.3) olgu da ikinci atakla başvurdu. Hastalardan biri ise kaç atak geçirdiğini (en az 5 atak) anımsayamadı.

BOS kültüründe pnömokok izole edilen bir olguda tedavinin sekizinci gününde ateş yüksekliği, şiddetli baş ağrıları ve meninks iritasyon bulguları ve BOS profilinde kötüleşme saptandı. Aynı gün alınan BOS kültüründe *S. pneumoniae* izole edildi. İlk kültürde izole edilen suş, disk difüzyon yöntemiyle penisiline duyarlı iken, ikinci kültürden izole edilen suşta oksazilin direnci saptandı. Bu bakterinin penisilin için MİK değeri, Etest (AB BIODISK, Solna, İsveç) yöntemiyle 2 µg/ml olarak bulundu. Tedaviye penisilin G yerine vankomisinle (2 gr/gün İV/14 gün) devam edildi.

İki kez atak geçiren bir olguda ise, kristalize penisilin G (24 milyon ünite/gün, İV) tedavisinin ikinci gününde BOS kültüründen *S. pneumoniae* ve *E. faecalis* izole edildi. Anti-

Tablo 2. Olguların Beyin-Omurilik Sıvısı Bulguları

Olgu No	Renk-Görünüm	Protein (mg/dl)	Pandy Reaksiyonu	Şeker (mg/dl)	Hücre Sayısı (µl'de)/Türü	Kültür
1	Boz-bulanık	320	++++	34	1200/PML	-
2	Boz-bulanık	410	++++	22	1800/PML	-
3	Boz-bulanık	96	++++	48	1100/PML	<i>S. pneumoniae</i>
4	Boz-bulanık	71	++++	43	1400/PML	-
5	Boz-bulanık	525	++++	32	2100/PML	<i>S. pneumoniae</i>
6	Boz-bulanık	389	++++	24	1600/PML	<i>S. pneumoniae</i>
7	Boz-bulanık	512	++++	14	2600/PML	<i>S. pneumoniae</i>
8	Boz-bulanık	128	++++	38	1400/PML	<i>S. pneumoniae</i>
9	Boz-bulanık	580	++++	12	4600/PML	<i>S. pneumoniae</i>
10	Boz-bulanık	390	++++	29	3600/PML	-
11	Boz-bulanık	275	++++	42	2800/PML	<i>S. pneumoniae</i>
12	Boz-bulanık	198	++++	33	1900/PML	-
13	Boz-bulanık	278	++++	41	2300/PML	<i>S. pneumoniae</i> + <i>E. faecalis</i>
14	Boz-bulanık	191	++++	31	1400/PML	-

Tablo 3. Ülkemizde Reküran Menenjitlerle İlgili Araştırmalar

Yazar	Yıl	Olgu Sayısı	Kültür Pozitifliği (%)	Etkenler
Özdirim (14)	1981	-	-	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>
Yavrucu <i>et al.</i> (15)	1990	2	(100)	<i>S. pneumoniae</i>
Akalın ve Helvacı (16)	1992	8	(42)	<i>S. pneumoniae</i>
Turgut ve Aydın (17)	1992	3	(67)	<i>S. pneumoniae</i>
Oral <i>et al.</i> (18)	1994	3	(67)	<i>S. pneumoniae</i>
Hoşoğlu <i>et al.</i> (19)	1995	7	(43)	<i>S. pneumoniae</i>
Göktaş <i>et al.</i> (20)	1998	15	(27)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>

biyogram sonucunda pnömokok suşu penisiline duyarlı iken, enterokok suşunun ampisilin direnci gösterdiği, vankomisine ise duyarlı olduğu belirlendi ve tedaviye vankomisinle devam edildi.

Tanı amaçlı yapılan görüntüleme yöntemlerinde, olguların 6 (%42.9)'sında kemik dokusunun anatomik yapılarına ait posttravmatik defekt ve fistül saptandı. Olguların 3 (%21.3)'ünde frontal sinüse kadar uzanım gösteren frontal kemik lateralinde fistül hattı, 1 (%7.1)'inde frontal sinüse uzanım göstermeyen frontal kemik tabanına lokalize fraktür hattı, 1 (%7.1) olguda frontal kemikten başlayıp etmoid sinüse devamlılık gösteren fraktür hattı ve 1 (%7.1) olguda da tegmen defekti ile birlikte bulunan ve verteksi de kapsayan frontal ve mastoid kemik fistül hattı görülmüştür. Diğer 8 (%57.1) olguda geçirilmiş menenjite ait sekel yapıları ve akut menenjit bulguları saptanmıştır.

BOS fistül varlığı radyolojik olarak tanımlanan 5 (%35.7) olgunun tıbbi tedavilerinin ardından cerrahi tedavileri yapıldı. 1'inde medikal tedavinin halen sürmesi nedeniyle cerrahi tedavi sonraki bir döneme planlandı. Tüm olgularda tedavi ile tam şifa elde edildi.

İrdeleme

Reküran menenjitler için değişik nedenler sıralanmasına rağmen en sık görülen neden posttravmatik BOS fistülleridir (7,8). Bunun sebebi, kafatasını oluşturan kemiklerdeki kırıklar ve bu bölgede oluşan dura mater yırtıklarıdır. Kırıklar en sık frontal kemiğin lateralinde oluşur ve bu kırıklar frontal kemik boyunca aşağı ve frontal sinüsü de kapsayacak şekilde mediyale doğru ilerleyebilir. İkinci sıklıkta, frontal sinüsün bulunduğu bölgeye gelen direkt travmalara bağlı verteksi ve sinüs alanına doğru ilerleyen kırıklar görülür. Bazen glabellar alan ve etmoid sinüse kadar uzanım gösterebilir. Bu durumda, dural yırtıklar oluşabilir. Bunların dışında, orbital ve fasiyal travmalara bağlı rinore de oluşabilir (3). Posttravmatik otoreler ise çoğu kez, posterior fossa ve tegmen defektleri sonucunda anatomik yapının bozulmasıyla ortaya çıkabilir (4). Kafa travmaları bazen, otore ya da rinoreye neden olmayan fistül gelişimiyle de sonuçlanabilir. Bu, kırık ya da çatlağın büyüklüğüne, dura mater yırtığının derecesine ve anatomik bölgeye bağlıdır (9). Rinore ya da otore, travma dışında, intrakraniyal, otolojik, nazal, paranasal cerrahi, nadiren infeksiyöz ve neoplazik ya da Mondini displazisi gibi konjenital nedenlerle de oluşabilmektedir (6,10). Olgularımızın tamamının anamnezinde kafa travması olup, bunların 2 (%14.3)'sinde rinore, 1 (%7.1)'inde de otore öyküsü mevcuttu. Kliniğimizde takip edildikleri dönemde ol-

guların hiçbirisinde rinore ya da otore ile karşılaşılmadı. Görüntüleme yöntemleriyle, 3 (%21.3) olgumuzda frontal kemik lateralinde fistül hattı saptandı. Bu bölgede anatomik yapısının zayıf olması, reküran menenjit için en önemli risk faktörüdür.

Menenjit oluşumunda, bakterilerin nazofarinks mukoza-sının siliyer koruyucu mekanizmalarından korunmayı başararak, mukozal kolonizasyonu gerçekleştirdikleri ve endotel hücrelerinin interselüler bağlantılarını genişlettiği gösterilmiştir (11). BOS fistülü gelişen durumlarda, menenjit tablosu bakterinin endotel geçişine gereksinim duyulmaksızın BOS'u direkt kontaminasyonu ile oluşmaktadır.

Reküran menenjitlerde sorumlu tutulan etkenler genellikle üst solunum yolunda bulunan bakterilerdir. Bunlar görülme sıklığına göre, *S. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *H. influenzae*'dir (6,7). Bunların dışında çok daha seyrek olarak, *Neisseria lactamica*, *Staphylococcus aureus* ve dış kulak yoluyla temas söz konusu olduğunda daha az sıklıkla da *Pseudomonas aeruginosa* etken olarak karşımıza çıkmaktadır (12). *Escherichia coli* gibi Gram-negatif bakteriler, genellikle profilaktik antibiyotik kullananlarda görülmektedir (13). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda etkenlerin çoğunlukla *S. pneumoniae* olduğu bunu *N. meningitidis*'in izlediği görülmektedir (Tablo 3) (14-20). Çalışmamızda 7 olgumuzun reküran menenjit ataklarından tek başına *S. pneumoniae*'nin sorumlu olduğu, birinde ise pnömokokla birlikte *E. faecalis*'in reküran menenjit etkeni olduğu saptanmıştır. Bu olgunun enterokok burun taşıyıcısı olduğu saptanmış, fistül alanından BOS'a geçiş yaptığı düşünülmüştür.

Reküran menenjitte etken pnömokok olduğunda çoğunlukla BOS fistülünün varlığından şüphelenilmeli ve anatomik bir defekt alanı aranmalı, travma ya da konjenital anomali öyküsü bulunuyorsa o durumda da fistül akla gelmelidir (21). Anatomik yapının bozulması, sıklıkla rinore ve otore ile sonuçlanan fistül oluşumuna yol açar. Reküran menenjit öyküsü bulunan bir kişide aksi ispat edilene kadar ani başlangıçlı, tek taraflı, temiz, tuzlu su tadında ve su kıvamında olan burun akıntısı rinore olarak kabul edilmelidir (6). BOS'un burun sekresyonundan ayrımında protein elektroforezinden yararlanılır. Protein elektroforezinde transferin protein bandlarının görülmesi rinore açısından oldukça anlamlıdır (22).

Transdural fistül varlığından şüphelenildiğinde, direkt kafa grafileri yanında yüksek rezonanslı koronal ve aksiyal tomografik yöntemlere başvurulmalıdır. Direkt grafiler ile kemik hasarı gösterilebilir. Dura yırtığı ya da fistül varlığının gösterilmesinde kontrastlı BBT, MRG ve sisternografik yöntemler gerekir. Kribriiform ve temporal kemik yapıların-

da oluşan anatomik defektlerin ya da Mondini displazisi gibi konjenital nedenler kolayca belirlenebilir (23). Kontrast sisternografi, BOS kaçağının bulunduğu durumlarda fistül alanının belirlenmesi açısından faydalı bir görüntüleme yöntemidir. Kontrast madde olarak metrizamid günümüzde yan etkilerinden dolayı pek tercih edilmemektedir. Onun yerine lopamidol ve ioheksal kullanılabilir (24). Rinore ya da otore öyküsü bulunan üç olgumuza sisternografik tanı yöntemi kullanılmış ve fistül alanı saptanmıştır. Diğer olgularımıza ise direkt radyografik görüntüleme yöntemleri dışında yüksek rezonanslı BBT ve MRG uygulanmıştır. Görüntüleme yöntemleri sonucu, anatomik defekt saptanan 6 olgunun 5'ine medikal tedavi sonrası cerrahi tedavi uygulanmış, bir olguda ise medikal tedavisi henüz tamamlanmadığı için cerrahi tedavisi ileri bir tarihe planlanmıştır.

Pnömonoklarda penisilin direnci reküran menenjit tedavisinde önemli sorunlara yol açabilmektedir. Tekrarlayan ataklar pnömonokların penisilin bağlayan proteinlerinde yapısal değişikliğe neden olmaktadır. Bu durum dirençli suş seleksiyonunu artırmaktadır. Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, pnömonoklarda orta düzey penisilin direncinin %24, yüksek düzey direncin ise %4 olduğu görülmektedir (25). Hastanemizde yapılan araştırmalarda 1993-97 döneminde %12 ve %0 olan orta düzey ve yüksek düzey direnç oranları, 2000 yılında %26.7 ve %3.9 oranlarına ulaşmıştır (26,27).

Bunun dışında ülkemizde son yıllarda penisiline dirençli pnömonok suşlarıyla gelişen menenjit olgularından da söz edilmektedir (28). Bu veriler, reküran menenjit olgularında izole edilen pnömonok suşlarında penisiline duyarlılığın araştırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Reküran menenjitli olgularda fistül ya da defektif alan bulunduğu, cerrahi yönden tedavi mutlaka değerlendirilmelidir. Profilaktik antibiyotik kullanımı, yeterli terapötik etkinlik oluşturamayacağı ve dirençli suş seleksiyonunu artıracığından dolayı önerilmemektedir (29). Reküran pnömonok infeksiyonlarının önlenmesi açısından pnömonok aşısı, riskli gruba (orak hücreli anemi, splenektomi vb.) uygulanabilir (11,30).

Sonuç olarak, menenjit nedeniyle oluşan her atak, insan hayatını tehdit eden önemli bir sorundur. Defektif alanların BOS kaçağına ve reküran menenjit oluşumuna zemin hazırladığı göz önüne alınır, travma öyküsü olmayan hastalarda dahi defekt alanı araştırılmalı ve radyolojik görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Kılıçturgay K. Menenjitler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 869-79
2. Eljamel MS, Foy PM. Acute traumatic CSF fistulae: the risk of intracranial infection. *Br J Neurosurg* 1990; 38:381-5
3. Lewin W. Cerebrospinal fluid rhinorrhea in closed head injuries. *Br J Surg* 1954; 42:1-18
4. Ferguson BJ, Wilkins RH, Farmer J, Hudson W. Spontaneous CSF otorrhea from tegmen and posterior fossa defects. *Laryngoscope* 1986; 96:635-44
5. Durand MC, Colderwood SB, David SW. Acute bacterial meningitis in adults (a review of 493 episodes). *N Engl Med J* 1991; 328:21-8
6. Pappas DG, Hammerschlag PE, Hammerschlag M. Cerebrospinal fluid rhinorrhea and recurrent meningitis. *Clin Infect Dis* 1993; 17:364-8
7. Maitra S, Ghosh SK: Recurrent pyogenic meningitis-A retrospective study. *Q J Med* 1989; 73:919-29
8. Kirchner FR, Proud GO. Method for the identification and localization of cerebrospinal fluid, rhinorrhea and otorrhea. In: Sixty-Third Annual Meeting of the American Laryngological Rhinological and Otological Society. Inc. (Miami Beach, Fla., March 16, 1960): 921-31
9. Morley TP, Hetherington RF. Traumatic cerebrospinal fluid rhinorrhea and otorrhea, pneumocephalus and meningitis. *Surg Gynecol Obstet* 1957; 104(1):88-98
10. Valmout P, Palva A. Recurrent meningitis due to pneumococci and nontypable Haemophilus influenzae in a child with a Mondini malformation. *Infection* 1986; 14:36-7
11. 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*. Fifth ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:959-1006
12. Denning DW, Gill SS. Neisseria lactamica meningitis following skull trauma. *Clin Infect Dis* 1991; 13:216-8
13. Lau YL, Kenna AP. Post-traumatic meningitis in children. *Injury* 1986; 17:407-9
14. Özdirim E. Recurrent meningitis in childhood (Hacettepe series of 53 cases). *Türk J Pediatr* 1981; 23:29-36
15. Yavrucu S, Bilgin S, Akdemir B. İki rekürren menenjit olgusu. *Ege Tıp Derg* 1990; 29(4):1082-3
16. Akalın H, Helvacı S. Rekürren menenjitler. *İnfeksiyon Derg* 1992; 6(1):23-5
17. Turgut H, Aydın K. Rekürren menenjit: üç olgu nedeniyle. *İnfeksiyon Derg* 1992; 6(3):217-8
18. Oral B, Özökmen D, Kimikli S, Nazlıoğlu A. Üç olgu nedeniyle tekrarlayan menenjitler. *İnfeksiyon Derg* 1994; 8:71-3
19. Hoşoğlu S, Ayaz C, Çümen B, Geyik MF, Merdan S, Özen A. Rekürren bakteriyel menenjit: yedi olgunun bildirimi [Özet]. In: Eraksoy H, Yenen OŞ, eds. *5. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (4-6 Eylül 1995, İstanbul) *Kongre Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1995:91
20. Göktepe P, Ceran N, Coşkun D, Şimşek S, Karagül E. Onbeş rekürren menenjit olgusu. *Flora* 1998; 3(1):53-60
21. Gurdjian ES, Webster JE. The surgical management of traumatic cranionasal fistulas. *Surg Clin North Am* 1953; 33:1115-25
22. Irjala K, Suonpaa J, Laurent B. Identification of CSF leakage by immunofixation. *Arch Otolaryngol* 1979; 105:447-8
23. Odrezin GT, Royal SA, Young DW. High resolution computed tomography of the temporal bone in infants and children: a review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1990; 19:15-31
24. Drayer BP, Warner MA, Sudilovsky A, et al. Iopamidol vs metrizamide: a double blind study for cervical myelography. *Neuroradiology* 1982; 24:77-84
25. Öncül O, Çavuşlu Ş, Yenen OŞ. Pnömonoklarda penisilin direnci ülkemiz açısından gerçekten bir sorun mu? *Flora* 1999; 4(Suppl 2):3-23
26. Öncül O, Çavuşlu Ş, Özsoy MF, Altunay H, Yenen OŞ. Pnömonok suşlarında penisilin direncinin araştırılması. *Klimik Derg* 1999; 12: 3-8
27. Erdem H, Öncül O, Altunay H, Özsoy MF, Pahsa A, Çavuşlu Ş. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'nde izole edilen pnömonoklarda penisiline direnç trendi [Özet]. In: Cengiz AT, Erdem B, Dolapçı Gİ, Tekeli FA, eds. *XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi* (8-13 Ekim 2000, Antalya) *Program ve Özet Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti ve Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2000:385
28. Taşova Y, Saltoğlu N, Dündar İH. Çok ilaca dirençli pnömonokal menenjit: bir olgu sunumu. *Flora* 1998; 3(2):134-9
29. Brown M, Louvess S, Baystan R, et al. Antimicrobial prophylaxis in neurosurgery and after head injury. *Lancet* 1994; 344: 1547-51
30. McGovan JE. Antibiotic-resistant bacteria and healthcare systems: four steps for effective response. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16:67-70