



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

2010-2018 YILLARI ARASINDA DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALINA BAŞVURMUŞ MENENJİTLİ
HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet NERGİZ

DİYARBAKIR, 2018



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**2010-2018 YILLARI ARASINDA DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALINA BAŞVURMUŞ MENENJİTLİ
HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet NERGİZ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Kamil YILMAZ

DİYARBAKIR, 2018

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında, bilgi ve deneyimleri ile bana destek olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Kamil YILMAZ ile çalışmamıza katılan, destekleyen ve yetişmemde emeği geçen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma, iyi ve kötü zamanları paylaştığımız araştırma görevlisi arkadaşlarıma, desteğini ve yardımını her zaman yanımda hissettiğim aileme teşekkürü borç bilirim...



ÖZET

2010-2018 YILLARI ARASINDA DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALINA BAŞVURMUŞ MENENJİTLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Akut bakteriyel menenjit çocukluk çağının sık görülen morbidite ve mortalitesi yüksek olan enfeksiyon hastalıklarındandır. Viral, bakteriyel, ya da daha az olarak mantar, ilaç kaynaklı ya da onkolojik olabilir. Akut menenjit tanısı almış hastaların epidemiyolojik, klinik, laboratuvar verilerini, BOS' un hücresel ve biyokimyasal özelliklerini incelemek ve gerekli olgularda görüntüleme yöntemlerini uygulayarak elde edilen sonuçların tanıdaki değerini belirlemek, prognostik faktörlerini ve risk faktörlerinin mortalite ile olan ilişkilerini saptamak, uygulanan tedaviye yanıtlarını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Ocak 2010-Ocak 2018 tarihleri arasındaki 8 yıllık süreçte Çocuk Servisimizde akut bakteriyel veya modifiye pürülan menenjit tanısı konulan ve yatırılarak tedavi edilen 49 olgu ile 61 kontrol grubu hastaları arasındaki yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, serum ve BOS bulguları, kültürlerde üretilen etkenler, kullanılan antibiyotikler, steroid tedavisi, aldığı tedavi ile tedavi süresi, klinik, laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Menenjit tanısı almış hastalar ile kontrol grubu hastaları arasında yaş dağılımı, cinsiyet, sodyum, potasyum, kalsiyum, CRP, INR, WBC, NLO, MCV, RDW, MPV, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, kreatinin, glukoz değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Menenjit tanısı alan hastaların bakılan BOS Kültürlerinin 35'inde kültürde üreme olmadı. *S.Aureus* 2 hastada, *S.Pneumoniae* 2 hastada ve *S.Hominis* 2 hastada ürerken, *S.Viridans*, *S.Epidermidis*, *S.Capitis* ve *E.Faecalis* 1'er hastada üreme oldu. Menenjit tanısı alan hastaların 24'ünde kan kültüründe üreme olmadı. Sadece *S.Epidermidis* 1 hastada ve *S.Pneumoniae* 1 hastanın kan kültüründe üreme oldu.

Sonuç: Menenjitli hastalar ile kontrol grubu arasında tetkik ve tedavide anlamlı farklılıklar mevcut. Tetkiklerdeki anlamlı farklılıklar için daha geniş hasta grubu ve farklı çalışmaların yapılması gerekir.

Anahtar sözcükler: menenjit, ateş, crp, nlo, mpv

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF MENINGITIS PATIENTS WHO APPLIED TO PEDIATRICS DEPARTMENT OF DICLE UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE BETWEEN 2010-2018

Aim: Acute bacterial meningitis is a frequent infectious disease of childhood with high rates of morbidity and mortality. Causes of meningitis might be viral, bacterial; or to a lesser extent fungal, drug-induced or oncologic. This study aims to identify epidemiologic and clinical characteristics of patients, laboratory results, cellular and biochemical characteristics of CSF, the relation of prognostic and risk factors with mortality; to use and determine the value of imaging methods in necessary cases; and evaluate the response to the medical therapy.

Material and Method: This study retrospectively evaluated age, gender, presenting complain, serum and CSF findings, agents reproduced in cultures, antibiotics use, steroid treatment, administered treatments and their duration, clinical and laboratory findings by comparing control group of 61 healthy individuals with the case group which includes 49 patients who were diagnosed with acute bacterial or purulent meningitis and received inpatient treatment in Dicle University Faculty of Medicine in an 8-year span between January 2010 - January 2018.

Results: A significant difference was identified between meningitis and control groups in terms of age distribution, gender, sodium, potassium, calcium, CRP, INR, WBC, NLO, MCV, RDW, MPV, lymphocyte count, creatinin, glucose. Of CSF cultures of meningitis patients, there was no reproduction in cultures of 35 cases. Reproduction of agents was as follows: *S. Aureus* in 2 patients, *S. Pneumoniae* in 2 patients, *S. Hominis* in 2 patients and *S. Viridans*, *S. Capitis* and *E. Faecalis* each in 1 patient. There was no reproduction in blood cultures of 24 patients who were diagnosed with meningitis. Only blood cultures with positive results showed *S. Epidermidis* in 1 patient and *S. Pneumoniae* in 1 patient.

Conclusion: There were significant differences of work-up and treatment between meningitis patients and control group. Further studies with larger patients population are required for the significant differences of diagnostics.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Menenjit Tanımı	2
2.2. Tarihçe	2
2.3. Epidemiyoloji	3
2.3.1. Bakteriyel Etkenler	5
2.3.2. Viral Menenjitler	18
2.3.3. Parazitler	20
2.3.4. Tüberküloz	21
2.3.5. Aseptik Menenjit	21
2.3.6. Nonenfeksiyöz Menenjit	21
2.4. Patogenez	22
2.4.1. Anatomi	24
2.5. Tanı	27
2.5.1. Fizik Muayene	28
2.5.2. Laboratuvar	30
2.6. Tedavi 38.....	38
2.6.1. Antimikrobiyal Tedav38.....	38
2.6.2. Destek Tedaviler40	39
2.7. Bakteriyel Menenjitin Komplikasyonları ve Patogenezi	40
2.7.1. Erken Komplikasyonlar	40
2.7.2. Geç Komplikasyonlar	44
2.8. Önlemler	45

2.8.1.Aşılar.....	45
2.8.2. Kemoproflaksi	46
3. GEREÇ ve YÖNTEM	48
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	85
7. KAYNAKLAR	86



TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfalar</u>
Tablo 1: Yaş gruplarına göre etkenler	6
Tablo 2: Özel durumlarda saptanan etkenler	6
Tablo 3: BOS normal özellikleri	26
Tablo 4: Etkenlere göre BOS bulguları	36
Tablo 5: Menenjitlilerde BOS kültür dağılımı	57
Tablo 6: Menenjitlilerde kan kültür dağılımı	58
Tablo 7: Menenjit-Kontrol grubu biyokimya değerleri	73
Tablo 8: Menenjit-Kontrol grubu hemogram değerleri	74
Tablo 9: Menenjitlilerde tedavi dağılımı	75

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfalar</u>
Şekil 1: Menenjitlilerde cinsiyet dağılımı	50
Şekil 2: Kontrol grubu cinsiyet dağılımı	51
Şekil 3: Yaş dağılımı	51
Şekil 4: Menenjitlilerde ateş sıklığı	52
Şekil 5: Baş ağrısı sıklığı	52
Şekil 6: Kusma sıklığı	53
Şekil 7: Bilinç değişikliği sıklığı	53
Şekil 8: Meninx irritasyon bulgusu sıklığı	54
Şekil 9: Fontanel bombeliği sıklığı	54
Şekil10: Halsizlik-güçsüzlük sıklığı	55
Şekil 11: Menenjitlilerde glukoz dağılımı	55
Şekil 12: Menenjitlilerde BOS protein dağılımı	56
Şekil 13: Menenjitlilerde BOS/serum glukoz dağılımı	57
Şekil 14: MenenjitlilerdeBOS Kültür dağılımı	58
Şekil15: Menenjitlilerde Kan Kültür dağılımı	59
Şekil16:MenenjitlilerdeAST dağılımı	59
Şekil17:Kontrol grubu AST dağılımı	60
Şekil18: Menenjitlilerde sodyum değeri dağılımı	61
Şekil 19: Kontrol grubu sodyum değeri dağılımı	61
Şekil 20: Menenjitlilerde potasyum değeri dağılımı	62
Şekil 21: Kontrol grubu potasyum değeri dağılımı	62
Şekil 22: Menenjitlilerde kalsiyum değeri dağılımı	63
Şekil 23: Kontrol grubu kalsiyum değeri dağılımı	63
Şekil24:Menenjitlilerde kreatinin değeri.....	64
Şekil25:Kontrol grubukreatinin değeri dağılımı.....	64
Şekil26:Menenjitlilerde glukoz değeri dağılımı.....	65
Şekil27:Kontrol grubu glukoz değeri dağılımı.....	65
Şekil28: Menenjit crp değeri dağılımı.....	66
Şekil29:.. Kontrol grubu crp değeri dağılımı.....	66
Şekil 30:Menenjitlilerde PT dağılımı.....	67

Şekil 31: Menenjitlilerde ınr değeri dağılımı.....	68
Şekil 32: Menenjitlilerdewbcdeğeridağılımı.....	68
Şekil 33: Kontrolgrubu wbc değeri dağılımı.....	69
Şekil 34: Menenjitlilerde mcv değeri dağılımı.....	70
Şekil 35: Kontrol grubu mcv değeri dağılımı.....	70
Şekil 36: Menenjitlilerde rdw değeri dağılımı.....	71
Şekil 37: Kontrol grubu rdw değeri dağılımı.....	71
Şekil 38: Menenjitlilerde mpv değeri dağılımı.....	72
Şekil 39: Kontrol grubu mpv değeri dağılımı.....	72



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
AÇIP	: Advisory Committee on Immunization Practices
ADH	: Antidiüretik hormon
APTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CFU	: Colony Forming Unit
CMV	: Cytomegalo virüs
CRP	: C reaktif protein
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein-Barr virüs
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
HHV-6	: Human Herpes virüs-6
HSV	: Herpes virüs
HTLV	: İnsan T Lenfosit Virüs
Hib	: H. influenzae tip-b
IV	: İntravenöz
IVIG	: İntravenöz Immun Globulin
INH	: İzoniasid
KİBAS	: Kafa içi basınç artışı sendromu
LAT	: Lateks aglütinasyon testi
LCMV	: Lenfositik koriomenenjit virüs
LP	: Lomber ponksiyon
LOS	: Lipooligosakkarit
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MIK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
ml	: Mililitre
MLST	: Multilocus Sekans Yazma

MMR	: Motor mental retarde
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
MR	: Manyetik Rezonans
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NBA	: Moleküler yaklaşım yüzey antijenleri
NSAİD	: Non steroid antienflamatuar ilaçlar
NLO	: Nötrofil sayısı /lenfosit sayısı
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PNL	: Polimorfonükleer lökosit
PT	:Parsiyel tromboplastin
PRP	: Polisakkarid poliribozilribitol fosfat
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
Tmp-smx	: Trimetoprim-sülfametoksazol
USG	: Ultrasonografi
UADHS	: Uygunsuz ADH salınımı sendromu
VNTR	: Değişken Tandem Tekrar Analizi
VZV	: Varisella Zoster Virüs
WBC	: Beyaz küre sayısı, lökosit
WGS	: Bütün Genom Dizileme

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut bakteriyel menenjit; beyin ve spinal kordun etrafını saran, pia mater ve araknoid membranların çeşitli bakteriler tarafından meydana getirilen inflamasyonu olarak tanımlanır. Bu inflamatuvar süreçte subaraknoid boşluktaki beyin omurilik sıvısı (BOS) etkilenmektedir. Klinik olarak meningeal semptomlar saatler veya günler içinde gelişir. Akut bakteriyel menenjit çocukluk çağındaki mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir ve çocukluk çağı yaş grubunda hala dünyada büyük bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir.

Çocukluk çağı akut bakteriyel menenjitlerin en sık görülen üç etkeni *Streptococcus pneumoniae* (S. Pneumoniae), *Neisseria meningitidis* (N. Meningitidis) ve *Haemophilus influenzae* tip b (H. İnfluenzae tip b)'dir (1). Tıbbi bakım ve tedavideki ilerlemeler sayesinde morbidite ve mortalite oranları azalmıştır. Bunun yanında dirençli pnömokok suşlarının ortaya çıkması yeni jenerasyon ilaçların geliştirilmesini mecburi hale getirmektedir (2). Akut menenjit hastalarının tanısında klinik değerlendirmenin yanı sıra, eğer kontrendike bir durum yoksa lomber ponksiyon (LP) ile BOS örneğinin alınması ve makroskopik, mikroskopik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik olarak araştırılması gerekir (3-7). Gelişmiş ülkelerde rutin uygulanan Konjuge *Haemophilus influenzae* tip b ve pnömokok aşısı menenjit insidansının azalmasını sağlamıştır. Ayrıca meningokok aşısı ile ilgili olan çalışmalar güncelliğini korumaktadır. Son olarak bulunan tetravalan konjuge meningokok aşısı immunizasyonu sağlamada etkili bulunmuştur (8-10). Meningokok aşısıyla ilgili bu olumlu çalışma sonuçları bizi gelecekte bu aşının rutin uygulanmaya girmesi yönünden umutlandırmaktadır. Tüm bu gelişmelere rağmen gelişmekte olan ülkelerde bu aşının uygulanması hala ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı; akut bakteriyel menenjit tanısıyla hastaneye yatırılıp takip ve tedavi edilen hastaların klinik, epidemiyolojik, hematolojik verilerini, BOS'un hücresel ve biyokimyasal özelliklerini incelemek ve akut bakteriyel menenjit tanısı alan hastalar ile kontrol grubu hastaları arasındaki demografik, hematolojik verileri arasındaki farklılıkları araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Menenjit Tanımı

Menenjit, beyni ve spinal kanalı çevreleyen meningeal zarların ve spinal kordun inflamasyonudur. Viral, bakteriyel, mantar, ilaç kaynaklı ya da onkolojik olabilir (11-13). Viral enfeksiyonlar akut menenjit vakalarının %90'ına yakınından sorumludurlar (14). Menenjite neden olan virüsler olarak enteroviruslar, kabakulak ve herpes viruslar sayılabilir. Çoğu viral menenjit vakası destekleyici tedaviye cevap verir ve 7–10 günde iyileşir. En sık neden olan bakteriler ise; *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *N.meningitidis*, *Listeria monocytogenes*'dir (15). Bakteriyel menenjit viral menenjite göre daha ciddi bir menenjit çeşididir. Mortalite oranı %10 civarındadır (16). Akut, subakut veya kronik olabilir. Akut menenjit ateş, baş ağrısı, ense sertliği ve meningeal irritasyon bulguları ile karakterize ve bulguların birkaç saat ile birkaç gün içerisinde meydana gelen akut tablodur (17). Subakut veya kronik menenjit haftalar, aylar veya yıllar içinde ortaya çıkabilir. Bazen klinik olarak akut menenjitte karışabilir. Klinik bulgular akut menenjitteki gibi ama klinik daha geç ortaya çıkar. Akut menenjite göre fokal nörolojik bulgular daha sık görülür. Subakut veya kronik menenjit etyolojide sıklıkla *Myocobacterium tuberculosis*, çeşitli funguslar (*Coccidioides* spp, *Cryptococcus neoformans*, *histoplazmoz*) veya spiroketler (*Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*) içerir (18,19).

2.2. Tarihçe

Hipokrat M.Ö.460 yılında "Kulakta akut ağrı ve yüksek ateş ölüme neden olur" sözüyle kulak enfeksiyonlarının intrakranyal sonuçlarına değinmiştir (20). İbn i Sina da meningismus bulgularından bahsetmiştir(21). 1768 yılında Edinburgh Üniversitesi'nden Prof.Dr. Robert Whyt postmortem yaptığı çalışmada, tüberküloz menenjiti için "Beyinde su toplanması" olarak tariflemiştir (21,22). 1882 yılında Kernig ve 1909 yılında Brudzinski tarafından da meningismus'un fizik muayene bulguları tanımlanmıştır (23,24). Kayıtlara göre ilk büyük menenjit salgını 1805 yılında Cenevre'de saptanmış (25,26). Menenjit etkeninin bakterilerin etken olduğunu ilk tespit eden ise 1887 yılında *meningococcus* bakterisini tanımlayan Avusturyalı bakteriyolog Anton Weichselbaum'dir (27). 1906 yılında Simon

Flexner adlı bilimadamı atlarda antiserumu bularak meningokokkal hastalığa bağlı ölümleri azaltmıştır (28,29). Antibiyotiklerin keşfi ve kullanımından önce bakteriyel menenjitler genellikle fatal seyretmekteydi. 1944 yılında penisilin kullanımının menenjitli hastalarda faydası tespit edilmiştir (30). 1900'li yılların sonlarında *H. influenzae tip-b (Hib)* aşısının geliştirilmesi ile bu etkenin yol açtığı menenjit vakaları belirgin bir şekilde azalmıştır (31-34). Steroid kullanımı ile prognoz oldukça iyileşmiştir (29,35,36).

Lomber ponksiyonu (LP) ilk kez Londra'lı Dr.Walter Essex Wynter, 1889 yılında 4 tüberküloz menenjit vakasında intrakranyal basıncı azaltmak için yapmıştır (37). Daha sonra Alman Dr.Heinrich Quinke tarafından ilerletilmiştir (38,39). 1895 yılında BOS'da menenjitin tanımlanması ilk olarak Dr. Arthur H. Wentworth tarafından yapılmıştır (40).

2.3. Epidemiyoloji

Menenjitin epidemiyolojisinde yaş, cinsiyet, bağışıklık durumu (immun yetersizliğe yol açan hastalıklar, ilaçlar, neoplaziler, aşılama durumu, splenektomi), bazı kan hastalıkları (orak hücreli anemi, diğer hemoglobinopatiler), anatomik defektler (meningomyelosel, meningosel, kafa travmaları), çevre doku enfeksiyonları (sinüzit, otitis media), iklim, mevsim ve coğrafi özellikler, tıbbi açıdan yeterlilik, sosyoekonomik koşullar, sağlık hizmetine ulaşılabilirlik gibi faktörler önemli rol oynarlar (31,32,41-46).

Haemophilus influenzae menenjitleri daha çok kış ve sonbahar aylarında, meningokok ve pnömokok menenjitleri ise ilkbahar ve kış aylarında görülür (47-48). Menenjitler genellikle sporadik olarak ortaya çıkarlar. Ancak meningokok menenjitleri epidemik olarak da ortaya çıkabilir. Çocuk yurtlarında ise *Haemophilus influenzae'* nin yaptığı küçük salgınlar meydana gelmiştir (49).

Menenjit ülkemizde bildirimi zorunlu hastalıklar arasındadır. Kesin sıklığı bilinmiyor. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre gelişmiş ülkelerde yıllık olarak bakteriyel menenjit 100.000'de 3, viral menenjit 100.000'de 10,9 olarak tespit edilmiştir. Centers for Disease Control (CDC) surveyans verileri ile 1998-2007 yılları arasında Amerika'da toplam 3188 menenjit vakası incelenmiş ve bakteriyel menenjit insidansının çocuk yaş grubunda genel olarak %31 oranında azaldığı

(2/100.000'den 1,38/100.000'e gerilediği), 2 ay altındaki yaş grubunda değişiklik olmadığı ve diğer çocuk yaş gruplarında ise %51-%64 arasında azaldığı saptanmıştır. Mortalite oranının ise %15,7'den %14,3'e gerilediği tespit edilmiştir (5).

Etkenlerin dağılımına bakıldığında *S. pneumoniae* %58, *N. meningitidis* %13,9, *H. influenzae* %6,7, *Listeria monocytogenes* %3,4 sıklıkta görülmüştür (5). Yapılan çalışmaların çoğunda viral menenjitin daha sık görüldüğü ve yaz aylarında arttığı saptanmıştır (20). Bildirilen en büyük salgın Afrika'da 1996-1997 yıllarında olmuş; 14 ülkede 250.000'den fazla vaka, 25.000 ölüm bildirilmiştir (45). 1996 yılından sonraki en büyük salgın ise 2009 yılında olmuş, 88199 menenjit vakası, 5352 ölüm kaydedilmiş; bunlardan Burkina Faso'da 6145 vaka ve 863 ölüm, Nijerya'da 4699 vaka ve 322 ölüm, Çad'da 3058 vaka ve 231 ölüm olarak bildirilmiştir (50).

Meningokokkal hastalık salgınları genelde insanların toplu yaşadığı yer ve zamanlarda (okul kampüsleri, yıllık yapılan hac ibadeti dönemleri, ordu) ortaya çıkarlar (32,43,46). Bakteriyel menenjitin yerel dağılımında önemli farklılıklar vardır. *N. meningitidis* grup B ve C daha çok Avrupa ülkelerinde saptanırken, grup A Asya'da ve meningokok kuşağı bölgesinde hastalığın %80-85 gibi yüksek oranda olduğu Afrika'da saptanan ve salgınlar yapan etkenler olarak saptanmıştır (42).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılında yayınladığı verilerde dünya genelinde yıllık mortalite 170.000 olarak açıklanmıştır. Pnömonokok ve Hib aşılarının rutin uygulanması ile bu mikroorganizmalarla oluşan menenjit insidanslarının azaldığı saptanmıştır. Meningokok aşısının kullanımının artmasıyla da epidemiyolojide değişiklikler olacağı tahmin edilmektedir (5,31,32,34,51).

Çok farklı etkenler leptomeningeal enflamasyona sebep olabilir. Menenjitler genelde mikroorganizmalar ve çoğunlukla viral etkenlerle oluşur. Morbidite ve mortalite oranlarına bakıldığında en önemli etkenin bakteriyel kaynaklı menenjitler olduğu saptanmıştır (32,43).

Ülkemizdeki etkenlerin dağılımına bakıldığında, Arda ve arkadaşlarının 1994-2003 yılları arasında Türkiye'deki akut pürülan menenjit vakalarını değerlendirdiği çalışmasında, kültürde üreme saptanan 784 vakanın %58'inde *S.*

pneumoniae, %32'sinde N. meningitidis,%4'ünde ise S. aureus'un izole edildiği belirtilmiştir. Bu çalışmada H. influenzae sadece iki olguda tespit edilmiştir.

2.3.1. Bakteriyel Etkenler

Menenjitte neden olan bakteriyel etkenler yaşa göre değişmektedir (Tablo 1). Yenidoğan döneminde en sık bakteriyel menenjit etkeni gelişmiş ülkelerde grup B streptokoklardır (S. agalactiae).

İkinci sıklıkta saptanan patojen K1 antijeni taşıyan Escherichia coli (E. Coli) türleridir. Gelişmekte olan ülkelerin çoğunda ise E.coli, Klebsiella, Enterobacter ve salmonella türleri gibi diğer gram-negatif enterik basiller yenidoğan menenjitinin başlıca sebepleridir (52).

Daha büyük bebek ve çocuklarda ise etkenler S. Pneumoniae, N. meningitidis serotipleri, 5 yaşından küçük çocuklarda H. influenzae'dır (7,31,32,34,43,). Bütün çocukluk çağında en sık görülen etken ise N.meningitidis'tir (32,43). Ergen ve yetişkinlerde S.pneumoniae ve N.meningitidis sık görülürken, 50 yaş üzeri erişkinler ve bağışıklık sisteminde yetersizlik olanlarda ise en sık L. monocytogenes görülür (7,32,53).

Bazı durumlarda etkenler değişmektedir (Tablo 2). Serebral şant, kafa travması sonrasında, ekstrasventriküler drenaj, Ommaya rezervuarı gibi dış ortamlarla direkt teması yol açan durumlarda stafilokoklar, pseudomonas, gram (-) basillerle enfeksiyon riski artmaktadır (7,32,53). Tüberküloz menenjitleri genel toplum sağlığının düşük olduğu ülkelerde daha sık görülür. İmmun sistemi zayıflatan tedaviler ve AIDS gibi bazı hastalıklarda da görülebilmektedir (54).

Tekrarlayan bakteriyel menenjitler merkezi sinir sisteminin (MSS) dış ortamla temasına neden olan kafa tabanı, immün sistem yetersizlikleri (özellikle kompleman eksiklikleri, aspleni HIV enfeksiyonu) ve kronik sinüzit, nöroenterik kistler, petroz piramidi etkileyen kırıklar ya da paranazal sinüsler, dermal sinüs traktı, otit, mastoidit enfeksiyonları olanlarda ortaya çıkabilmektedir (32,55). Tekrarlayan menenjit sıklığı net olarak bilinmemesine rağmen çocukluk yaş grubunda %1.3, erişkin yaş grubunda ise % 5-6.2 olarak çalışmalarda bildirilmiştir (56-58).

Tablo 1: Yaş gruplarına göre etkenler (31,32,43)

Yenidoğan	• Streptococcus agalactiae (grup B streptokok) • Gram(-) enterik basiller (E.coli, K. pneumoniae, Proteus, Citrobacter) • Listeria monocytogenes
1-3 ay	• Streptococcus agalactiae • Streptococcus pneumoniae • Neisseria meningitidis • Haemophilus influenzae tip b
4 ay-5 yaş	• Streptococcus pneumoniae • Neisseria meningitidis • Haemophilus influenzae tip b (aşılanmanın olmadığı bölgelerde)
5 yaş üstü ve erişkin	• Neisseria meningitidis • Streptococcus pneumoniae • Listeria monocytogenes (özellikle 50 yaş üstü ve bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda)

Tablo 2: Özel durumlarda saptanan etkenler (31,32,59)

Şanlı hastalar	• S. epidermidis, S. aureus
Kranyal Fraktür	• S. pneumoniae
Aspleni, orak hücreli anemi	• S. pneumoniae, N. meningitidis, Salmonella
C3-C5 eksikliği	• N. meningitidis
Meningomyelose, dermal fistül	• S. aureus, E. coli
Ig G2 eksikliği	• H. influenzae tip b
Kronik otit, sinüzit, mastoidit	• S. pneumoniae
Penetran kafa yaralanmaları	• Stafilokoklar
Renal transplantasyon, T hücre yetersizliği	• Listeria monocytogenes

2.3.1.1. Streptococcus pneumoniae:

S. pneumoniae gram pozitif, lanset şekilli, polisakkarid kapsüllü, diplokok bir organizmadır. Bakterinin kapsül yapılarına göre 90'dan fazla serotip tanımlanmıştır. Bakteri kökenli pnömonilerin, bakteriyemilerin ve akut menenjitlerin

%82'sinden *S. Pneumoniae*'nin 18 serotipi suçlanmaktadır. Kapsüllü suşlar insanda en ciddi hastalığa neden olan tipleridir. Kapsüler polisakkaridler fagositozu engeller. *S. pneumoniae* katı besiyerinde, pigmentsiz, etrafı tam olmayan (α) hemoliz ile çevrili koloniler oluşturur. *S. pneumoniae* safrada çözünür ve optokine duyarlıdır. Pnömonokok kapsülleri mikroskopik olarak görülebilir ve kendilerine özgü kapsül polisakkardine bağlanarak kapsülü reaktif hale getiren tipe özgü antiserum ile tiplendirilebilir (Quellung reaksiyonu). Kapsül polisakkaridine uygun antikolar opsonizasyon ve fagositozu arttırarak konakçının korunmasını sağlar. Ayrıca, CD4' T hücreler pnömokoksik nazofaringeal kolonizasyona karşı antikora bağımlı olmayan immünitede direkt rol oynar (60).

Epidemiyoloji:

Pnömoni veya menenjitte neden olan pnömokoklar, hastanın nazofarinksine daha önce kolonize olmuşlardır (4) *S. Pneumoniae* 2 yaşın altındaki çocuklarda, kalabalık ortamda, uygunsuz antibiyotik kullananlarda, kreşe gidenlerde, pasif sigara içiciliği olan durumlarda taşıyıcılık oranları artar (31,32,43,61). *S. pneumoniae* bakteriyemi, bakteriyel pnömoni ve otitis medianın en sık nedenidir. Çocuklarda *Neisseria meningitidis*'ten sonra menenjitin en sık ikinci nedenidir. Erkeklerde daha sık görülür. Pnömonokoksik hastalık genellikle sporadik olarak meydana gelir ve solunumsal damlacık yoluyla da kişiden kişiye bulaşabilir. Pnömonokoksik hastalığın sıklığı ve ciddiyeti; orak hücreli anemi, aspleni, hümmoral (B hücre) ve kompleman aracılıklı immünitede yetersizlik, HTLV enfeksiyonu, bazı maligniteler (örn. lösemi, lenfoma), kronik kalp, akciğer ya da böbrek hastalığı (özellikle nefrotik sendrom), BOS kaçağı ve koklear implantlı hastalıklarda artar. *S. pneumoniae* influenza geçiren hastalarda sekonder bakteriyel pnömoninin önemli bir nedenidir. İnfluenza epidemisi ve pandemisi sırasındaki ölümlerin çoğunun nedeni bakteriyel pnömonidir (60).

Patogenez:

Konakçı invazyonu çok sayıda faktörden etkilenir. Başka bakterilerin nazofarenkste bulunmasını da içeren spesifik olmayan savunma mekanizmaları pnömokokların da çoğalmasını sınırlandırabilir. Pnömonokok içeren salgıların aspirasyonu epiglottik refleksle ve enfekte mukusu farenkse doğru iten epitelyal

siliolar ile engellenir. Benzer şekilde orta kulaktan östaki tüpüne ve sinüslerden nazofarinkse olan normal siliyer akış pnömokokların da dahil olduğu nazofarinks florası ile de enfeksiyonu önler. Allerji, viral enfeksiyon veya iritan maddeler (örn. sigara) bu savunma mekanizmaların kolonizasyonunu bozar ve enfeksiyona sebep olabilir. Mukozal hasar oluşturabilen, epitelyum siliyer aktiviteyi azaltan, alveoler makrofajlar ve nötrofillerin fonksiyonunu baskılayan viral solunum yolu enfeksiyonu pnömokok hastalığını kolaylaştırır. Kanda ve BOS'ta çok sayıda pnömokok olması ve kapsüler polisakkaridin yüksek konsantrasyonda olması kötü prognoz ile ilişkilidir. İnvazif pnömokok hastalığında, orak hücreli anemi ve diğer hemoglobinopatileri olan hastalarda ve konjenital ya da cerrahi aspleni olan çocuklarda genel popülasyona göre *S. pneumoniae* 30-100 kat daha yaygındır (60).

Klinik bulgular:

S. pneumoniae menenjit, pnömoni, otitis media, sepsis, sinüzit, bakteriyemi, septik artrit, osteomyelit, perikardit, endokardit, peritonit, selülit ve beyin apsесinin en sık nedenidir. (7,31,32,62-65). Primer peritonit, nefrotik sendrom ve diğer durumlara bağlı gelişen peritoneal efüzyonlu çocuklarda *S.pneumoniae* de etken olabilir. Enfeksiyona bağlı lokal komplikasyonlar meydana gelebilir ve ampiyem, perikardit, mastoidit, epidural apse ya da menenjite neden olabilir (67).

Tedavide penisilin G kullanılıyor. Ancak artan penisilin direncinden dolayı tedavide 3.kuşak sefalosporinler (seftriakson, sefotaksim) de kullanılmaktadır. Ancak bazı penisilin dirençli suşların sefalosporin (SS) direnci nedeniyle bazı merkezlerde tedavide vankomisin de kullanılmaktadır. Tedaviye direnç durumunda kloramfenikol, meropenem, rifampisin de kullanılabilir (7,31,32,66).

Tanı:

Pnömokoksik enfeksiyon tanısı enfeksiyon bölgesinden ya da kandan *S. pneumoniae* izolasyonu ile konur. Otitis media, pnömoni, sepsis ya da menenjiti olan hastaların burun ya da boğazında *S. pneumoniae* saptanabilmesine rağmen, bu bölgelerin kültürleri etkeni göstermediği için genellikle yararlı değildir. Pnömoni, menenjit, artrit, osteomyelit, peritonit, perikardit veya kangrenli deri lezyonları olan hastalarda kan kültürleri alınmalıdır. Lökositoz sıklıkla görülür. Total beyaz kan

hücre sayısı sıklıkla $>15.000/\text{mm}^3$ 'dir. Pnömonokok menenjitin geç dönemde erken döneme nazaran aselüler beyin omurilik sıvısında bakteri sayısı artmıştır. İdrar ve diğer vücut sıvıları için pnömonokok lateks aglütinasyon testlerinin duyarlılığı düşüktür. (60).

Prognoz:

Prognoz, konak savunma sistemlerinin durumuna, virulansına ve enfeksiyon yapan organizma sayısına, konağın yaşına, enfeksiyonun yerine ve boyutuna ve tedavinin yeterliliğine bağlıdır. Pnömonokok menenjitinde mortalite oranı çoğu çalışmada %10 civarındadır. Pnömonokok menenjiti, hastaların %20-30'unda sensörinöral işitme kaybına yol açar ve paralizi, epilepsi, körlük ve zihinsel bozukluklar gibi diğer ciddi nörolojik sekillere sebep olabilir (60).

DSÖ verilerine göre yılda 800.000-1.000.000 çocuk invazif pnömonokok enfeksiyonu nedeniyle ölmektedir ve bunların çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerdedir. Amerika'da 2000 yılında rutin aşılama programına dahil olan yedi bileşenli pnömonokok aşısı invaziv hastalık riskini tüm yaş gruplarında % 45, 5 yaş altı çocuklarda % 77 azaltmıştır (67-69). Centers for Disease Control (CDC) surveyans verilerine göre 7 valanlı pnömonokok aşısı sonrası bu serotiplerle oluşan menenjit insidansının %92 azaldığı, genelde pnömonokok menenjiti sıklığı %26 olduğu tesbit edilmiştir (5). Ülkemizde konjuge pnömonokok aşısının rutin yapıldığı bir çalışmada *S. pneumoniae* menenjit sıklığı %90'dan fazla azaldığı görülmüştür (70).

2.3.1.2. Neisseria meningitidis:

Neisseria meningitidis insanların nazofarinksinde kolonize olurlar ve toplumun %10'ununa yakınında bulunur. Bu organizma nadir olarak kana karışarak şiddetli hastalığa yol açar. İnvazif meningokoksik hastalık nadir olarak görülür. *Neisseria meningitidis*'e bağlı epidemik bakteriyel menenjit ve sepsis görülebilmesi ona has bir özelliktir. Bu hastalık ABD'de önemli endemi dünyada ise epidemi nedeni olmaktadır. Acil tıbbi tedavide yaşanan gelişmelere rağmen *Neisseria meningitidis* sağlıklı çocuk ve ergenlerde fulminan hastalığa neden olabilmektedir.

Etyoloji:

Çocukluk yaş grubundaki menenjitlerin en sık nedenidir. Bunun yanında diğer yaş gruplarında da menenjite neden olabilir (71,72). *Neisseriae meningitidis* önceden menenjitin en sık etiyolojik nedeniydi. Tüm yaş gruplarında vakaların %55'inin sebebiydi (73). Dünyada her yıl yaklaşık olarak 1,2 milyon kişi bakteriyel menenjit ve sepsise maruz kalıyor (74,75).

Neisseria meningitidis kapsüllü, oksidaz pozitif, aerop bir diplokoktur. Gram negatif boyanır ve böbrek şekilli çiftler halinde görünür. Meningokokun 13 kapsüler grubu vardır ve insanlardaki enfeksiyonların çoğundan A, B, C, VV-135 ve Y grupları sorumludurlar. Meningokok suşları ayrıca iki porin molekülündeki antijenik yapıya göre ikiye ayrılır: Por A ve Por B. Meningokoklar antijenleri kodlayan genlerde değişiklik yapabilir. Dolayısıyla bir veya iki genetik lokustaki değişkenleri temel alarak yapılan sınıflamalar izolatların genetik ve epidemiyolojik ilişkisini yansıtmaktan uzaktır. Pratikte suşların epidemiyolojik özelliklerini belirlemek için MLST, kapsüler gruplama ve sekans varyasyonu kullanılmaktadır. Bu teknikler göstermiştir ki endemiler genetik olarak heterojen suşlar tarafından oluşturulurken salgınlar genellikle tek suş tarafından yapılmaktadır.

Epidemiyoloji:

Meningokoklar damlacık yoluyla, öpmek gibi solunum yolları sekresyonlarıyla veya doğrudan temas yoluyla yayılırlar. Dış ortamda uzun süre hayatta kalamazlar ve ultraviyole B ışınlarına karşı oldukça hassastırlar. Solunum yolu virusları ve sigara dumanı mukozal yüzeyi bozarak vücudun bu organizmalardan temizlenmesini engellemektedir. Meningokoksik hastalık küresel bir problemdir. İngiltere'de tanı için rutin olarak PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemleri kullanılmaktadır. PCR pozitif olanların sadece %50'sinde kültür pozitif saptanmıştır. ABD'de genellikle sporadik olarak yayılır. Vakaların sadece %2'si ilkokul, ortaokul ve liselerdeki küçük salgınlarla bulaşmaktadır. Meningokoksik hastalığın en yüksek insidansı 1 yaş altında görülmektedir (toplumda görülme sıklığı yılda 5-9/100.000). Bağışıklama olmadığında yaşla birlikte insidans da azalmaktadır (2 yaşta 1-2/100.000 iken 4 yaşta 0,5/100.000'e düşmektedir). İkinci pik adolesan dönemde gözlenmektedir (1-3/100.000). Bu da artmış sosyal aktivitelerle bağlı olarak artmış maruziyetten kaynaklanmaktadır. ABD'de yaşamın ilk yılında oluşan

meningokok enfeksiyonlarının çoğundan grup B kapsüllü suşları sorumlu tutulmaktadır. Bebek ve çocuklara grup C meningokoklarda konjugat aşılar yapılmaya başlandığı için sanayileşmiş ülkelerin çoğunda grup B suşları, her yaşta sık görülmektedir. Her 7-10 yılda bir bu bölgelerde büyük pandemiler görülmektedir. Bu bölgelerde vakalar kurak mevsimlerde artmakta yağmurlu mevsimlerde azalmaktadır. Hac'dan dönen hacılarda ise W-135 suşuna bağlı salgınlar daha sık görülmektedir (60).

Patogenezi:

Meningokok mikroorganizmanın mukoza hücrelerine yapışması bakteri adezinleriyle olmaktadır. Pek çok adezin tanımlanmıştır ancak bunlardan en önemlisi pilin ve iki adet opasite ilişkili proteindir (opacity associated proteins): Opa ve Opc. En önemli virulans faktörü normal insan serumu ile organizmanın öldürülmesine ve opsonofagositoza engel olan kapsüler polisakkaridin varlığıdır. Ek olarak endotoksin (lipopolisakkarid) şiddetli meningokoksepsisin belirtileri olan sitokinleri uyarmada, koagülasyon ve kanamayı aktive etmede önemli bir role sahiptir. Meningokoksepsis endotoksin lipopolisakkaridlerden meydana gelmektedir. Tekrarlayan kısa zincirli sakkaridlerin bir araya gelmesiyle oluştuğu için lipooligosakkarid (LOS) adını almaktadır. Meningokoksepsis LOS'un lipid A kısmı molekülün toksisitesinden sorumludur. Çoğu ölümcül vakada kalp, merkezi sinir sistemi, cilt, müköz ve seröz membranlar ve adrenal bezler tutulmaktadır. Fulminan meningokoksepsis sırasında vaskülit olmadan difüz adrenal hemoraji ile karakterize Waterhouse-Friderichsen sendromu sık görülür. Menenjit leptomeninks ve perivasküler alanda akut enflamatuar hücrelerin bulunmasıyla karakterizedir. Fokal serebrit nadirdir (60). Terminal kompleman eksiklikleri (C5-C9 eksikliği), viral enfeksiyon varlığı, splenektomi, böbrek hastalıkları, kronik karaciğer, properdin defekti, kalabalık yaşanan yerler (ordu, okul yurtları) diabetes mellitus, steroid kullanımı, aktif/pasif sigara içiciliği menenjite yatkınlığı arttıran faktörlerdir (31,32,43).

Klinik bulgular:

Meningokoksik hastalığın birden çok varyantları mevcuttur. Bunlar bakteriyemi, meningokoksemi, menenjit ve kronik enfeksiyon yaparlar. Bakteriyemilerin yaklaşık %60'ı menenjite neden olabilir. N. meningitidis hastaların yaklaşık %65'i kandan, %50'si beyin omurilik sıvısından (BOS), %1'i de eklem sıvısından izole edilir. Başlangıçta farenjit, ateş, miyalji, güçsüzlük, kusma, ishal ve/veya baş ağrısı yapabilir. %7 vakada ise makülopapüler döküntü yapabilir. Eklem ağrısı, miyalji ve yürüme bozukluğu da sık görülür. Fulminan meningokoksemi ateşle başlar ve birkaç saat içinde hızlıca belirgin peteşi-purpura (purpura fulminans), hipotansiyon, asidoz, DIC, adrenal hemoraji, böbrek yetersizliği, miyokardiyal yetersizlik ve komaya kadar ilerlemektedir. Menenjit görülebilir. Meningokoksik menenjitin diğer bakterilerle oluşan menenjitten ayırımı güçtür. Baş ağrısı, fotofobi, letarji, kusma, ense sertliği ve meningeal irritasyon bulguları görülür. Nöbetler ve fokal nörolojik belirtiler diğer menenjit türlerine göre daha nadir görülür. Meningoensefalit benzeri tablo gelişebilir. 1980 ve 2000 yılları arasında bildirilen 21 yaş altındaki invazif meningokoksik hastalık tanısı almış 402 olgu içinden 3'ünde menenjit bildirilmiştir, %80'i ateş ile prezente olur. %40'ında hipotansiyon, %50'sinde ise peteşi ve/veya purpura görülür. Purpura fulminans %16 vakada saptanmıştır. Radyografik pnömoni bulguları başlangıçta %8 vakada gözlenmiştir. Meningokoksik pnömonisi olan vakaların %15'inde plevral efüzyon veya ampiyem gelişirken, %26'sında mekanik ventilasyon, %35'inde vazopresör desteği gerektiği bildirilmiştir. Genitoüriner sistemin N. meningitidis enfeksiyonu nadirdir ancak üretrit, servisit, vulvovajinit, orşit ve proktit oluşabilir. Kronik meningokoksemi, nadiren gözlenir; ateş, toksik olmayan görünüm, artralji, baş ağrısı ve püstüllerden makülopapülere kadar değişen döküntü ile karakterizedir. Kronik meningokoksemi kendiliğinden gerileyebilir. Tedavi edilmeyen vakalarda menenjit gelişebilir (60).

Tanı:

Meningokoksik hastalığın kesin tanısı N.Meningitidis'in normalde steril olan vücut sıvılarından (kan, BOS, sinovyal sıvı gibi) izole edilmesi ile konur. Eğer hasta kültür örneği alınmadan önce antibiyotik ile tedavi edilmişse kültür sonuçları çoğu zaman negatif çıkar. Mikroorganizmanın nazofarinksten izolasyonu invazif hastalık

için tanısal değildir. Meningokoksik menenjitli olan hastalarda BOS'un hücresel ve kimyasal özellikleri akut bakteriyel menenjitlerdeki gibidir ve %75 vakada gram boyama ile gram negatif diplokoklar gözlenir. Lateks aglütinasyon testi rutin olarak yapılmamaktadır. Kapsüler antijen testleri diğer bakterilerle (E.coli K antijen) çapraz reaksiyon olması nedeniyle grup B suşları için güvenilir değildir. Diğer laboratuvar bulguları lökopeni veya lökositoz, trombositopeni, proteinüri ve hematüridir. Eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) ve C-reaktif proteinin (CRP) artması, hipoalbuminemi, hipokalsemi, artmış laktat düzeyleri ile birlikte metabolik asidoz sık görülür (60).

Tedavi:

Tedavide penisilin G ya da seftriakson/sefotaksim, allerjisi olan çocuklarda kloramfenikol kullanılmaktadır. Hastayla son 7 gün içinde teması olan küçük çocuklar, ortak mutfak eşyalarını kullananlar, öpüşme veya hastaya müdahale sırasında salgılarıyla teması olan bireylere rifampisin, seftriakson ya da siprofloksasin (erişkinlerde) profilaktik amaçlı verilmelidir (31,32,43).

Prognoz:

Ortalama mortalite oranı %3-13'tür (5) Meningokoksemili çocuklarda ölümlerin çoğu hastaneye yatışın ilk 48 saatinde olmaktadır. Kötü prognostik faktörler hipotermi, hiperpireksi, hipotansiyon, şok, purpura fulminans, nöbetler, lökopeni, trombositopeni (DIC dahil), asidoz dur.

Aşılaması:

Ekim 2010 itibarıyla kapsüler gruplar A, C, W-135 ve Y'yi içeren 3-4 değerlikli meningokok aşısı Amerika'da lisans almıştır. Amerika'da 11 yaşından başlayarak meningokoksik aşı tüm çocuklara rutin olarak önerilmektedir. Yaşla ilişkili immunojeniteyle ilgili derlemeler, hastalığın yükü, maliyet etkinlik temel alındığında, Bağışıklama Uygulamaları ile ilgili Tavsiye Komitesi (Advisory Committee on Immunization Practices, AÇIP) ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tarafından 11 yaş altında rutin meningokok aşılması önerilmemektedir. 2

yaşından başlayarak meningokoksik hastalık için artmış risk taşıyan çocuklara aşılama yapılmalıdır (60).

2.3.1.3. Haemophilus influenzae:

Haemophilus gram negatif, küçük, hareketsiz kokobasillerdir (4). Daha önceleri ABD’de tüm menenjit vakalarının %45-48’ini H. influenzae oluşturken, günümüzde vakaların sadece %7’sinde oluşturmaktadır (5-76). H. influenzae için kapsül önemli bir virülans faktörüdür ve kapsül antijenlerine göre 6 serotip bulunmaktadır. Tip B suşu menenjite sebep olur. Bu suşun %75’i beta laktamaz üretir. Bu ise ampirik tedavi açısından önem taşımaktadır (4).

Epidemiyoloji:

H. influenzae menenjiti erişkinlerde nadir görülür. 5 yaş altı çocuklarda ise sık olarak görülür. Yıllık insidansı 31/100.000’dir (77). H. influenzae akut otitis media, sinüzit, bronşit, pnömoni gibi solunum yolu enfeksiyonlarının yanı sıra menenjit, septik artrit, sellülit gibi enfeksiyonlara da neden olabilmektedir (78). İnvazif hastalığın yıllık atak hızı 5 yaş altında her yıl için 64-129 /100.000’dir. H. influenzae’nin tek doğal konağı insanlardır. Sağlıklı çocukların %60-90’ında normal olarak solunum florasında bulunur. Vakaların yaklaşık yarısı primer aşı serisinin tamamını alamayacak kadar küçük yaştaki çocuklarda görülmektedir. Yaşı tüm aşı serisini alacak kadar büyük olan hastalar ise yeterli bağışıklama almamış gruptan oluşmaktadır. Orak hücreli anemisi, aspleni, konjenital veya edinsel immün yetersizlikler, malignite gibi kronik tıbbi durumlarda da invazif hastalık riski artmaktadır. Bulaşma şekli en sık olarak H. influenzae içeren solunum yolu damlacıklarının inhalasyonu veya direk temasla olmaktadır. İnvazif hastalığın inkübasyon süresi oldukça değişkendir ve bulaşıcılık dönemi tam bilinmemektedir. İnvazif H. influenzae tip b hastalığı olan çocukların çoğunda organizma nazofarinkste kolonize olmuştur ve antimikrobiyal tedaviyi takiben ilk 24 saatte %25-40’ında bu kolonizasyon devam etmektedir (60).

Patogenezi:

Hastalığın patogenezi pilus ve pilus olmayan adezyon faktörleri aracılığıyla solunum epiteline yapışma ve nazofarinkste kolonizasyon ile başlamaktadır. H. influenzae tip b ve diğer kapsüllü suşlar kana girdiklerinde polisakkarid kapsül aracılığıyla intravasküler temizlenme mekanizmalarına karşı direnç göstermektedirler. H. influenzae tip b vakalarında bakteriyeminin şiddeti ve süresi, bakterinin meninks ve eklemlere yayılmasını belirleyen önemli faktörlerdendir. Farinksten yayılmayı kolaylaştıran faktörler arasında östaki borusu disfonksiyonu ve geçirilmiş viral enfeksiyon varlığıdır. H. influenzae suşlarının çoğu ampicilin veya amoksisiline duyarlıdır, ancak yaklaşık üçte biri (Beta laktamaz üretir ve dolayısıyla bu antibiyotiklere dirençlidir. Makrolidler içinde azitromisin H. influenzae izolatlarının 99%'una etkili iken eritromisin ve klaritromisine karşı etkinliği zayıftır. Üçüncü kuşak sefalosporinlere H. influenzae direnci gösterilememiştir (60).

İmmünite:

Aşılama öncesi dönemde konak savunmasının en önemli üyesi tip b kapsüler polisakkarid poliribozilribitol fosfata (PRP) karşı gelişen antikorlardı. Dış membran proteini ve lipoligosakkaridler gibi antijenlere karşı gelişen antikorların da opsonizasyonda rolü vardır (60).

Tanı:

Klinik tanıda kültür, lateks aglütinasyon testi (LAT) ya da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılır. Örneğin alınmasının öncesinde antibiyotik kullanılmasından etkilenmediği için lateks aglütinasyon testinin tanı için kültürden daha duyarlı olduğu kabul edilmektedir. Ancak antibiyogram eldesi açısından kültür mutlaka önerilmektedir. PCR duyarlılığı her iki yöntemden daha yüksektir ancak rutin kullanımda henüz yeri yoktur (31,32,34,41,43,79).

H. influenzae ön tanısı alınan örneğin doğrudan gram boyanmasıyla konulabilmektedir. Ayrıca sürüntüde mikroorganizmanın görülebilmesi için en azından 10⁵ bakteri/ ml konsantrasyonda bulunması gerekir. Dolayısıyla bakteriyi sürüntüde görmemek tanıyı dışlamaz. H. influenzae'nin serotipleme slide (kayma) aglütinasyon yöntemiyle yapılır (60).

Klinik Bulgular ve Tedavi:

H. influenzae'ya bağlı invazif enfeksiyonların başlangıç tedavisi tüm enfeksiyon odaklarını etkileyecek, ampisilin dirençli suşları kapsayan parenteral antimikrobiyallerden seşilmelidir. H. influenzae beta laktamaz üretir ve yapısında bulunan penisilin bağlayan proteinlerin yapısını değiştirebilir. Bu nedenle penisilin grubu antibiyotiklere direnç kazanabilmektedir. Genellikle sefotaksim veya seftriakson gibi geniş spektrumlu bir sefalosporin kullanılmaktadır.. Ampisilin duyarlı izolatlarda hala birinci seşenek ilaē olarak yerini korumaktadır. Eğer ampisilin direnci varsa ayaktan tedavi edilen hastalarda seftriakson günde tek doz uygulanabilir. Oral antimikrobiyal ajanlar, parenteral olarak başlanmış tedaviyi tamamlamak için kullanılabilir ve tipik olarak invazif olmayan enfeksiyonlarda (otitis media, sinüzit gibi) başlangıç tedavisidirler. Eğer organizma duyarlıysa amoksisilin ilk tercih edilen ilaētır. Ampisilin direnci varsa oral 3. kuşak sefalosporin (örn. sefiksim, sefdinir) veya amoksisilin-klavulanat kullanılabilir (60).

Aşılama öncesi dönemde menenjitlerin yaklaşık yarısının nedeni invazif H. influenzae idi. Klinik olarak H. influenzae tip b'nin neden olduğu menenjit Neisseria meningitidis veya Streptococcus pneumoniae nedeniyle oluşan menenjitten ayrılamaz. Menenjit; akciğerler, eklemler, kemikler ve perikard gibi diğer odakların tutulması ile komplike olabilir. Komplike olmayan vakalarda antimikrobiyal tedavi intravenöz olarak 7-14 gün boyunca uygulanmalıdır. Sefotaksim, seftriakson ve ampisilin H. İnfluenzae tedavi edecek dozda uygulandığında akut inflamasyon sırasında kan beyin bariyerini geçebilirler. Klinik olarak belirti veren uygunsuz ADH salımı ve fokal nörolojik defisit bulgularının olması kötü prognozu gösterir. H. influenzae tip b menenjiti olan hastaların %6'sında kohlea ve labirentin enflamasyonuna bağlı işitmede bozulma görölmektedir. Dekametazon (0,6 mg/kg/gün 6 saatte bir 2 gün boyunca uygulanır), özellikle antimikrobiyal tedavi başlarken veya başlamadan önce verildiğinde işitme kaybı insidansını azaltmaktadır. H. influenzae tip b menenjitinin major nörolojik sekelleri arasında davranış problemleri, dil bozuklukları, dil gelişiminin gecikmesi, görmenin bozulması, mental retardasyon, motor anormallikler, ataksi, nöbetler ve hidrosefali vardır (60).

Tedavisinde çoğunlukla ampisilin, kloramfenikol, sefotaksim, seftriakson ya da diğer 3. kuşak sefalosporinler kullanılabilir (31,32,34,43). Penisilin

grubuna allerjisi olanlarda makrolid grubu antibiyotikler kullanılabilir. Ancak bunlara karşı da direnç gelişebilir (80). Hib aşısının ülkemizde 2006 yılında rutin uygulanmaya başlanmasıyla birlikte diğer dünya ülkelerinde de görüldüğü gibi *H. influenzae* menenjit insidansında da belirgin düşme gözlenmiştir (31,41,71,80-87).

2.3.1.4. *Listeria monocytogenes*

Hücre içi, fakültatif anaerob, gram (+) basillerdir. Buzdolabında +4°C’de üreyebilir. 37°C’de hareketsiz olan bu bakteri, 30°C’nin altındaki sıcaklıklarda hareketlidir (4). Normal sağlıklı insanın gastrointestinal florasında bulunabilir. Sıklıkla gıda kaynaklı enfeksiyon etkenidir (çiğ et, süt, sebzeler). Amerika’daki menenjit olgularının %8’ini *L. monocytogenes* oluşturur ve bu olguların %15-29’u ölümcül seyrederek (76,88). Onüç serotip tanımlanmıştır; ancak menenjit olgularının %80’inden fazlasında 1b,2b ve 4b serotipleri sorumludur. *L. monocytogenes* enfeksiyonları 1 ay altındaki bebeklerde, 60 yaş üstü erişkinlerde, alkoliklerde ve bağışık sistemi zayıf hastalarda daha sık görülür (4,89-91). Riskli olan gruplar hamileler, immünsüprese hastalar (steroid kullanımı, transplant hastaları, AIDS vakaları), kronik karaciğer ve böbrek hastaları, diabetik hastalardır. Hamile kadınlarda kolonize olmuş olan etken yenidoğanlara transvaginal yolla geçebilmekte, yenidoğanda menenjit ve sepsise neden olmaktadır. Septisemi, menenjit, ensefalit, korneal ülser, pnömoni, gebelerde servikal enfeksiyon varlığında spontan abortus ve düşüklere yol açabilmektedir. Fetomaternal listeriosis olanlarda ise granülomatozis infantiseptika denilen tüm vücutta pyojenik granülomların olduğu fiziksel gelişim geriliğine yol açmaktadır. Bu ciddi hastalık formunun dışında, grip benzeri durum, ateş, bulantı, kusma gibi gastrointestinal belirtilerle de seyredebilir. %20-30 kadar yüksek bir mortalite oranı vardır (31,32,43).

Tedavisinde parenteral penisilin, ampicilin ya da aminoglikozidler kullanılır. Penisilin grubu antibiyotiklere allerji varlığında ise eritromisin, trimetoprim-sülfametoksazol kullanılmalıdır (31,32,43).

2.3.1.5. *Streptococcus agalactiae*: Yenidoğan menenjitlerinin yaklaşık yarısının etkeni grup B streptokoklardır. Fatalite hızı %7-27’dir (3,62). Alt

gastrointestinal sistem florasından izole edilir. Kadın genital sisteminde %10-30 oranında kolonize halde bulunmaktadır. Bu nedenle yenidoğanlardaki menenjitlerin en sık nedenidir (31,32,92). Annede ateş yüksekliği, rektovaginal sürüntü örneğinin pozitif olması, erken membran rüptürü, prematürite, APGAR skorunun 3'ün altında olması yenidoğanda riski arttırmaktadır (18,93). Düşüklere yol açabileceği gibi hayatın ilk 7 gününde erken başlangıçlı hastalık (pnömoni ön planda), 7-90 günler arasında ise geç başlangıçlı hastalık (menenjit ön planda) yapmaktadır. Antibiyotik olarak penisilin, ampisilin veya sefalosporinler; direnç durumunda ise penisilin ve aminoglikozid kombinasyonu kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her 1000 normal vaginal doğumdan 1,7'sinde *S. agalactiae* enfeksiyonu gözlenmektedir. Kemoprofilaksi ile bu oran %65 gerilemiştir (43,94). İmmün yetmezliği olan daha büyük yaş grubu hastalarda sepsisemi ve diğer ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Yenidoğan hastaları hastalıktan koruyabilmek için taşıyıcılık saptanmış olan anne adaylarına intrapartum ampisilin/penisilin tedavisi vermek ya da doğurganlık çağı öncesi hastalara aşı yapmak önlem amaçlı olarak uygulanabilir (31,92). Bu konuda Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yaklaşım her gebe kadını gebeliğin 35-37. haftaları arasında *S. agalactiae* açısından taramak ve rektovaginal sürüntü testi pozitif sonuçlananlara antibiyotik tedavisi vermek şeklindedir (31,95-96). Genel olarak ülkemizde yapılan çalışmalarda hastaların %11,442'sinde *H. influenzae*, %22-40'ında *S. pneumoniae* ve % 11,4-56'sında *N. meningitidis* etken olarak saptanmıştır (70,87,97).

2.3.1.6.Diğer Bakteriyel Etkenler: Vücut savunma mekanizmalarının bozulduğu anatomik defekt ya da bağışıklık sistemini zayıflatan durumlarda normal şartlarda daha nadir gözlenen menenjit etkenleri; *Klebsiella*, *Salmonella* türleri, *Serratia*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, koagülaz (-) stafilokoklar karşımıza çıkabilmektedirler (31,32,43).

2.3.2. Viral Menenjitler

Viral menenjitlerin en sık etkeni enterovirüslerdir (>%90). Bu grupta yer alan Echovirüs 4,6,7,9,11,16 ve 19, Coxsackievirüs B2, B5, Enterovirüs 70 ve 71 en çok bilinenleridirler. Herpes virüsler (sıklıkla tip-2, nadiren tip-1), Varisella Zoster virüs,

Sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü (EBV), Kabakulak virüsü, HIV, Lenfositik koriomenenjit virüsü (LCMV), Adenovirüs ve Rotavirüs, İnfluenza ve Parainfluenzae virüsler, Arbovirüsler, Human Herpes virüs-6 (HHV6), Rhinovirüs, Coronavirüs, kuduz virüsü diğer viral menenjit etkenlerini oluşturlar (32,43).

Epidemiyoloji ve Etiyoloji:

Ayrıntılı inceleme yapılmadığı takdirde, aseptik menenjitli olguların sadece %10'unda etken belirlenebilir. Öte yandan, ayrıntılı epidemiyolojik ve mikrobiyolojik araştırmalar uygulandığında, etken % 70'e ulaşan oranlarda gösterilebilmektedir (4).

Etkenler

Enterovirüs Menenjiti:

Enterovirüsler picornavirüs ailesindendir; zarfsız ve kapsit yapısına sahip, ribonükleik asit (RNA) virüsleridir (98). Isıya, deterjanlara, asidik ortama dayanıklıdır (99). Tanımlanmış aseptik menenjit sendromlarının %85-90'nın etkeni enterovirüslerdir. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) verilerine göre ABD'de yılda 30000-75000 semptomatik enterovirüs menenjiti görülmektedir (3-100). Tüm dünyada yaygın olarak görülen enterovirüs menenjitleri, en sık yaz ve sonbahar mevsimlerinde karşımıza çıkar (3). 1997-1999 yılları arasında CDC'nin ulusal enterovirüs sürveyans sisteminde en sık karşılaşılan serotipler, ekovirüs 30, 11, 9, 6, 7, koksaki virüs B2 ve A9, ekovirüs 18 ve 16, koksaki virüs B1 ve B3, enterovirüs 71, koksaki virüs B4 ve ekovirüs 25'tir (100,101).

Kabakulak Menenjiti:

Aşılanmamış topluluklarda kabakulak virüsü, aseptik menenjitlerin ve ensefalitlerin en yaygın etkenlerinden biridir; semptomatik menenjit, kabakulak olgularının %10-30'unda görülür (102). Bununla birlikte ABD'deki son kabakulak salgınında 2597 kabakulak olgusunun sadece 11'inde menenjit saptanmıştır (103). Kabakulak menenjiti olgularının %40-50'sinde tükürük bezlerinde büyümeye ait bulgu saptanamaz. Genellikle iyi huylu ve kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlara

neden olur. En sık 5-9 yaş arasındaki çocuklarda görülür. Erkeklerde kızlara oranla 2-5 kat daha fazla görülür (102,104).

Herpesvirüs Ailesi Menenjitleri:

Herpesvirüs ailesi; herpes simpleks virüsü (HSV) 1-2, varisella zoster virüsü (VZV), sitomegalovirüs (CMV), Epstein Barr virüsü (EBV), human herpes virüsü (HHV) 6-7 ve 8 den oluşur. Özellikle HSV menenjitlerinde, nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkar. Herpes virüsler tüm aseptik menenjitlerin %0,5-3'ünün oluşturur (105). HSV'nin yaptığı aseptik menenjitler, genellikle HSV 2'ye bağlı olarak gelişen primer genital enfeksiyonla ilişkili olup, primer enfeksiyonu olan kadınların %36'sında, erkeklerin ise %13'ünde eş zamanlı olarak görülebilir. HSV ensefaliti vakaları ölümle sonuçlanabilirken HSV kaynaklı aseptik menenjitler kendiliğinden iyileşebilir (3). VZV'de nörolojik tutulum genellikle ensefalit tarzındadır. Bağışık yetmezliği olan vakalarda mononükleoz sendrom ile birlikte EBV ve CMV de aseptik menenjite neden olabilir (4). HHV6 enfeksiyonunda, altıncı hastalık (roseola infantum) bulguları olsun veya olmasın menenjit gelişebilir; ancak HHV6, MSS'ye yerleşerek devamlılık gösterebilir ve asemptomatik olguların BOS'unda izole edilebilir (3,106).

Diğer Virüs Menenjitleri:

Birçok virüs aseptik menenjite yol açabilmektedir. ABD'de flavivirüs ailesinden St. Louis ensefalit virüsü, artropot kaynaklı aseptik menenjitin en sık etkenidir. Semptomatik olguların %15'inde aseptik menenjit görülür (104). Bunun dışında arbovirüs ailesinden California ensefaliti virüs grubu, Colorado kene ateşi virüsü olan coltivirus ve klinikte daha sık ensefalitle karşımıza çıkan Batı Nil virüsü de aseptik menenjit etkeni olarak saptanabilir (107).

2.3.3. Parazitler

BOS'da eozinofilik hücrelerin varlığı parazitik etkenleri akla getirir (31,43,108). Angiostrongylus cantonensis ve Gnathostoma spinigerum en sık görülen parazit etkenleridir. Genellikle az gelişmiş ülkelerde, kirli sular ve yiyeceklerden bulaşır (31,43,109).

2.3.4. Tüberküloz

Tüberküloz menenjit gelişmekte olan ülkelerde tüberkülozun en ciddi komplikasyonudur. Daha çok Mycobacterium tuberculosis görülür. Nadir olarak de atipik mikobakteriler saptanabilir. Çocuklarda genellikle ilk 5 yaşta görülmektedir. Tedavi edilmeyen hastaların % 0,34'ünde ortaya çıkar (43). Primer enfeksiyon lenfohematojen yolla yayılır. Devamında subependimal odağın rüptüre olmasıyla serebral korteks, meninkslerde de kazeoz lezyonlar meydana gelir. Klinik genellikle yavaş seyirli iken, küçük çocuklarda daha hızlı ilerleyebilir. En sık ortaya çıkan komplikasyonu hidrosefalidir (%29-100) (43,110,111). Tedavide antitüberküloz ilaçlar kullanılır ve hidrosefali için V-P şant takılması amacıyla beyin cerrahi bölümüne danışılması gerekebilir (43,112).

2.3.5. Aseptik Menenjit

Genellikle etken virüslerdir. Ancak yetersiz tedavi almış bakteriyel menenjitlerde de bulgular bu şekilde tanımlanabilmektedir. Spiroketlerden sifiliz etkeni Troponema pallidum, Lyme hastalığı etkeni Borrelia burgdorferi, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatidis, Brucella türleri, serebral malaria, immun yetersizlikli hastalarda daha sık gözlenen fungal menenjit etkeni Cryptococcus neoformans, tatlı sulardan bulaşan amip Naegleria fowleri diğer aseptik menenjit etkenleridir (31,43,112).

2.3.6. Nonenfeksiyöz Menenjit

Bazı ilaçlar (Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİD), sülfasalazin, siprofloksasin, izoniazid (INH), trimetoprim-sülfametoksazol (tmp-smx), metronidazol, levamizol gibi antibiyotikler, intravenöz immünglobulin (IVIG), karbamazepin, OKT3, azatiopirin), MSS tutulumu olabilen hastalıklar (kanserlerin meninkslere yayılımı, nörosarkoidoz, nörosifiliz, tüberküloz, sistemik lupus eritematosus, Behçet hastalığı, Wegener granülomatozu, Lyme hastalığı), kurşun zehirlenmesi, Herpes simpleks virus tip-2'ye bağlı olduğu düşünülen tekrarlayan aseptik Mollaret menenjiti, MMR, influenza, poliovirüs aşısı sonrasında ve çok nadir de olsa migrenin menenjit kliniğine yol açtığı bilinmektedir (13,31,32,43,113,114).

2.4. Patogenez

Merkezi sinir sistemi (beyin ve omurilik) enflamasyonu; bakteriyel, viral, fungal etkenler, bazı kimyasal ajanlar, ilaçlar, kanser, subaraknoid kanama, intravenöz immunglobulinler gibi farklı etkenlerin neden olduğu hücresel ve biyokimyasal değişiklikler sonucunda nöral doku, nöral yapıları çevreleyen koruyucu membranlar (dura, arachnoidea ve pia mater), damar yapıları ve BOS'da oluşan değişiklikleri içerir. Bakteriyel menenjitlerin en sık etkenleri olan *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* nazofarenkste uzun süre kolonize olabilirler (4). Bakteriyel menenjitin gelişmesi için patojen mikroorganizmanın subaraknoid bölgeye ulaşması gereklidir. Menenjit yapan mikroorganizmalar subaraknoid bölgeye hematojen yolla ulaşmaktadır. Mikroorganizmalar kolonize olduğu mukozal yüzeyden invaze olarak kan dolaşımına karışmasıyla oluşur. Yenidoğanlarda genellikle doğum sırasında bebeğin annenin barsak ve genital florasına temas ederek ve florayı aspire ederek mikroorganizmayı alırlar. Mikroorganizmaların diğer ulaşma yolları travma, ameliyat ve lomber ponksiyon esnasında direkt olarak ve beyine komşu enfeksiyon odaklarından (paranasal sinüsler, orta kulak, mastoid hücreleri) komşuluk yoluyla olmaktadır. Bakteriyel menenjitte sonuçlanan patojenik olaylar spesifik virulans faktörleriyle konağın defans mekanizmaları arasındaki etkileşime bağlıdır.

Akut bakteriyel menenjit gelişimi dört evrede incelenebilir; 1- Bakteriyel kolonizasyon ve mukozal invazyon, 2- Damar içinde hayatta kalma, 3- Subaraknoid alan ve ventriküler boşlukta bakterinin çoğalması ve yangının indüklenmesi, 4- Yangının ilerlemesi ile patolojik sonuçların oluşması ve MSS hasarı (4).

Bakteriyel Kolonizasyon ve Mukozaya İnvazyon

Menenjiyal patojenlerde sıklıkla mukozada kolonizasyon yapan yüzey yapılarına sahiptir. *S. pneumoniae*'nın fosfokolin, nöraminidaz A ve IgA1 proteaz kolonizasyonda, *N. meningitidis* ve *H. influenzae*'nin fimbriyaları mukozal kolonizasyon ve adezyonda rol alması örnek olarak verilebilir (1). *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* kapsül yapıları ile salgısal IgA'nın etkisinden korunurken, IgA proteaz salgılayarak IgA'nın parçalanmasına neden olurlar (4).

Damar İçinde Hayatta Kalma

Bakterinin damar içinde hayatta kalabilmesi için subaraknoid boşluğa varana kadar vucudun savunma mekanizmalarına karşı korunması gerekir. Kapsül, bakteriyi dolaşımdaki nötrofil fagositozu, antikor ve kompleman sistemine karşı korur (3). Kapsüllü bakteriler klasik kompleman aracılı bakterisidal aktiviteye karşı dirençlidir. Etkene karşı özgül antikapsler antikorların olmadığı zamanlarda, alternatif kompleman sistemi konakçı savunmasını görevini üstlenir. Etkenin kapsüler polisakkarit antijenleri, alternatif kompleman yolunu aktiveştirerek, komplemanların bakteri yüzeyine tutunmasını ve opsonizasyonunu kolaylaştırır. Bunun sonucunda fagositoz gerçekleşir ve bakteriler damar içi ortamdan uzaklaştırılmış olur. Splenektomi, orak hücreli anemi gibi durumlarda kapsüllü bakterilere karşı gelişen menenjitlerde artış görülür (114).

Subaraknoid Alan ve Ventriküler Boşlukta Bakterinin çoğalması ve Yangının İndüklenmesi

Bakterilerin santral sinir sistemine geçiş basamakları tam olarak aydınlatılamamıştır. Uzamış bakteriyemi sonucunda, bakterilerin koroid pleksus epitelinden doğrudan BOS'a ya da MSS vasküler endotelinden beyin parankimine geçtiği düşünülmektedir (114). BOS'ta nötrofil, kompleman komponentleri, plazma hücresi ve immünglobulin gibi savunma mekanizmalarının koruyucu düzeyde olmamasından dolayı, mikroorganizmaların çoğalması için elverişli bir ortam mevcuttur (114). Bakteriler, tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-16 gibi kemokinlerin salınımını artırır. Lökositlerin damar endotel hücrelerini geçmesinde ve dolaşımdan BOS'a geçişinde önemli rol oynamaktadırlar. Bunun sonucunda BOS'ta nötrofilik pleositoz gerçekleşir. Nötrofil g subaraknoit alandaki yangısal yanıtın artışı dahil bakteriyel menenjitteki birçok patolojik olaydan sorumludur (4).

Yangının İlerlemesi ile Patolojik Sonuçların Oluşması ve Merkezi Sinir Sistemi Hasarı

Endotelial aktivasyon ve vasküler yangının etkisiyle, subaraknoit alandaki kan damarlarında vaskülit, beyin damarlarında daralma, tromboz, kanama sonucunda

beyinde iskemi ve nekroz gelişebilir. Kafa içi basıncın artması, serebral kan akımının değişmesi, hipoksi, bakteriyel komponentlerin ve konağın yangısal yanıtı sonucunda kalıcı nörolojik hasar gelişebilir (4,114).

2.4.1. Anatomi

Meninks üç katmandan oluşur, beyin omurilik sıvısı ile birlikte merkezi sinir sistemini (beyin ve omurilik) çevreler ve korur.

1. Pia mater: Nöral krestten köken alır. Beyin ve omuriliği saran zarlardan en içte bulunan katmandır. Beyin parankimini en ince girintisine kadar sarar. BOS yapımını sağlayan ve ventrikül iç yüzlerinde yer alan koroid pleksus yapısındaki ependim hücrelerine katılır. Araknoid mater ile birlikte leptomeninks olarak adlandırılır. Omuriliğin sonlandığı L1L2 vertebra düzeyinden sonra terminal filum olarak adlandırılan fibröz iplikçikler halini alır (115,116).

2. Araknoid mater: Örümcek ağı görünümünde olduğu için bu ismi almıştır. Pia mater tabakasını sarar. Pia mater ile arasındaki subaraknoid boşlukta BOS bulunur. Menenjit subaraknoid alanda oluşur ve komşuluk yoluyla leptomeninksin sardığı beyin ve beyin sapı yüzeylerine, ventriküllere yayılabilir (115,116).

3. Dura mater: En dışta bulunan katmandır; kalın ve dayanıklıdır. Pakimeninks olarak da isimlendirilir. Beyinden toplanan venöz kan ve BOS subdural venöz sinüslere açılır. Dura mater bu sinüsleri korur ve destekler. Subdural hematom kafa travması sonrasında köprü venlerin zedelenmesine bağlı gelişirken, epidural hematomlar arter zedelenmesi halinde gelişmektedir (115,116).

4. Kan Beyin Bariyeri: Vücutta dolaşan kan ile merkezi sinir sistemi dokusu arasındaki bariyerdir. Normal dolaşımdaki kılcal damarlardan farklı olarak MSS'de en uç alanlarda yer alan kılcallar dahil oldukça sıkı bağlantılar (tight junction) yaparlar. Buradaki sıkı bağlantılar küçük hidrofobik moleküllerin (O₂, hormonlar, CO₂) difüzyonuna izin verir ama bakteriler gibi küçük mikroorganizmaların ya da büyük hidrofilik moleküllerin BOS'a geçişine izin vermez. Bazı özel taşıyıcı

proteinler aracılığıyla glukoz gibi metabolik ürünlerin geçişi aktif olarak sağlanır. MSS’de kan beyin bariyerinin bulunmadığı alanlar sirkum ventriküler organlar olarak isimlendirilmiştir. Bu alanda yer alan yapılar epifiz bezine komşu diensefalon bölgesi, 3. ve 4. ventriküllerin çatıları ve salgıladığı melatonin hormonunu bariyerdan geçmeden direk venöz dolaşıma salan epifizdir. 1920’ de yapılan bir çalışmada yenidoğanlarda kan beyin bariyerinin tam olarak olgunlaşmadığı kanıtlanarak gösterilse de sonradan anlaşılabacağı şekilde deneylerde uygun olmayan metodların (yüksek osmotik basınç ve hasarlanmış damarlı hayvanlarda) kullanıldığı gösterilmiş ve aslına uygun yapılan deneylerde yenidoğan ve erişkinlerin bariyer geçirgenliği arasında fark yoktur. Bu bariyerdan normalde koruyucu antikor ya da tedavi amacıyla verilen antibiyotikler geçemezken, enfeksiyon sırasında oluşan enflamasyonla birçok antibiyotik için geçirgenlik artışı olur (19,31,32,41,116-120).

5. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS): Beyin ve omurilik içinde bulunan, ventriküllerin içini dolduran, pia mater ve araknoid mate tabakaları arasında bulunan subaraknoid aralığı ve beyni mekanik ve immunolojik olarak koruyan, normalde steril olan vücut sıvısıdır (tablo 2.3). Yaklaşık %50-70’i koroid pleksusta bulunan modifiye ependim hücreleri tarafından oluşturulur. Geriye kalanı ise ventrikül duvarlarında ve damarların etrafındaki ependimal hücreler tarafından yapılır. Lateral ventriküllerden Monroe deliği aracılığıyla 3. ventriküle, buradan Sylvius kanalı ile 4. ventriküle, Magendie ve Luschka kanallarıyla da subaraknoid aralık ve omurilik kanalına aktarılırlar. BOS geri emilimi subaraknoid villuslar tarafından yapılır ve subdural venöz sinüslerde toplanırlar.

BOS’un primer görevleri (121).

1. Beyin net ağırlığın azaltılması: Normal ortalama yetişkin beyin ağırlığı 1400 gr iken BOS içinde yüzerken sayesinde bu ağırlık 25 grama kadar düşmektedir. Eğer beynin tüm yüzeylerine basınç eşit dağılmasaydı, alt beyin bölgelerinde kanlanma azalacak ve nöronlar ölecekti.

2. Koruma: Çarpma ya da travma sırasında beyin parankimini korur.

3. Metabolitlerin dengesi: Metabolik artıkları toplayarak venöz sisteme aktarır.

4. Beyin iskemisini önlemek: Kafa içinde yer kaplayan üç yapıdan biri olan BOS (diğerleri kan ve beyin parankimi) basınç artışı durumunda hacmi azalır, beyin dolaşımının devamlılığını sağlayarak iskemiyi engeller. Enfeksiyon oluşumu için etken mikroorganizma üç yolla subaraknoid aralığa bulaşır (31,32,41).

a. Özellikle yenidoğanlarda vücutta kolonizasyon (bakteriyemi) sonrası kan dolaşımı yoluyla,

b. Direkt kontaminasyon yoluyla kafatası kırıkları, konjenital malformasyonlar, intrakranyal manipulasyonlar sırasında enfeksiyon gelişebilir.

c. Direkt invazyon yoluyla, komşu alanlarda gelişen enfeksiyonlardan (otitis media, mastoidit, orbital selülit, sinüzit, derin boyun enfeksiyonları, skalp enfeksiyonları)

Tablo 3: BOS normal özellikleri (31,122)

	Prematüre YD	Term YD	Çocuk ve Erişkin
Glukoz (mg/dl)	50 (24-63)	52 (34-119)	62 (45-80)
Lökosit	0-29	0-23	0-5
Protein (mg/dl)	115 (65-150)	90 (20-170)	30 (9-58)
BOS/Kan glukoz	0,74 (0,55-1,55)	0,81 (0,44-2,48)	0,6 (0,5-0,8)
Basınç (mmH₂O)		<60	<100
Eritrosit	0	0	0

Kolonizasyon: Menenjitlerin büyük çoğunluğu nazofarenkste kolonizedirler. N. meningitidis ve S. pneumoniae'nın dolaşıma geçip bakteriyemi yapmasıyla gerçekleşir. Yenidoğan döneminde annenin vaginal yolundan geçerken alınan bakteriler yenidoğanın gastrointestinal sisteminde, daha sonraki dönemlerde ise solunum yollarıyla alınan bakteriler nasofarenkste kolonize olur. N. meningitidis virülans lipooligosakarid yapısında endotoksin içeren membran, nasofarenks mukozasına yapışmayı sağlayan fimbrialar, fagositozdan kaçmasını sağlayan polisakarid kapsül ve mukoza savunma bariyerini geçerek invazyonu kolaylaştıran IgA proteaz enzimine sahiptir. S. pneumoniae virulans faktörü olarak immunolojik hücre duvar komponentleri, antifagositik kapsül, mukozaya invazyonu kolaylaştıran

pnömolizin, nörominidaz, IgA proteaz enzimleri ve çeşitli adhezyon moleküllerine sahiptir (19,31,32,41,116-120).

Kan dolaşımına katılma: Bakteriler virulans etkenleriyle epitel yüzeyine tutunur, mukoza ve diğer bariyerleri aşarak kan dolaşımına ulaşır. Etken dolaşımında immünolojik engelleri (nötrofil fagositozu, kompleman aracılı öldürme, antikorlar) aştığı zaman MSS'ye ulaşır (19,31,32,41,116-120).

Kan beyin bariyerindeki değişiklikler: Kan beyin bariyeri aralarında sıkı bağlantıları olan, seçici geçirgen özellikte olan ve MSS'yi koruyan özel bir yapıdır. Enflamasyon olduğu zaman geçirgenlik artar. BOS'a immunglobulin, lökosit, kompleman komponentlerinin geçişi kolaylaşır. Bunun yanında ortaya çıkan süreçler üç mekanizma ile beyin ödemi ve KİBAS'a neden olur. İlk damarda geçirgenlik artışı beyin parankiminde vazogenik ödeme neden olur. İkinci mekanizmada nötrofil göçüyle salınan sitokinler ve endotoksinler doğrudan hücre hasarı yapar ve hücre şişmesi yapıp sitotoksik ödeme sebep olur. Üçüncü mekanizma BOS emiliminin bozulması ve sonra hidrocefali gelişmesiyle interstisyel ödeminin ortaya çıkmasıdır (19,31,32,41,116-120).

Subaraknoid aralıktaki değişiklikler: BOS'taki kompleman aktivitesi, lökosit sayısı, antikor miktarı nedeniyle koruyucu sistem yetersizdir. Mikroorganizmalar subaraknoid aralıkta çoğalır. Enflamasyon başlar. Lökosit göçü meydana gelir. Proenflamatuvar sitokinler salınır (19,31,32,41,116-120).

Nöron ölümü: Beyin damarları sistemik kan basıncındaki ani düşüklük ve yüksekliklerden etkilenmemek için kendi otoregülasyonunu oluşturur. İnflamasyon sırasında da bu otoregülasyon mekanizması bozulur. Meydana gelen hidrocefali ve herniasyonun etkisiyle de kan akımı azalır. Salınan endotoksinler ve sitotoksin ile nöron ölümü meydana gelir (19,31,32,41,116-120).

2.5. Tanı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) menenjitli olgu tanımlaması (123):

1. Klinik tanımlama: 0-5 yaş arası çocuklarda ateş yüksekliği ($> 38^{\circ}\text{C}$ aksiller veya $>38,5^{\circ}\text{C}$ rektal) ile baş ağrısı, ense sertliği, meningeal irritasyon ya da bilinç düzeyi değişikliği bulgularından herhangi birinin birlikteliği,

2. Laboratuvar tanımlaması:

- Kültür (BOS ve kan),
- Gram boyama,
- Antijen arama metodları (kan veya BOS' ta counter immunoelktroforez CIE yöntemleriyle ya da lateks aglütinasyonu).

3. Olgu tanımlamaları

Şüpheli olgu: Ateş yüksekliği ($>38^{\circ}\text{C}$ aksiller veya $>38,5^{\circ}\text{C}$ rektal) ile ense sertliği, bilinç düzeyinde değişiklik ya da meningeal irritasyon bulgularından herhangi birinin birlikteliği

Olası olgu: Şüpheli bir olgunun BOS incelenmesinde

- >100 hücre/ mm^3 ,
- 10-100 hücre/ mm^3 sayımı ile BOS protein yüksekliği (>100 mg/dl) ya da BOS glukoz düşüklüğünün (<40 mg/dl) birlikteliği
- Bulanık görünüm.

Kanıtlanmış olgu: Klinik olarak menenjitte uyumlu bir olgunun, laboratuvar bulgusu olarak etkenin kan ve BOS kültüründe izolasyonu ya da diğer metodlarla direk/ indirek gösterilmiş olunması şeklinde tanımlanmıştır.

2.5.1. Fizik Muayene

Ateş Yüksekliği: En sık görülen bulgudur. Bakteriyel menenjitli çocukların çoğunda $38,5^{\circ}\text{C}$ ve üzeri ateşi vardır. Yenidoğanda ise genelde görülmez. Hipotermi ise kötü prognoz bulgusudur (31,41,122).

Kusma: Ateş yüksekliğinden sonra en sık saptanan bulgudur. Fontanellerin kapanmasından sonra, genellikle 12 ay üzeri çocuklarda görülür. Ani başlayan,

fişkirır tarzda olan ve meningeal irritasyonla beraber görülen kusmalarda menenjit akla gelmelidir (9,82).

Pulsatil, Bombe Fontanel: Bebeklerde fontanel açıklığı mutlaka değerlendirilmelidir. Hastalığın geç dönemlerinde görülür. Sağlıklı olan bebeklerde de normalde ağlarken ya da emerken de fontanel bombeliği görülebildiğinden, annenin kucağında yada oturur pozisyonda muayene edilmelidir (31,32).

Fokal Nörolojik Bulgular: Kafa içi basınç artışı (KİBAS), serebral iskemi ya da infarktlara bağlı altıncı kranyal sinir (N. Abducens) paralizisi, sinir kılıflarında enflamasyon, fokal konvülziyonlar, hemiparezi, ataksi, görme alanı defektleri, göz küresi hareketlerinde anormallikler meydana gelebilir (32,41,118,122). Bakteriye menenjitli çocukların %10-25'sinde fokal nörolojik semptomlar mevcuttur (32, 41,124). Eğer fokal nörolojik defisit bulguları mevcutsa LP öncesinde bilgisayarlı tomografi (BT) çekilir (41).

Bilinç Değişikliği: Dalgınlıktan, stupor ve komaya kadar değişik seviyelerde bilinç kaybı görülebilir (32).

Kernig İşareti: Hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken kalça ve diz 90° açıda pasif fleksiyona getirildikten sonra dizde ekstansiyona karşı gelişen direnç ve ağrı olarak tanımlanmıştır (23,31,32,41).

Brudzinski İşareti: Polonyalı pediatrist Jozef Brudzinski (1874-1917) den ismini almıştır. Genelde en sık kullanılan tanımlama hasta sırtüstü yatar pozisyondayken boynu fleksiyona getirildiğinde meningeal ve spinal köklerin irritasyonu nedeniyle gelişen kalça ve dizlerde istemsiz fleksiyondur (31,32, 41,125).

Ense Sertliği: Boynun pasif fleksiyona getirilmesi sırasında boyun kaslarındaki gerginlikten dolayı ortaya çıkan dirençtir. Menenjitte başın sağ ve sola rotasyonları normaldir. Ense sertliği menenjit dışında başka sebeplere bağlı olarak da ortaya çıkabilir (41).

Ataksi: Menenjitte görülen ataksi genelde vestibuler sistem disfonksiyonuna bağlı ortaya çıkar. Genellikle geçicidir. Menenjit sonrası ortaya çıkan işitme kaybı için önemlidir. Sadece ataksi nedeni ile hastaneye başvuran menenjit olguları mevcuttur (41,122,126).

Deri Bulguları: Waterhouse Friderichsen Sendromu peteşi olarak başlayıp kısa sürede tüm vücuda yayılabilen, daha çok alt ekstremit ve kalçalarda görülen ciddi kanamalar, kardiyovasküler kollaps ve yaygın damar içi koagülasyonun birlikteliği olarak tanımlanır. Bu acil bir klinik olaydır. Meningokokkal enfeksiyonların %10-20'si bu invaziv tablo ile seyreder. Pnömonokok enfeksiyonları da bu kliniğe yapabilir. Hemorajik döküntüler %50-75 oranında görülür iken; H. influenzae veya S. pneumoniae'ya bağlı peteşi ve purpuralı olguların % 25'inde gözlenebilir. Bunun yanında streptokok enfeksiyonları, adenovirüs, echovirüs, akut stafilokok endokarditinde de %10' nuna yakın oranda benzer döküntüler görülebilir. (31,32,41, 43,126-128).

Eklem Bulguları: Artrit ve artralji görülebilir. Artrit sepsis in bir parça olabileceği gibi, immun kompleks aracılı olarak da ortaya çıkabilir (31,32,43,119).

Klasik meningeal irritasyon bulguları Kernig, ense sertliği ve Brudzinski bulgularıdır. Menenjit, subaraknoid kanama ve bazı hastalıklarda gelişen meninkslerin irritasyonunu gösterir. Meningismus ise normal BOS bulguları ve negatif kültür ile birlikte ense sertliği, fotofobi ve baş ağrısı varlığı olarak tanımlanır (31,32,41).

2.5.2. Laboratuvar

Bakteriyel ve viral menenjitlerin klinik semptomları birbirlerine benzer. Menenjit bakteriyel yada viral kaynaklı olarak ayrımında altın standart yöntem hemokültür yada BOS kültürüdür. Eğer antibiyotik başlanması için hemokültür yada BOS kültürü sonuçları beklenirse (en az 24 saat) tedavi gecikir. Gram boyama ve lateks aglütinasyon testlerinin duyarlılıkları düşüktür. PCR ile BOS'da etkenin aranması erken tanıda önemlidir ama çoğu zaman kullanılamamaktadır. Aseptik/bakteriyel menenjit ayrımında ise laboratuvar çalışmalarında eğer akut faz

reaktanlarının C reaktif protein (CRP) (>20 mg/l) veya prokalsitonin (>0,5 ng/ml) seviyesi yüksek ise bakteriyel menenjit düşünülür (7,31,32,43,129-134).

Akut bakteriyel menenjitlerde tanı BOS incelemesi ve klinik bulgulara göre konur. Lomber ponksiyon BOS alınması için yapılan işlemdir. Tanı ve tedavi için yapılır. Lomber ponksiyon ilk olarak İngiliz Dr.Walter Essex Wynter tarafından 1889 yılında tüberküloz menenjitli 4 hastada artmış intrakranyal basıncı düşürmek için yapılmıştır (37-40). BOS biyokimyasal, sitolojik ve mikrobiyolojik olarak araştırılır. Ponksiyon esnasında basınç ölçümü, mikroskopta direk bakı ile hücre sayımı, BOS sıvısının rengi, BOS sıvısında glukoz, protein, klor ölçümleri, gram yöntemiyle lama yayılan örnekte mikroorganizma bakılması, PNL-lenfosit hücre ayrımı, viral incelemeler ve kültüre ekim işlemleri yapılmalıdır. Bu incelemenin yapılabilmesi için öncelikle hastada kontrendike durumun olup olmadığı incelenir (7,31,43,131,135).

Lomber ponksiyonun kontrendikasyonları;

Vital bulguların stabil olmaması (solunum sıkıntısı, hipertansiyon, bradikardi), muayenede fokal nörolojik defisitinin bulunması, intrakranyal bölgede yer kaplayan kitle varlığı,ponksiyon yapılması planlanan bölgedeki ciltte enfeksiyon olması koagülasyon bozuklukları, trombositopeni (<50.000) göz dibi incelemesinde papil ödem varlığı (7,31,32,116,135). Bazı klinisyenler uzamış konvülziyonlarda ponksiyon yapmamakta veya kısa süreli konvülziyonlardan 30 dakika sonra yapmaktadırlar. Bunun sebebi ise konvülziyon olduğu zamanlarda geçici kafa içi basıncın artmasıdır (7).

Ponksiyonun doğru yapılabilmesi ve yeterli miktarda alınabilmesinin en önemli şartı hastanın uygun pozisyonda sabit kalmasını sağlamaktır. Hasta sert zeminde sırtı ponksiyonu yapacak kişiye dönük, oturur pozisyonda ya da yan yatmış öne eğilirken yapılır.Uygulama için steril şartlarda giyinerek, cilt povidon iyot ve %70'lik alkol ile dezenfekte edilerek yapılır. Siyah uçlu (20 gauge) spinocan iğne ile üç ile dördüncü lomber vertebraların spinoz çıkıntısının arasından, içinde BOS'un yer aldığı subaraknoid aralığa iğnenin açık ucu yukarıya yönelecek şekilde sıvının gelip gelmediğine aralıklı bakılarak kontrollü bir şekilde girilir (31,93,116,135).

Lomber ponksiyon sonrası yan etkiler sık görülmez. En sık baş ağrısı ve kusma görülür. İşlem sırasında spinal sinirler hasar gördüklerinde duyu kaybı, güçsüzlük ya da parapleji meydana gelebilir. Baş ağrısı devam ettiğinde BOS kaçağı olabileceği düşünülür. Eğer gelen sıvı basıncı çok yüksek ise serebral herniasyon veya spinal kord kompresyonu olabilir. Herniasyon sıklığı %1-6 arasında değişebilir (7,135).

Lomber ponksiyon kontrolü verilen tedaviye yanıt alındığı ve komplike olmayan durumlarda yapılmayabilir. Yenidoğanlarda, Gram (-) enterik basil varlığında, dirençli pnömokok veya riskli hastalarda tedavinin 48. saatinden sonra yapılır (7,31,32,59).

Lumbal ponksiyon ile alınan beyin omurilik sıvısı basıncı ölçülür. Beyin omurilik sıvısı basıncı 180 mmH₂O'dan düşüktür. Bakteriyel menenjitlerde beyin omurilik sıvısı basıncı 100 -300 mmH₂O'dir (136). Beyin omurilik sıvısı genelde berrak görünümündedir. Mililitrede 200'den fazla lökosit, ml'de 400'den fazla eritrosit, ml'de 105 CFU'dan fazla bakteri bulunması veya protein miktarının fazla olması beyin omurilik sıvısının bulanık görünmesine neden olur (136). BOS glukoz konsantrasyonu 45 mg/dl den fazladır. Lumbal ponksiyondan önce kan alınarak beyin omurilik sıvısı /serum glukoz oranı değerlendirilmelidir. Kan glukoz düzeyi normal (70-120 mg /dl) olduğunda normal beyin omurilik sıvısı / serum glukoz oranı 0,6'dır (137). Beyin omurilik sıvısı/ kan glukoz oranının 0,5'den küçük olması patolojik kabul edilir. Beyin omurilik sıvısı protein düzeyinin 50 mg/ dl'nin büyükse patolojik kabul edilir. Lumbal ponksiyon işlemi travmatize oldursa beyin omurilik sıvısındaki her 1000 eritrosit için 1 mg/ dl protein artışı olduğu kabul edilir (137). Travmatik lomber ponksiyonlarda hücre sayımı ve protein etkilenirken gram boyama, kültür ve glukoz düzeyi etkilenmeyebilir. Travmatik beyin omurilik sıvısı örneklerinin yorumlanmasında hücre ve proteinden ziyade bakteriyolojik özelliklerin yorumu daha doğru sonuç verir (136). Çocuklarda beyin omurilik sıvısında 0-5 mononükleer hücre lenfosit ve monosit olabilir (137). Normal şartlarda beyin omurilik sıvısında polimorfonükleer lökosit (PMNL) bulunmaz (137). Bakteriyel menenjitli olguların %90'ında beyin omurilik sıvısında lökosit sayısı 100/ ml'den, % 65-70'inde 1000'den fazladır ve PMNL hakimiyeti (total hücrenin %75-

95'inde PMNL) vardır (136). Hastalığın erken döneminde lenfosit hakimiyeti görülebilir. Viral menenjitli vakaların %25 -75'inde de hastalığın erken döneminde PMNL hakimiyeti vardır. Gram boyama ile bakteriyel menenjitli vakaların % 60-90'ında bakteri saptanır (136). Beyin omurilik sıvısı bakteri konsantrasyonu 105 CFU/ml'den fazla olduğunda vakaların çoğunda bakteri görülür. Bakteri sayısı 103 CFU/ ml'den düşük olduğunda %25 oranında pozitifdir (136). Beyin omurilik sıvısı örnekleri acilen çalışılmalı aksi halde etyolojik ajanlar ölebilir (138). Beyin omurilik sıvısındaki bakteriyel antijenleri tespit eden hızlı tanı testleri vardır. Bu testlerin avantajı beyin omurilik sıvısında canlı bakteri olmasa da bakteri antijenini saptamaları, beyin omurilik sıvısı gram boyası ve beyin omurilik sıvısı kültürü negatif olan durumlarda ve iyi tedavi edilmemiş menenjitlerde pozitif sonuç verebilmeleridir (136). Son yıllardaki çalışmalarda özellikle de lomber ponksiyonun kontrendike olduğu durumlarda, klinik olarak şüphelenilen bakteriyel menenjitin tanısını doğrulamak veya ortadan kaldırmak için serum heparin bağlayıcı protein kullanılabilir (139).

Kültür: Bakteriyel menenjit tanısı için altın standart olarak kabul edilir. Toplum kaynaklı menenjitlerde aerob kültür kullanılır iken şant menenjitlerinde anaerobik kültürler kullanılmaktadır (155,166,167). Örnek alımından önce hastanın antibiyotik kullanmış olması üreme şansını azaltır. Antibiyotik kullanmamış hastalarda mikroorganizmanın üretilme oranı %70-85'ler civarındadır. Üreme için en az 48 saat beklenilir (7,31,32,41,74,86, 142).

Gram Boyama: Ucuz, hızlı ve bakteriler için özgüllüğü oldukça yüksek bir tanı yöntemidir. Direkt bakı akut bakteriyel menenjitlerde hem tanı hemde verilecek tedaviye karar vermede önemlidir. BOS'da milimetreküpde ne kadar çok bakteri varsa alanda yakalanabilme olasılığı o kadar yüksektir. Örnek alınmadan önce antibiyotik verilen hastalarda ise bu ihtimal %20 civarındadır (7,31,32,41,131,140).

Lateks aglutinasyon testi: Kapsüllü mikroorganizmaların tanısında kullanılır. N. meningitidis serogrup A, B, C, Y, W135, E. coli, H. influenzae tip b ve pnömokok poliantijenlerini saptayabilir (122,141). Kapsül polisakkaridleri ya da

hücre duvarındaki antijen kaplı lateks parçacıkları antikor varlığında aglütinasyon ortaya çıkar. H. Influenzae da bu testin duyarlılığı en yüksektir ve % 78-100 civarındadır, N. meningitidis % 50-93, S. pneumoniae için %67-100 arasındadır. Spesifite her üç bakteri için % 96-100'dür (7,31,122,126). Önceden antibiyotik almış olan, gram boyama incelemesi ve BOS kültür sonucu negatif olan olgularlarda antijeni saptayan hızlı testler yapılabilir. Ancak yanlış negatif/pozitif sonuç verebilmektedirler (7,31,131,143,144,147).

Peteşi Frotti: Meningokoksik menenjitlerde etken vakuollü nötrofiller içinde saptanabilir. Antibiyotik kullanımından etkilenmez fakat pozitiflik oranı düşüktür (%0,5-36) (7,31,32,145,146).

PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu): BOS'da bulunan etkenlerin (S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae tip b, L. monocytogenes, S. agalactiae, mycobacteria, virüs) DNA'nın çoğaltılması yöntemiyle tanımlanmasıdır. Akut bakteriyel menenjit tanısında kültür sonuçlarının geç alınması ve gram boyama sonuçlarının yeterli duyarlılıkta olmaması gibi nedenlerle tanıda PCR'nin yeri ve kullanımı konusunda çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Birkaç saat ile 2-5 gün arasında bekleme süresi vardır (7,126). Kültür dışındaki testler arasında, özellikle antibiyotik almış olan vakalarda duyarlılığı en yüksek olandır (Duyarlılık %100, özgüllük %98,2, pozitif kestirim değeri %98,2, negatif kestirim değeri %100) (147). Pahalı bir yöntem olması nedeniyle günümüzde rutin uygulanımı yoktur.

Pandy testi

BOS'da artmış proteinleri özellikle de globulinleri tespit eder. Ancak menenjit dışında bazı durumlarda da BOS içeriğindeki protein artıp yanlış pozitif sonuç verilebilir (148,149)

Kranyal Görüntüleme

Görüntüleme yöntemleri (Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans) bazı menenjit olgularında ortaya çıkan enflamasyonu gösterebilir. Ama göstermemesi menenjit olmadığını dışlamaz bundan dolayı tanıda yeri yoktur. Hatta BT çekilmesi

lomber ponksiyon yapılmasında ve antibiyotik tedavisine başlanılmasında gecikmelere neden olabilir. Bazı yaklaşımlarda lomber ponksiyondaki zorluklar yada görüntüleme gerekliliği durumlarında ampirik antibiyotik tedavisine beklenilmeden başlanması savunulmaktadır. Ancak KİBAS bulguları olduğunda, yer kaplayan lezyon şüphesinde beyin herniasyonu olasılığı sebebiyle lomber ponksiyon öncesinde görüntüleme yapmak (Bilgisayarlı Tomografi) gereklidir. Esas olarak komplikasyonların tespitinde kullanılmaktadır. Kranyal görüntüleme endikasyonları:

1. KİBAS bulgularının varlığı,
2. Yenidoğan hastalar (listeria menenjitleri hariç),
3. Papilödem,
4. Uzamış ateş,
5. Fokal nörolojik bulgu varlığı,
6. Uzamış bilinç bozukluğu,
7. Tedavi başlangıcından önceki 1 hafta ve sonraki 36 saat içinde konvülsiyon görülmesi,
8. Düzelmeyen BOS sonuçları,
9. Tekrarlayan menenjitler,
10. Aşırı ve sürekli huzursuzluk,
11. Birlikteliğinde olası kafatabanı kırığı,
12. Bağışıklık sistemini zayıflatan durumlar (kemoterapi, HIV enfeksiyonu, transplant sonrası immunsupresif tedavi) (7,31,32,41,59).

Son çalışmalarda tüm MRI modaliteleri arasında Fluid Zayıflama İnversiyon İyileşmesi (FLAIR) ve Difüzyon MR görüntülemesinin bakteriyel menenjitte uyumlu bazı anormallikleri tespit edebildiğini göstermiştir. FLAIR ve Difüzyon MR görüntüleme potansiyel olarak bakteriyel menenjitte teşhis etmek için yararlıdır ve bakteriyel menenjitin son derece şüpheli olduğu ve diğer teşhis araçlarının mevcut veya mümkün olmadığı acil durumlarda kullanılabilir (150).

Tablo 4: Etkenlere göre BOS bulguları (31,32,59,120)

	Bakteriyel	Tüberküloz	Viral
Basınç	Artmış	Artmış	N/Artmış
Lökosit dağılımı	PNL hakim	Lenfosit hakim	Lenfosit hakim
Görünüm	Bulanık	Berrak	Berrak
Hücre	> 500/mm	50-500/mm ³	5-150/mm ³
Glukoz	< 40 mg/dl	< 40 mg/dl	Normal/hafif düşük
Protein	> 45 mg/dl	(>45 mg/dl	Normal/hafif yüksek
Gram	Bakteri görülebilir	Bakteri görülmez	Bakteri görülmez
Kültür	Etken üretilebilir	Spesifik besiyerinde üreyebilir	Üreme olmaz
BOS/serum glukoz	< %40	< %40)	>%60
Laktik asit, LDH	Yüksek	Yüksek	Normal

Son dönemlerde tanıda moleküler tekniklerde kullanılmaya başlanılmıştır.

Poly locus dizisi (Multilocus Sekans Yazma, MLST): Bu teknik, N. meningitidis'in yedi alelinin çeşitliliğine dayanır ve böylece teller arasındaki standardizasyon ve farklılaşmayı sağlar. Yöntem, PCR'ye dayanması nedeniyle, kültürün negatif olduğu durumlarda, mikroorganizma gelişiminin epidemiyolojik gözlenmesiyle sonuçlanan, klon veya klonların doğrudan biyolojik materyalin karakterizasyonuna izin verir. MLST tekniğinin uygulanması, 2004-2014 döneminde Yunanistan'da hakim olan ana tiplerin (dizi tipleri, ST) ST-269 (% 14,7), ST-32 (% 10,5), ST -162 (% 5,7) ve ST 41/44 (% 5,6) olduğunu göstermiştir.

PorA geninin sekanslama yönteminin genotip özelliklerinin belirlenmesi:

Aynı adı taşıyan proteini kodlayan porA geninin alanlarının değişkenliğinin incelenmesi, Meningococcus'un standartlaştırılması için bir başka genetik kontroldür. Tekniğin uygulanmasıyla elde edilen sonuçlar, sırasıyla, 1, 2 değişken bölgeleri için 191, 15–11 36 klonunda, serogrup B'de N. meningitidis için pozitif olarak kabul edilen yöneticiler ve biyomalzemeler üzerinde büyük bir çeşitlilik olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, dış zar proteinlerine dayanan ve antijen olarak belirli bir proteini içeren bu spesifik serogruba karşı aşılarda değerlendirilmesinde önemlidir.

Genomun multipleks ölçeklenebilir tekrarlanan bölgeleri (Değişken Tandem Tekrar Analizi - VNTR): Bu teknik, bir veya daha fazla yinelenen sekans (tandem tekrarlar) içeren DNA segmentlerinin çoğalmasına dayanmaktadır. Bu yapısal birimlerin sayısındaki değişikliklerin (motif), yüksek genetik değişkenliği yansıttığı gösterilmiştir ve özellikle bu salgındaki salgın veya salgın vakalarda, *N. meningitidis* suşlarını ayırt etmek için kullanılabilir. Yukarıdaki tekniği uygulayarak, ülkemizdeki dört yerel epidemik, kontrol edici klonunun belirlendiği ve epidemik örneklerle aynı fenotipik ve genotipik özelliklere sahip olan toplulukların aksine, filogenetik olarak birbirine bağlandığını gösteren, araştırılmıştır.

Moleküler yaklaşım yüzey antijenleri (fHbp, NBA, NadA): Serogrup B'ye karşı yeni aşı, aşağıdaki üç protein antijenine sahiptir: fHbp (faktör H bağlayıcı protein - faktör H'nin protein bağlanması), insan tamamlayıcısının faktör H'sini bağlayan ve bakterilerin kan dolaşımında hayatta kalmasına yardımcı olan lipoprotein yüzeyi; NHBA: Neisserial heparin bağlayıcı antijen - antijen bağlayıcı heparin) heparine bağlanır ve serumdaki bakterinin dayanıklılığını artırabilir ve son olarak antijen NadA: (*Neisseria* adezyonu A) - insan epitel hücrelerine yapışmayı ve penetrasyonu destekler. Bu tür antijenlerin MATS (Meningococcal Typing System) yöntemi ile yapılan araştırmaya göre, suşların% 78.4'ü antijen NHBA,% 52,7'si fHbp antijeni ve çok küçük bir oranı (% 0.7), antijen NadA'yı taşır. Bununla birlikte, ülkemizde en az bir antijen için aşının potansiyel kapsamı% 89,2 olarak hesaplanmıştır.

Bütün Genom Dizileme (WGS): Meningococcal DNA'nın sekanslamasını belirlemeye dayanan, ancak DNA'nın milyonlarca küçük kısmının aynı anda gerçekleştirdiği reaksiyonları sıralayan DNA'nın yeni nesil dizilişinin (NGS) teknolojik devrimi, tüm genomun analizini mümkün kılmıştır. Genom Dizileme: WGS). Bütün bu parçalar, özel biyoenformatik programların kullanımı ile bir son sekansta (genom) işlenir ve sentezlenir. *Neisseria meningitidis* suşlarının genomlarının karşılaştırmalı çalışması, meningokok hastalığının, bakterilerin taşıyıcılarının epidemiyolojik gözetiminde çok önemli bir araçtır. ve *Neisseria meningitidis* hastaları ve Meningitis Ulusal Referans Merkezi tarafından yürütülen

taşıyıcıların karşılaştırmalı genom çalışmasının ilk sonuçları, Oxford Üniversitesi ile işbirliği içinde, yüksek çözünürlük ve filogenetik ilişki olasılıkları tarafından sunulan gösterdi (151).

2.6. Tedavi

2.6.1. Antimikrobiyal Tedavi

Şüpheli bakteriyel menejit olaylarında 1 aydan büyük süt çocuğu ve çocuklarda başlangıç olarak vankomisin (60 mg/kg/gün, 4 bölünmüş dozda) ile beraber sefotaksim veya seftriakson tercih edilir. Hib aşısı sonrası dönemde pnömokoklara yetersizlik veya potansiyel antagonizmasından dolayı ampisilin ile beraber kloramfenikol başlangıç tedavide tercih edilmemektedir. Antimikrobiyal duyarlılık ve etken mikroorganizma belirlendiğinde uygulanan tedavi kolaylaşmakta ve değiştirilebilmektedir. Meningokokal ve pnömokokal menenjitlerde ampisilin veya penisilin G tedavinin tamamlanmasında kullanılır. Penisilin dirençli pnömokoklar için seftriakson veya sefotaksim verilebilir (152). Ancak sefalosporinler tek başına kullanılmaz. Beta-laktam dirençli pnömokokların yaptığı enfeksiyonlarda 24 veya 48 saat sonra BOS incelemesinin tekrarı yapılabilir. Klinik iyileşme göstermeyen vakalarda bu daha da önemlidir. İkinci BOS örneğinin Gram boyaması ve kültürü pozitifse veya geniş spektrumlu sefalosporinler için MIC değeri $\geq 1.0 \mu\text{l/mL}$, önceden başlanmadıysa tedaviye rifampisinli veya rifampisinsiz vankomisin eklenilir. Eğer hasta vankomisin alıyorsa rifampisin eklenmelidir (153).

Gelişmiş ülkelerde bugün nadir kullanılmakla beraber, kloramfenikol ampisilin-dirençli Hib'in neden olduğu bakteriyel menenjit olgularında veya penisilin ve diğer beta-laktam antibiyotiklerle anafilaksi veya solunum sıkıntısı olan çocuk vakalarda bir tedavi seçeneğidir. Kloramfenikolün yüksek serum konsantrasyonlarında gri bebek sendromu, kemik iliği süpresyonu ve azalmış miyokardiyal kontraktileteye yol açabilmektedir. Bundan dolayı septik şoku olan çocuklarda kloramfenikol kullanılmaz. Kloramfenikol birçok ilaçla etkileşime girebilir (154).

Meropenem sefepim ikisinin de sık görülen meningeal patojenlerle enfekte olmuş çocukların tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinlere eşdeğer etkinliktedir. İmipenem-silastatin santral sinir sistemi enfeksiyonu olan çocuklarda epileptojenik

aktivite yapabildiği için tercih edilmemektedir (155,156). Çoklu ilaç direnci olan pnömokoklar artmasından dolayı bu ajanlara farklı mekanizmalarla etki eden antibiyotiklere gereksinim duyulmaktadır. Glikopeptit benzeri oritavansin gibi, moksifloksasin ve gemifloksasin gibi florokinolonlar, daptomisin, linezolid ve televansin gibi yeni antibiyotiklerin çocukluk çağı bakteriyel menenjitlerinde kullanımı için çalışılmaktadır (157).

Prospektif çalışmalarda deksametazonun ilk doz antibiyotikten hemen önce veya beraber başlanması Hib menenjitine bağlı nörolojik ve işitsel hasarların insidansını azaltır (158). Yayınlanan üç metaanalizde pnömokokal menenjitlerde de erken eklenen deksametazonun hem erişkin hem de çocukta hastalığın komplikasyonlarını düzelttiği gösterilmiştir. Bundan dolayı pnömokokal menenjitlerde de deksametazon kullanılır (159). Tedavi süresi etken ve klinik cevabına göre değişir. Komplike olmamış vakalarda Hib menenjitli olguları 7-10 gün, *S. pneumoniae* 10-14 gün ve *N. meningitidis* 4-7 gün tedavi edilir. Mümkün olduğunca tedavi hastanede yapılmalıdır (160).

Bakteriyolitik olmayan antibiyotik olan daptomisinin ve MMP inhibitörleri ile kombine adjuvan tedavi olarak kullanıldığında nöroinflamasyon ve beyin hasarını azaltarak nörofonksiyonel durumu iyileştirdiği görülmüştür. Bu durum pnömokok menenjit i tedavisinde umut vericidir (161).

2.6.2. Destek Tedaviler

1. İntravenöz Hidrasyon: Genellikle meningokoksik menenjitli vakalarda ve uygunsuz antidiüretik hormon salınımı (UADHS) olan hastalarda sıvı tedavisi çok önemlidir (31-32,116).

2. KİBAS Tedavisi: Sebebe bağlı olarak tedavi düzenlenilir. İlk hastanın havayolunun açıklığı, solunumun devamı ile oksijenizasyonun sağlanmaya çalışılır. Dolaşımın bozulunca nöronlardan metabolitler açığa çıkar ve laktik asit pH'yı asidoza kaydırır (162-164). Hiperventilasyon hasta uyumluysa maske kese yada hiperkarbinin azaltılması amacıyla ventilatör ile yaptırılabilir (31,164). Kalbe venöz dönüşü arttırmak için hasta 30 derece eğimli pozisyon ile yatırılır. Sistemik hipertansiyonu ani düşürmek beyin parankim perfüzyonunu da azaltır ve iskemiye

artırır. Bundan dolayı kan basıncının normal seviyeye düşürülmeye çalışılmamalı ve kontrollü ilaç kullanılmalıdır. Hastaya gerektiğinde huzursuzluğu önlemek için analjezi ve sedasyon yapılmalıdır. Mannitol beyin ve plazma arasında oluşturduğu gradient farkı ile furosemid ise intrakranyal kan volümünü arttırmadan venöz dilatasyon ve diürez ile fazla sıvının intrakranyal alandan periferik dolaşıma katılmasını sağlayarak kafa içi basıncını azaltırlar (31,32,164).

3. Antikonvülzan Tedavi: Menenjit tanı öncesi ya da tedavi esnasında % 30' unda konvülziyonların görülebilir. Acil durumda diazepam, midazolam, lorazepam verilebilir. İdame tedavide fenitoinin bilinç seviyesini baskılayıcı etkisi fenobarbitale göre daha az olduğu için tercih edilebilir. Ancak konvülziyonun menenjit seyri sırasında çeşitli sebepleri olabilir. Bunlar nörolojik muayeneye göre görüntüleme yöntemleri, metabolit dengesizliği açısından kan örnekleri yapılmalıdır (32,116,118).

4. Şok ve DİK Tedavisi: Hipotansiyon ve şok olduğu zaman ortalama serebral perfüzyon basıncı azalır. Hipoperfüzyon gelişir. Buna bağlı olarak iskemi ve beyin hasarı meydana gelir. Hipoperfüzyon tüm yaşamsal organlarda da hasar meydana getirebilir. Şoktaki hastalara agresif intravenöz sıvı, kan tablosuna göre eritrosit veya trombosit süspansiyonları, taze donmuş plazma, gerekirse inotropik destek (dopamin, epinefrin, sodyum nitroprusid) verilmelidir. Hastanın durumu unstabil ise hemen monitorize edilip yoğun bakım ünitesine alınır (3,11,18).

5. IVIG (intravenöz immunglobulin): Ağır sepsisle seyreden olgularda verilmektedir (13).

2.7. Bakteriyel Menenjitin Komplikasyonları ve Patogenezi

2.7.1. Erken Komplikasyonlar

Menenjit sürecinde genellikle ilk 3 günde bazı sorunlar ortaya çıkabilir. Bu sorunlar çoğunlukla sürecin ciddiliğinin ya da kötüye gidişatın işareti olabilir. MSS, kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonların erken saptanması için tekrarlayan klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri gereklidir. Hastaların genel durumları, bilinç

düzeyleri, vital bulguları (kan basıncı, nabız, solunum sayıları), nörolojik muayeneleri (pupil refleksleri, kranyal sinir, motor güç muayeneleri) yapılır. Serum elektrolitleri, idrar çıkışı, tam kan sayımı, bikarbonat, kan üre düzeyi, peteşi-purpura ve kanama görüldüğünde ise koagülasyon testleri istenmelidir. Gerekğinde beyin ödemi, şok, konvülsiyonlar, uygunsuz antidiüretik hormon salınımına yönelik tedaviler yapılmalıdır. Sıvı kısıtlaması sadece dehidratasyon olmaksızın hiponatremi varsa (UADHS şüphesi gibi) yapılır (7,31,32,164).

Septik şok: Enfeksiyon etkenleri, sepsis, sistemik enflamatuvar cevap sendromu şoku tetikleyebilir. Genellikle meningokoksik menenjitli olgularında erken dönemde ortaya çıkar. Ciddi hipotansiyon, periferde gangrenler, purpura fulminans meydana gelebilir. Dissemine intravasküler koagülasyon ortaya çıkması ile dolaşım daha da bozulur ve adrenal bezde kanama ve nekroz sonucunda akut adrenal yetersizliğe gelişebilir. Şok düzeltilemezse bozulan serebral kan akımını daha da kötüleştirerek iskemik hasara, hatta hastanın ölümüne yol açabilir. Bazı durumlarda ilk antibiyotik dozundan sonra bakterilerin endotoksinlerinin salınmasıyla enflamatuvar yanıt şiddetlenir ve septik şok semptomları ortaya çıkabilir. Antienflamatuvar tedavi bu sebeple antibiyotik verilmeden önce uygulanmalıdır (7,32,118)

Fokal nörolojik defisitler, kafa çiftlerinin tutulumu: Bakteriyel menenjitli olguların %10-20'sinde kranyal sinir felçleri, ataksi, hemiparezi, görme alanı defektleri, göz küresi hareketlerinde anormallikler gibi nörolojik defisitler meydana gelebilir (31,32,41,118,122,165). Bu vakaların %5'inde defisit kalıcı olabilir (167). 2, 3, 6, 7 ve 8. kranyal sinirler etkilenebilir. KİBAS etkisiyle özellikle altıncı kranyal sinir basıya uğrar. Klinikte ise lateral rektus kasında güçsüzlük görülür. Sinir etrafında yer alan kılıfların enflamasyonu, vaskülit, tromboz, kortikal nekroz, büyük subdural efüzyon ya da serebral infarkt da patolojide rolleri olabilir (31,32,41,118).

Konvülziyon: Hastaların %20-30'unda görülür. Bu nöbetler tanı öncesinde ya da sonrasındaki tedavi sürecinde oluşabilir. *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* menenjitlerinde meningokoklarla oluşan menenjitlere göre daha sık gözlenir. Ateş ve

enflamasyon etkisiyle meydana gelen iskemik hipoksi sebebiyle beyin metabolizmasının bozulur. Ventrikülit, apse, sinüs trombozu, efüzyon, elektrolit dengesizlikleri (UADHS-hiponatremi) gibi komplikasyonların ortaya çıkması ile konvülziyon gözlemlenebilir (7,31,32,41,118,122,124,126,166).

Körlük: Menenjitin nadir görülen komplikasyonlarından biridir. Tromboflebit sonrasında ortaya çıkan oklüzyona bağlı iskemik hipoksik hasar, oksipital lobu besleyen posterior serebral arterde vaskülit ve KİBAS etkisiyle optik sinirde atrofi gibi mekanizmalar rol oynar (31,118,122,165).

İşitme Kaybı: Bakteriyel menenjitler kazanılmış sensorinöral işitme kayıplarının çocuklardaki en sık sebebidir. Tek ya da iki taraflı olabilir. Hafif, orta ya da ağır derecede de görülebilir. Menenjitte genellikle %5-20 sıklıkta kalıcı işitme kayıpları görülür (31,34). *S.pneumoniae* menenjitinde % 30, *H. influenzae* menenjitinde %5-20, *N. meningitidis* menenjitinde %10 işitme kaybı tespit edilmiştir (7,31,32,167). Dekametazon ve bazı çalışmalara göre gliserol işitme kaybını azaltmak için kullanılır. Dekametazon daha çok *H. influenzae* menenjitinin yaptığı işitme kaybını azaltır (31,32,34-36,43,117,168).

Uygunsuz ADH Salınımı: Menenjitte hipotalamik hasar ya da geçici disfonksiyona bağlı ADH salgılamasında artabilir. Laboratuvarında serum Na <135 mEq/L, plazma osmolalitesi <280 mosmol/kg, idrar osmolalitesi >500 mosmol/kg, idrar Na >20 mEq/L'dir. Serum sodyumunun düşüşü hızlı olursa halsizlik, bilinç düzeyinde değişiklikler, konvülziyon, koma ve ölüm görülebilir. Semptomatik olan veya sodyum düzeyi <125 mEq/l olan durumlarda tedavisi yapılır. İlk sıvı kısıtlaması yapılır, sodyum açığı hesaplanıp sodyum tedavisine başlanır. Serum sodyum seviyesindeki artışın 24 saatte 12 mEq/L'yi geçmesi durumunda ponsta miyelinolizise neden olabilir. Uygunsuz ADH salgılamasının olup olmamasına göre tedavi değişir. Eğer uygunsuz ADH salgılaması yoksa ve sıvı kısıtlaması yapılırsa sistemik dolaşan kan volümü ve intrakranyal dolaşan efektif kan volümü azalarak iskemik hipoksinin artmasına sebep olabilir (31,32,41,118,169).

Hidrosefali: Ventriküllerden subaraknoid bölgeye kadar herhangi bir yerde enfeksiyon sebebiyle meydana gelen meningeal enflamasyon, BOS yoğunluğundaki artış ya da araknoid villusların tıkanarak geri emilimin esas mekanizmasının bozulmasına bağlı akımın engellenmesiyle nonobstrüktif ya da komünikan hidrosefali; subaraknoid alanda oluşan yapışıklıklar nedeniyle akımın bozulmasıyla ise obstrüktif ya da nonkomünikan tipte hidrosefali ortaya çıkabilir (31,32). Sıklığı %1-17 olarak saptanmıştır (145). Tedaviye geç başlanılan yada yetersiz tedavi gören vakalarda risk artar (31,170).

Subdural efüzyon, ampiyem, apse: Erken dönemlerde görüldüğü için menenjitin komplikasyonu değil de menenjit ile aynı zamanda ortaya çıktığı da düşünülmektedir. %85-90 oranında asemptomatik seyreder.

KİBAS: Kafa içindeki basınç-volüm ilişkisi yer kaplayan üç oluşum; kan, beyin parankimi ve BOS arasındaki kompensatuar mekanizmalarla dengede tutulur. Herhangi bir bileşendeki artış kafa içindeki basıncı artırır (164,172).

Menenjitte KİBAS mekanizmaları:

1. Beyin parankimi: Meydana gelen enflamasyon etkisiyle damar geçirgenliğinin artışı ve beyin ödemi gelişmesi, apse gibi nedenlerle yer kaplayan lezyon etkisi,

2. BOS: Enflamasyon BOS yoğunluğundaki artış ya da araknoid villuslar tıkanarak geri emilimin bozulması ile akımın engellenmesi,

3. Kan: Serebral venöz sinüs trombozu gibi sebeplerle beyinden kalbe venöz dönüşün engellenmesi (32,118,164,172).

Vasküler Hasarlar: Enflamasyon damar endotelinde hasarlanma (vaskülit) yapabilir. Salınan medyatörler ve kan akımının yavaşlaması ile tromboza eğilim artar. Serebral venöz sinüs trombozunda beyinde etkilenen bölgeye göre klinikte bilinç bozuklukları, motor kayıplar, güçsüzlük, duyu kaybı, fokal ya da generalize konvülziyonlar görülebilir (31,32,118,173,174).

Herniasyon: Yüksek intrakranyal basıncın ciddi ve ölümcül olabilen yan etkisidir. Ama basıncın yüksek olmadığı kafa içinde yer kaplayan kitle varlığında da

ortaya çıkabilmektedir. Tedavisi acil olarak düzenlenmelidir. Neden olan lezyonun ortadan kaldırılması sağlanır, dekompresyon amaçlı kraniyektomi yapılır. Hasarlanan bölgeye göre klinik bulgular değişir. Medulla oblongata hasarlanırsa ani respiratuar ya da kardiyak arrest, orta beyin kısmındaki retiküler aktive edici sistemi hasarlanırsa bilinç düzeyinde değişiklikler ve koma ortaya çıkabilir (32,41,118,124,164,172).

Perikardit: Bakteriyel menenjit birlikteliğinde sıklıkla görülebilmese de rağmen asemptomatiktir ve antibiyotik tedavisi ile geriler (170,175).

Artrit: Erken dönemde sepsis nedeniyle süpüratif artrit oluşurken, daha sonraki dönemlerde gözlenen artritler immunkompleks aracılı reaktif artritlerdir (18,70). Artrit görülme sıklığı genel olarak bakteriyel menenjitlerde %7 iken, bunların çoğunluğu meningokok menenjitinde gözlenmiştir. Genelde sekel bırakmazlar ve büyük eklemleri tutarlar (31,32,43,170,176).

2.7.2. Geç Komplikasyonlar

Vasküler ve nöronal hasarlar geç komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Kazanılmış işitme kaybının çocukluk dönemindeki en önemli nedeni geçirilmiş akut bakteriyel menenjitlerdir. İşitme kaybı dil öğreniminde, dolayısıyla konuşmada gecikme, öğrenme güçlüğü, okul başarısında gecikme, yaşa göre zeka seviyesinde gerilik gibi geç komplikasyonların meydana gelmesine neden olmaktadır. Hastanın yaşı, pnömokok ve Hib aşılarının yapıp yapılmadığı, bakterinin virulansı, hastalıkla tedavi arasında geçen süre, konağın enflamatuvar cevabı, uygun ve yeterli süre antibiyotik kullanımı, deksametazon tedavisinin antibiyotik öncesinde belirlenen doz ve sürede uygulanması, süreç başlangıcında koma olması, tekrarlayan nöbetlerin varlığı, uzun dönem sekeller açısından belirleyicidir (31,32,118,166). Bunların dışında işitme kaybının erken saptanarak rehabilitasyon yapılması ise gelecekte karşılaşılabilecek güçlükleri hafifletecek bir önlem olacaktır.

Zeka geriliği, öğrenme güçlüğü, okul başarısında gerileme, davranış bozuklukları, dil gelişim bozukluğu, sensorinöral işitme kayıpları, fokal nörolojik defisit, görme kaybı, kalıcı baş ağrısı, tekrarlayan konvülsiyonlar, spastik tonus

postürü diğer geç komplikasyonlardır (41,170). Kalıcı sekel oranı %10-30 arasındadır (31,32).

2.8. Önlemler

2.8.1. Aşılar

Menenjit profilaksisi erken dönemde antibiyotiklerle, uzun dönemde aşılarla sağlanır. 1980 yılından bu yana çoğu ülkenin aşı programında *H. influenzae tip b* aşısı bulunmaktadır ve ülkemizde 2006 yılından beri rutin aşı programında bulunmaktadır. Programın 2 aylıktan itibaren düzenli uygulanmasıyla küçük yaş grubunda bu etkenle oluşan menenjit sıklığında %70-100 arasında azalma sağlanmıştır (31-34,38,70,71,82-88).

Meningokok aşıları monovalan (serotiplere spesifik) ve polivalan (birkaç serotipe spesifik) şeklindedir. Meningokok B serotipine karşı geliştirilen aşı yüzey proteinine bağışık yanıtın yetersiz olması hatta normal insan proteinleriyle de çapraz reaksiyon yapabildiği için başarısız olmuştur (38,177,178). Halen bazı ülkelerde (Şili, Küba, Yeni Zelanda, Norveç,) grup B serotipinin türlerine göre aşılar geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları iyi sonuçlar verdiği için kullanılmaktadır (178). Özellikle C serotipine karşı geliştirilen aşidan sonra bu serotiple oluşan menenjit insidansı süt çocuklarında %92, adolesanlarda %97 azalmıştır (7,177-179).

Tetralan konjuge meningokok aşısı meningokok A,C,Y,W135 serotiplerine karşı immünizasyon sağlamaktadır. Ama hac ibadetinden önce yapılmaktadır (32,43,46).

Afrika'da son yaklaşımlar menenjitin erken tanınması ve kitlelerin risk durumunda bivalan A,C ya da trivalan polisakkarid A,C,W135 serotiplerine etkin olan aşılarla aşılanır (180).

Aynı zamanda iki yaşından büyüklerde, aspleni ve terminal kompleman eksikliği olan riskli kişilerde de polisakkarit meningokok aşısı uygulanmalıdır. Meningokok serogrup C konjuge aşısı Kanada ve İngiltere'de rutin yapılmaktadır. Serogrup A, C, Y, W-135 konjuge meningokok aşısı da 11-55 yaş için ABD'de yapılması için onay almıştır (7,31,32,181).

S. pneumoniae'ya karşı Kasım 2008 tarihinden beri rutin yapılan konjuge pnömokok aşısı bu etkenin 7 önemli serotipiyle (4,6B,9V,14,18C,19F,23F)

oluşturulmuş olup menenjitin sıklığında önemli oranda azalma elde edilmiştir (31,86,137,177,182). Pnömonokok aşısı 2,4 ve 6. aylarda, rapeli ise 12-15. aylarda uygulanmaktadır. İmmünespresif tedavi alanlar, primer immün yetmezlik, anatomik/fonksiyonel aspleni, HIV enfeksiyonu, nefrotik sendrom veya orak hücreli anemi gibi kapsüllü mikroorganizmalara karşı savunmasız olan riskli gruba uygulanmaktadır ama 2 yaşından küçük çocuklarda yeterli bağışık yanıtı alınmamaktadır (7,31,32,86,182). Amerika’da 2000 yılında aşılama yapılmaya başlanılmış, aşı öncesi ve sonrasında 21.396 pnömonokok menenjitisi olgulu çalışmada 2 yaş altında sıklığı 7,7/100.000’den 2,6/100.000’e, 2-4 yaş arasındaysa 0,9/100.000’den 0,5/100.000’e gerilemiş ama beklenen düşüş saptanmamıştır. Bu da serotip replasmanı olayıyla açıklanmıştır (Aşının nazofarenkste kolonize olan tiplerin infektivitesini azaltması ancak bağışıklık yapmayan tiplerin ise bunların yerini alması). Mevcut olan 10 ve 13 valanlı aşılarla da bu etki vardır (63-183). Fransa’da aşı öncesi ve sonrası yapılan bir çalışmada pnömonokok menenjitisi insidansının arttığı, bu artışın da aşının korumadığı tipler nedeniyle olduğu gösterilmiştir (184).

DSÖ verilerine göre yılda 800.000-1.000.000 çocuk invazif pnömonokok enfeksiyonu sebebiyle ölmektedir ve bunların çoğu gelişmekte olan ülkelerdedir. Amerika’da 2000 yılında rutin aşılama programına dahil olan yedi bileşenli pnömonokok aşısı (PCV7, Prevenar Pfizer/Wyeth Pharmaceuticals, Inc) sonrasında invaziv hastalık riskini tüm yaş gruplarında % 45-92, 5 yaş altı çocuklarda ise % 77 kadar azaltmıştır (5,64,65). Ancak aşı uygulamasından sonraki surveyans çalışmalarında farklı serotiplerle oluşan enfeksiyonlarda artış saptandığından bunlara karşı 10 ve 13 bileşenli aşılar geliştirilmiştir (63-184).

2.8.2. Kemoproflaksi

Meningokok damlacık yolu ile yayıldığından menenjitli hastalara yakın temas eden 1 aydan büyük çocuklara 10-20 mg/kg/doz, 1 aydan küçüklere 5 mg/kg/doz, erişkinlere 600 mg doz 12 saat aralarla 2 gün boyunca rifampisin verilir. Bununla birlikte 12 yaş altında 125 mg, 12 yaş üzerinde 250 mg tek doz parenteral seftriakson ve erişkinlerde tek doz 500 mg siprofloksasin de verilebilir. Ev halkı, kreş ve anaokulu gibi ortamlarda, ağızdan ağıza resüsitasyon, aspirasyon, entübasyon

gibi işlemler sırasında direk maruz kalan sağlık personeli yakın temas için risk altındadırlar (7,31,32,185).

Hib menenjitli vakanın ailesinde 2 yaşından küçük aşıları tam olmayan çocuk varsa ya da immün yetmezliği olan kişi varsa tüm ev halkına (0-1 ay arasında 10 mg/kg/doz, 1 ayın üzerinde 20 mg/kg/doz, maksimum 600 mg/doz), günde bir kez, 4 gün süreyle oral rifampin verilmelidir. Hib menenjitli vaka ile teması olan çocuk aşılanmış olsa da kemoproflaksiye alınmalıdır. Özellikle rifampinin kontrendike olduğu hamilelerde 250 mg tek doz intramuskuler seftriakson yapılmaktadır. Meningokok ve Hib menenjitli tanısı konulan hastalara taburculuk öncesi rifampin proflaksisi 20 mg/kg/doz, 4 gün boyunca verilmektedir (7,31,32,34,185). Pnömonokok menenjitli vakayla temasta olan sağlıklı insanların kemoproflaksisine ya da aşılmasına gerek yoktur. Ancak yüksek riskli vakalarda (aspleni, orak hücreli anemi) aşı yapılmış olsa dahi korunulmayan invaziv tiplere karşı penisilin, yüksek doz amoksisilin-klavulanik asit, sefuroksim ya da tmp-smx ile profilaksisi yapılmalıdır (7).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Ocak 2010-Ocak 2018 tarihleri arasındaki 8 yıllık süreçte Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğimizde akut bakteriyel ve modifiye pürülan menenjit tanısı konulan ve yatırılarak tedavi edilen 49 olgu ile herhangi bir hastalığı bulunmayan 0-18 yaş arasında sağlıklı çocuklardan oluşmuş 61 kontrol grubu olgusu arasındaki yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, serum ve BOS bulguları, kültürlerde üretilen etkenler, kullanılan antibiyotikler, steroid tedavisi, tedavi süresi, klinik, laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Akut bakteriyel menenjit tanısı; başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, tam kan ve biyokimyasal parametreler, BOS bulguları (hücre sayısı, glukoz, protein seviyeleri, Gram, Giemsa boyamaları ve kültür) ile konuldu. Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınarak yapılmıştır (Tarih: 17.10.2018 ve Karar No:27).

BOS kültürü ve kan kültürü için intravenöz antibiyotik tedavisine başlanılmadan önce en az 0,5 ml olacak şekilde örnek alınarak, pediatrik aerob BACTEC şişesine steril olarak ekim yapıldı. Örnekler otomatize, hergün okuyan sistem tarafından 35°C'de etüvde 7 gün boyunca takip edildi. Sistemden pozitif sinyal alındığında Gram, EZN boyama ve özel besiyerlerine (koyun kanlı agar, çikolatamsı agar, Saboroud-dekstroz agar, MacConkey agar) ekim yapılarak bakteri tanımlaması yapıldı.

Laboratuvar olarak; Sodyum(Na):130-145 mmol/L, Potasyum(K⁺):3.5-5.5 mmol/L, kalsiyum:8.4-10.2mg/dL, ALT:0-45 U/L, AST:0-35 U/L, glukoz:70-110 mg/dL, üre:10-45 mg/dL, kreatinin:0.6-1.4 mg/dL, WBC:4-12 10³/uL, RBC:4.2-5.4 M/uL, HGB:8-12, MCV:80-100 fL, RDW: %11.6-16.8, Platelet:150000-400000 10³/uL, nötrofil sayısı:2-6.9 10³/uL, lenfosit sayısı: 0.6-3.4 10³/uL, Aptt:28-42 sn, PT:10-14 sn, INR:0.8-1.2 referans değerleri normal olarak kabul edildi. Beyin omurilik sıvısı/ kan glukoz oranının 0,5'den küçük olması patolojik olarak kabul edildi. BOS proteini:15-45 mg/dl referans değerleri normal olarak kabul edildi.

Pürülan menenjiti düşündüren BOS bulguları; bulanık görünüm, direk bakıda artmış hücre sayısı, polimorfonükleer hücre hakimiyeti, protein yüksekliği, glukoz

düşüklüğü, BOS/ kan glukoz oranının azalmış olması, BOS kültüründe etkenin izole edilmesi olarak değerlendirildi. Etkenin izole edilemediği hastalar BOS bulguları, klinik gidiş ve kan kültüründe üretilen etkene göre değerlendirilerek menenjit tanısı konulup tedavi edildi.

Lomber ponksiyon öncesi hastalarda kontrendikasyon varlığı açısından cilt enfeksiyonu, kanama diyatezi, papil ödemi açısından göz dibi incelemesi yapıldı. Göz dibi muayeneleri sonucunda papil ödem düşündüren hastalara, focal nörolojik defisit saptananlara, vital bulguları stabil olmayan hastalara Kranyal BT çekildi. Hastalarımız görüntüleme birimine ampirik antibiyotik tedavisi uygulanarak gönderildi. Steril koşullarda L3- L4 veya L4-L5 aralıklarından steril ponksiyon iğnesi ile lomber ponksiyon yapıldı ve BOS temiz tüpe alındı.

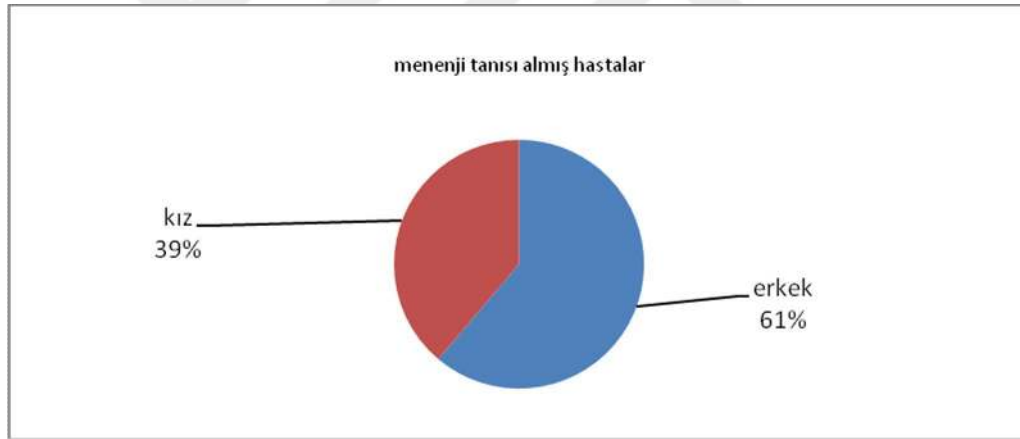
İstatistiksel İncelemeler

Çalışmamızda menenjit ile kontrol olarak 2 bağımsız grup bulunmaktadır. Bu iki bağımsız grubun ortalamalarını karşılaştırmak için Studen-T Testi kullanıldı. Değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler verildi. Kategorik tanımlayıcı gruplayıcı değişkenler için Ki-kare Testi kullanıldı. Anlamlılık derecesi olarak $p=0,05$ (%5) kabul edildi. İstatistik değerlendirmelerde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 24 versiyon paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Ocak 2010-Ocak 2018 tarihleri arasındaki 8 yıllık süreçte Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisimizde akut bakteriyel veya modifiye pürülan menenjit tanısı konulan ve yatırılarak tedavi edilen 49 olgu; yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, serum ve BOS bulguları, kültürlerde üretilen etkenler, steroid tedavisi, tedavi süresi, klinik, laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubu herhangi bir hastalığı bulunmayan 0-18 yaş arasındaki sağlıklı çocuklardan seçildi. Kontrol grubundaki 61 hastanın da yaş, cinsiyet ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Menenjit ile kontrol grubu hastalarının laboratuvar verileri karşılaştırıldı.

Menenjit tanısı almış olgularda %61.2'si (n=30) erkek, %38.8'i (n=19) kızdı. Erkek/kız oranı: 1,57 olarak saptandı. (Şekil 1)



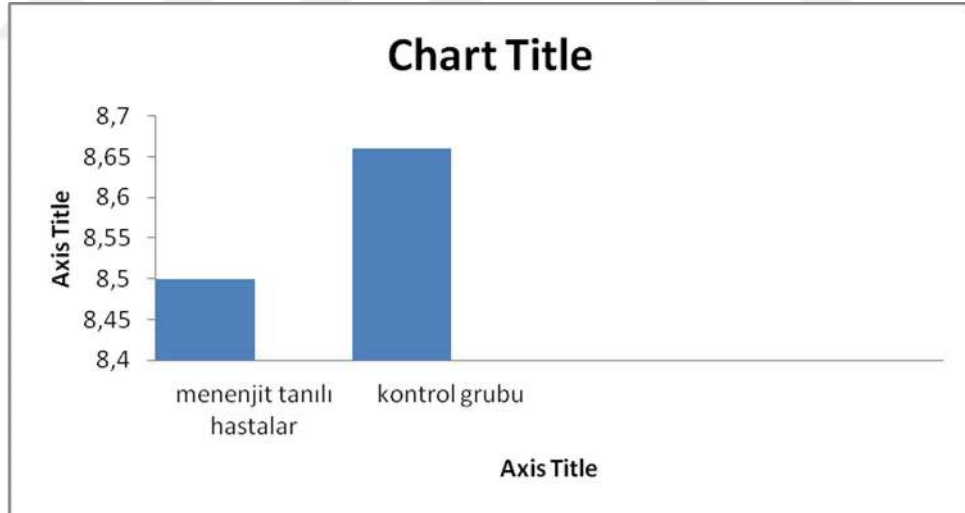
Şekil 1: Menenjitlilerde cinsiyet dağılımı

Kontrol grubu olgularda ise %60.6'sı (n=37) erkek, %39.4'si (n=24) kızdı. Erkek/kız oranı: 1,54 olarak saptandı. (Şekil 2) Menenjit tanılı hastalar ile kontrol grubu hastaları cinsiyete göre dağılımları yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0,99; p>0,05).



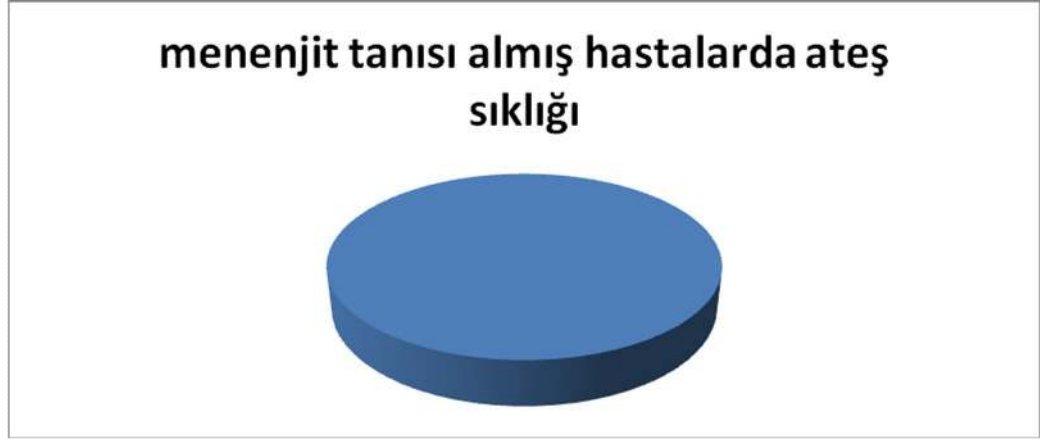
Şekil 2: Kontrol grubu cinsiyet dağılımı

Olguların yaşları 4 ay ile 15,3 yaş arasında değişmektedir. Menenjit olgularında ortalama yaş 8 yaş 6 ay iken, kontrol grubu olgularında ise 8 yaş 8 ay idi. (Şekil 3) Menenjit tanılı hastalar ile kontrol grubu hastaları yaşa göre dağılımları yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p: 0,061$; $p>0,05$).



Şekil 3: Yaş Dağılımı

Akut menenjit tanısı alan hastaların hepsinde ateş görülmektedir (Şekil 4).



Şekil 4: Menenjitlilerde ateş sıklığı

Akut menenjit tanısı alan çocukların %67.3 (n=33)'ünde baş ağrısı görüldü.
(Şekil 5)



Şekil 5: Baş ağrısı sıklığı

Akut menenjit tanısı alan hastaların %80 (n=39) 'inde kusma görülmekte idi.
(Şekil 6)



Şekil 6: Kusma sıklığı

Akut menenjit tanısı alan hastaların sadece %6.1 (n=3)' inde bilinç değişikliği görüldü.(Şekil 7)



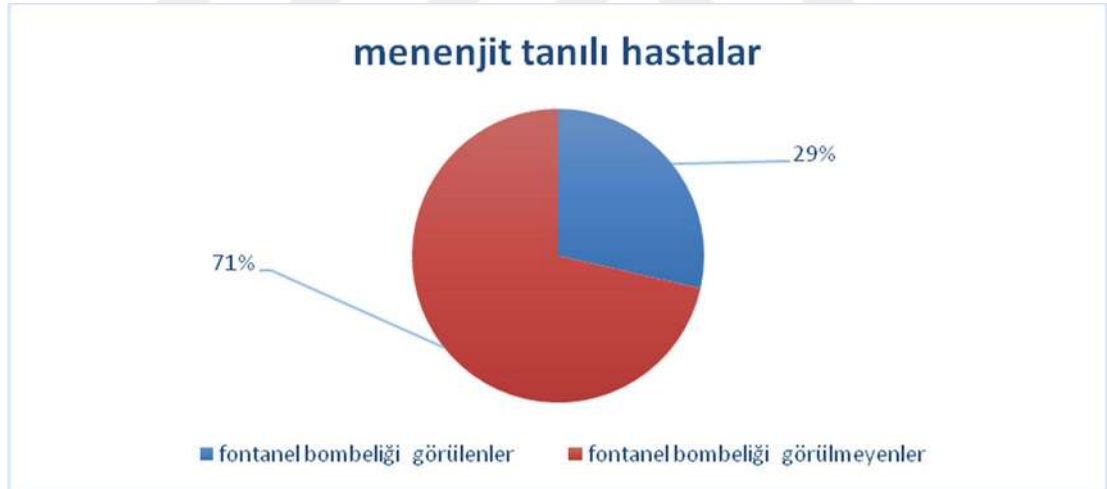
Şekil 7: Bilinç değişikliği sıklığı

Akut menenjit tanısı alan hastaların % 20.4 (n=10)'ünde meninks irritasyon bulgusu (ense sertliği, kernig, brudzinski) görüldü (Şekil 8)



Şekil 8: Meninks irritasyon bulgusu sıklığı

Akut menenjit tanısı alan ve 18 aylıktan küçük olan 7 hasta vardı. Bunların % 29 (n=2)' unda fontanel bombeliği görüldü. (Şekil 9)



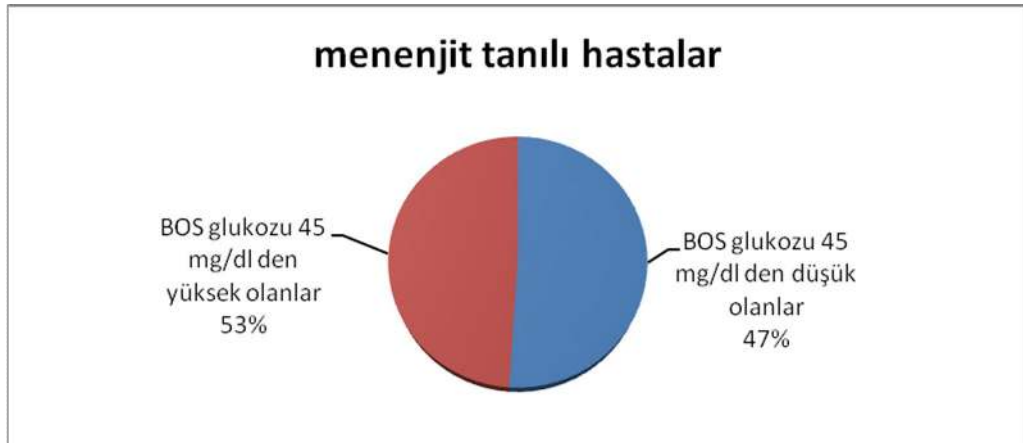
Şekil 9: Fontanel bombeliği sıklığı

Akut menenjit tanısı alan çocukların %6 (n=3)'sında halsizlik, güçsüzlük görüldü (Şekil 10).



Şekil 10: Halsizlik-güçsüzlük sıklığı

Menenjit tanılı hastalarda beyin omurilik sıvısında glukoz miktarları 1 mg/dl ile 115 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama $45,837 \pm 23,79$ 'dır. Dağılımları incelendiğinde çocukların % 47 (n=23)'sinde BOS glukozunun 45 mg/dl'den düşük olduğu, %53 (n=26) 'ünde ise 45 mg/dl veya daha fazla olduğu görülmekteydi (Şekil 11).



Şekil 11: Menenjitlilerde glukoz dağılımı

Beyin omurilik sıvısında protein miktarları 17 mg/dl ile 579 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama $158,957 \pm 133,73$ olarak saptanmıştır. Sınıflamalara göre dağılımları incelendiğinde; hastaların % 14.28 (n=7)'inde 45 mg/dl den küçük, %

24.48 (n=12)' inde 45-100 mg/dl, % 61.2 (n=30)'sinde 100 mg/dl veya daha fazla olduğu görüldü (Şekil 12).



Şekil 12: Menenjitlilerde BOS protein dağılımı

Beyin omurilik sıvısında klor miktarları 35 mmol/L ile 295 mmol/L arasında değişmekte olup ortalama $121,333 \pm 34,97$ olarak saptanmıştır.

Hastaların 38 (% 77.5)' inde bakılan beyin omurilik sıvısında hücre görüldü.

Serumda eş zamanlı kan şekeri olarak 51mg/dl ile 230 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama $123,061 \pm 28,54$ olarak saptanmıştır. BOS glukoza serum glukozunun %50' sinden düşük olması patolojik olarak kabul edildi. Menenjitli hastaların 35 (%71.4)' inde BOS glukoza serum glukozunun %50' sinden düşük idi (Şekil 13).



Şekil 13: Menenjitlilerde BOS/serum glukoz dağılımı

39 hastanın **BOS Kültüründe** üreme olmadı. 2 hastada *S.Aureus*, 2 hastada *S.Pneumoniae*, 2 hastada *S.Hominis*, 1 hastada *S.Viridans*, *S.Epidermidis*, *E.Faecalis*, *S.Capitis* üredi. Çalışmamızda sadece 10 hastada BOS kültüründe üreme oldu (Tablo 5, şekil 14).

Tablo 5: Menenjitlilerde BOS Kültür dağılımı

BOS kültür	hasta sayısı	
üreme yok	39	% 79,5
s.aureus	2	% 4,08
s.pneumoniae	2	% 4,08
s.hominis	2	% 4,08
s.viridans	1	% 2,04
s.epidermis	1	% 2,04
e.faecalis	1	% 2,04
s.capitis	1	% 2,04
Toplam	49	% 100

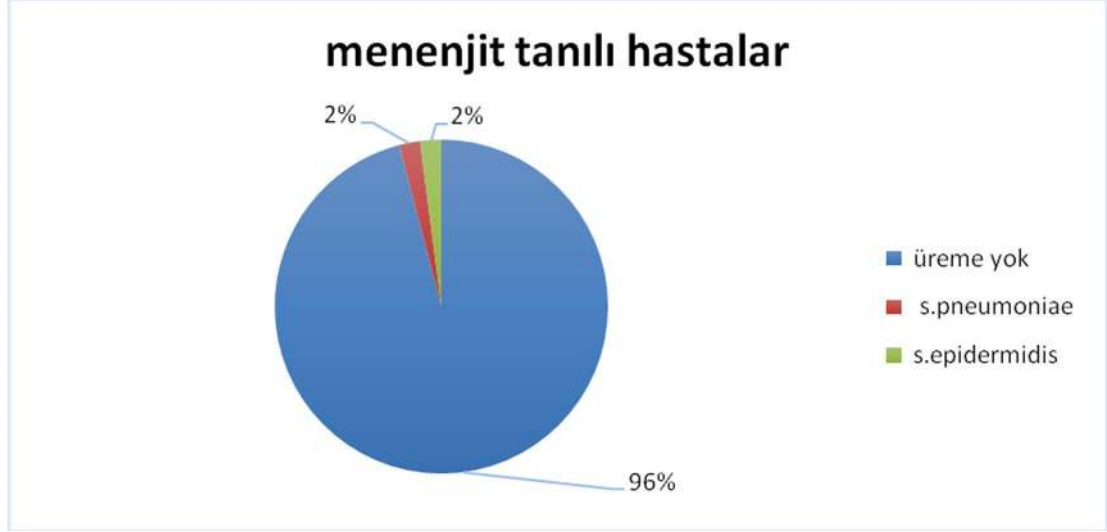


Şekil 14: Menenjitlilerde BOS Kültür dağılımı

Menenjit tanısı almış 47 (%95.8) hastanın **kan kültüründe** üreme olmadı. 1 hastada *S.Pneumoniae*, 1 hastada *S.Epidermidis* üredi (Tablo 6, şekil 15).

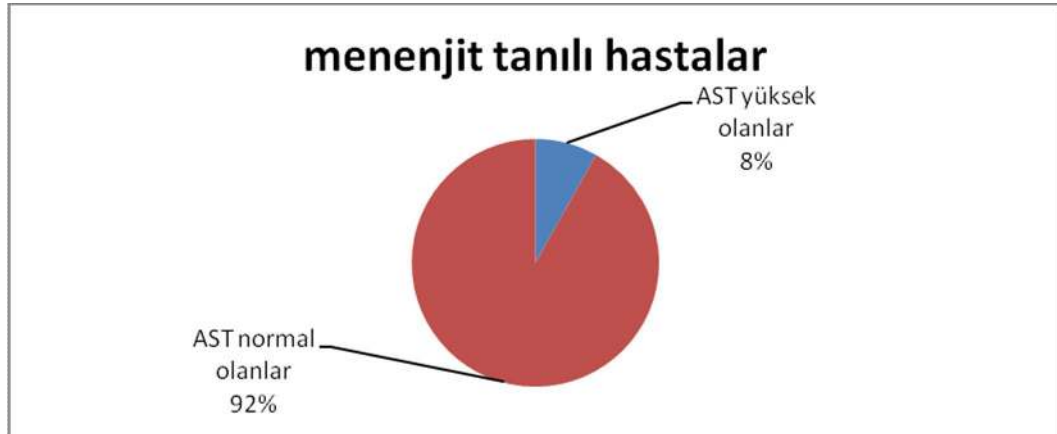
Tablo 6: Menenjitlilerde Kan Kültür dağılımı

kan kültürü	Hasta sayısı	
üreme yok	47	% 95,8
s.pneumoniae	1	% 2,1
s.epidermis	1	% 2,1
Toplam	49	% 100

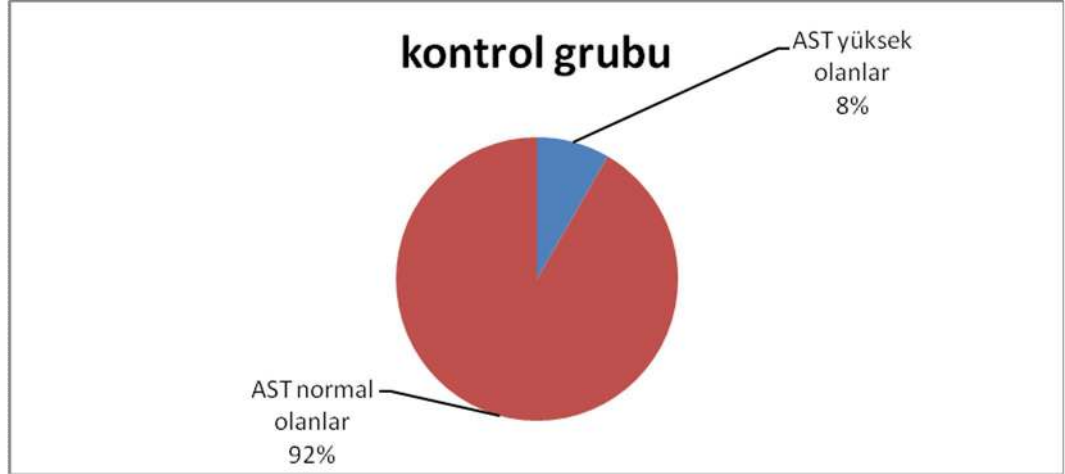


Şekil 15: Menenjitlilerde Kan Kültür dağılımı

Menenjit olgularının yapılan laboratuvar tetkiklerinde ortalama AST (U/L) değeri $26,367 \pm 15,4525$ iken, kontrol grubu olgularında $32,88 \pm 19,66$ idi. Menenjit tanısı almış hastaların 4 (%8.2)'ünde AST yüksek iken, 45 (%91.8)'inde normal olarak saptandı (Şekil 16). Kontrol grubu hastalarından 5 (%8.2)'inde AST değeri yüksek saptanırken, 56 (%91.9)'sında ise normal olarak tespit edildi (Şekil 17). Menenjit tanılı hastalar ile kontrol grubu hastaları ortalama AST değerlerine göre dağılımları yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p:0,06$; $p:>0,05$).



Şekil 16: Menenjitlilerde AST dağılımı



Şekil 17: Kontrol grubu AST dağılımı

Menenjit olgularında yapılan laboratuvar tetkiklerinde ortalama ALT (U/L) değeri $15,938 \pm 7,9878$ iken, kontrol grubu olgularında $20,426 \pm 29,7010$ idi. Menenjit tanılı hastalar ile kontrol grubu hastalarında ortalama ALT değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p: 0,31$; $p > 0,05$).

Menenjit olgularının yapılan laboratuvar tetkiklerinde ortalama sodyum (mmol/L) değeri $133,85 \pm 4,21$ olarak saptanırken, kontrol grubu olgularında $137,27 \pm 1,90$ olarak tespit edildi. Sodyum değeri için 130 mmol/L den düşük olanlar hiponatremi, 145 mmol/L den yüksek olanlar hipernatremi olarak kabul edildi. Menenjit tanısı almış 49 hastanın 5 (% 10.2)' inde hiponatremi saptanırken 44 (%89.8)' ünde hastada sodyum değerleri normal olarak tespit edildi. Kontrol grubundaki bütün hastaların serum sodyum değerleri normal olarak tespit edildi. Menenjit tanılı hastalarda ortalama sodyum değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Bu da istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ($p: 0,00$; $p < 0,05$) (Şekil 18, 19).

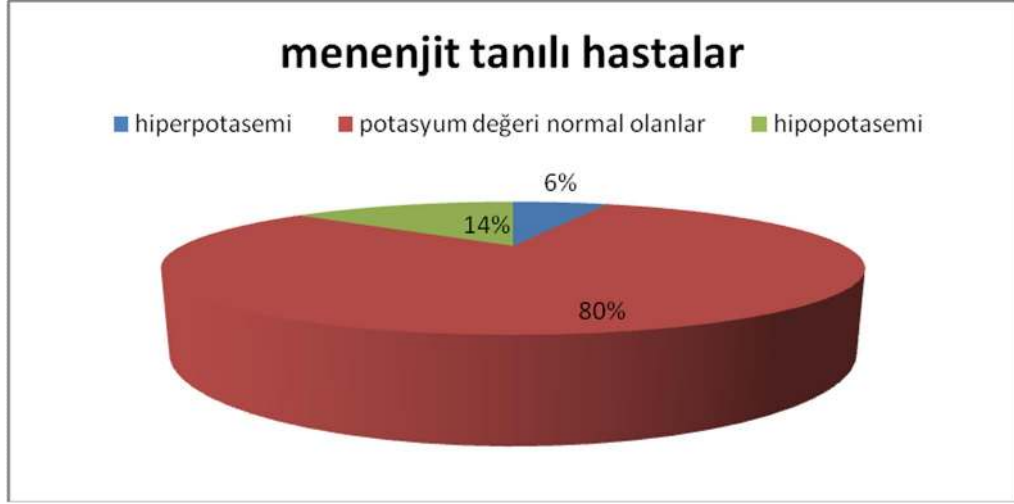


Şekil 18: Menenjitlilerde serum sodyum değeri dağılımı



Şekil 19: Kontrol grubu serum sodyum değeri dağılımı

Menenjit olgularında yapılan laboratuvar tetkiklerinde ortalama **potasyum (mmol/L)** değeri $4,11 \pm 0,66$ olarak saptanırken, kontrol grubunda $4,43 \pm 0,50$ olarak tespit edildi. Menenjit tanısı almış hastaların 7 (%14.3)'sinde potasyum düşük, 3 (%6.2)'ünde yüksekliği, 39 (%79.5)'unda ise normal olarak tespit edildi. Kontrol grubu hastalarından yalnızca 1 (%1.6)' inde hipopatesemi görülürken, 60 (%98.3)'ında ise potasyum değerleri normal olarak saptandı. Menenjit tanılı hastalar kontrol grubu hastalarına göre ortalama potasyum değerleri daha düşük saptandı. Bu da istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ($p: 0,006$; $p < 0,05$) (Şekil 20, 21).



Şekil 20: Menenjitlilerde serum potasyum değeri dağılımı

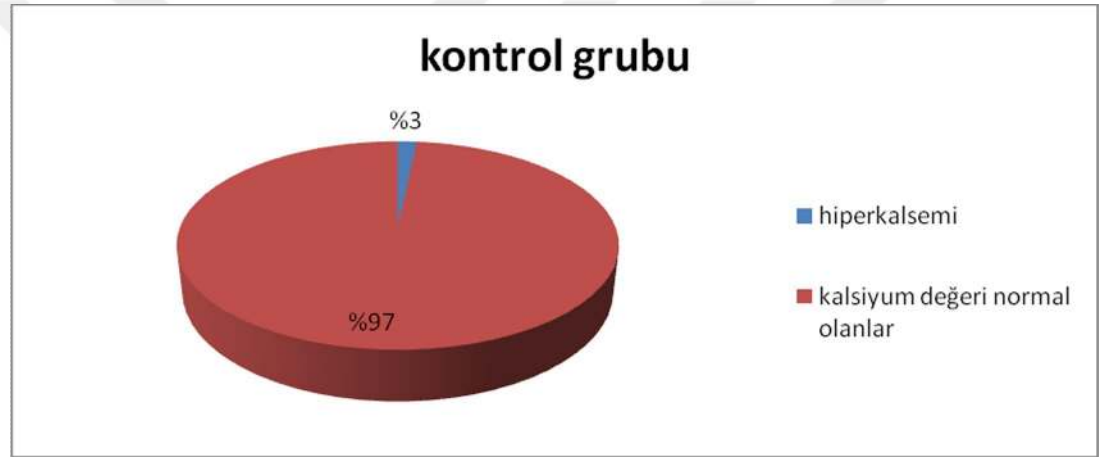


Şekil 21: Kontrol grubu serum potasyum değeri dağılımı

Menenjit olgularında yapılan laboratuvar tetkiklerinde ortalama kalsiyum (mg/dl) değeri $9,36 \pm 0,54$ iken, kontrol grubu olgularında $9,64 \pm 0,46$ idi. Menenjit tanısı almış 49 hastanın 3 (%6.1)'ünde hipokalsemi görülürken 46 (%93.9)'sında kalsiyum değerleri normal olarak saptandı. Kontrol grubu hastalarının sadece 2 (%3.2)'sinde hiperkalsemi görülür iken, 59 (%96,8)'unda kalsiyum değerleri normal olarak tespit edildi. Menenjit tanılı hastalar kontrol grubu hastalarına göre ortalama kalsiyum değerleri daha düşük saptandı. Bu da istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ($p: 0,007$; $p < 0,05$) (Şekil 22, 23).



Şekil 22: Menenjitlilerde kalsiyum değeri dağılımı



Şekil 23: Kontrol grubu kalsiyum değeri dağılımı

Menenjit olgularında yapılan laboratuvar tetkiklerinde ortalama üre (mg/dl) değeri $23,4 \pm 9,6$ iken, kontrol grubu olgularında $23,44 \pm 7,60$ olarak saptandı. Üre (mg/dl) menenjitli hastaların 5 (%10.2)'inde yüksek iken, 44 (%89.8)'ünde normal değerlerdeydi. Kontrol grubunda ise 3(%5)'ünde üre değeri yüksek iken 58 (%95)'inde normal değerlerde idi. Menenjit tanılı hastalar ile kontrol grubu hastaları ortalama üre değerlerine göre dağılımları yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p: 0,99$; $p > 0,05$).

Menenjit olgularında ortalama kreatinin (mg/dl) değeri $0,508 \pm 0,107$ iken, kontrol grubunda $0,45 \pm 0,105$ olarak saptandı. Menenjitli hastaların 15 (%30.6)'inde kreatinin değeri yüksek iken, 34 (%69.4)'ünde normal aralıkta idi (Şekil 24). Kontrol grubu hastalarında ise 14 (%23)'ünde kreatinin değeri yüksek iken 47 (%77)'sinde

ise normal değerlerde idi (Şekil 25). Menenjit tanılı hastalarda kontrol grubuna göre kreatinin ortalama değerleri daha yüksek olarak saptandı. Bu da istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı (p: 0,01; p<0,05).



Şekil 24: Menenjitlilerde kreatinin değeri dağılımı



Şekil 25: Kontrol grubu kreatinin değeri dağılımı

Menenjit olgularında ortalama ürik asit (mg/dl) değeri $3,77 \pm 1,45$ saptanırken, kontrol grubu olgularında ise $3,42 \pm 0,98$ olarak tespit edildi. Ürik asit değeri menenjitli hastaların 2 (%4)'sinde yüksek, 1 (%2)'inde düşük, 46 (%94)'sında ise normal olarak saptandı. Menenjit tanılı hastalar ile kontrol grubu hastaları ortalama ürik asit değerlerine göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık yoktu (p: 0,54; p> 0,05).

Menenjit olgularında ortalama glukoz (mg/dl) değeri $118,38 \pm 35,74$ saptanırken, kontrol grubu olgularında $88,65 \pm 10,94$ olarak tespit edildi. Menenjitli hastaların 31 (%63.3)'inde glukoz değeri yüksek, 1 (%2)'inde düşük iken 17 (%34.7)'sinde normal idi (Şekil 26). Kontrol grubu hastalarının 7 (%11.4)'sinde glukoz değeri yüksek, 1 (%1.6)'inde düşük, 53 (%87)'ünde ise normal aralıkta idi (Şekil 27). Menenjit tanılı hastalarda ortalama kan glukoz değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek olarak tespit edildi. Bu da istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ($p: 0,00$; $p < 0,05$).



Şekil 26: Menenjitlilerde glukoz değeri dağılımı



Şekil 27: Kontrol grubu glukoz değeri dağılımı

Menenjit olgularında yapılan laboratuvar tetkiklerinde ortalama CRP (mg/dL) değeri $8,12 \pm 1,4$ iken, kontrol grubu olgularında $0,344 \pm 0,145$. Menenjit tanısı almış hastaların CRP değerlerine bakıldığında 39 (% 79.5)' unda CRP değeri yüksek, 5 (%20.5)' inde ise normal saptandı. Kontrol grubu hastalarının tamamında ise CRP değerleri normal aralıkta gözlendi. Menenjit tanılı hastaların ortalama CRP değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p: 0,00$; $p < 0,05$) (Şekil 28, 29).



Şekil 28: Menenjit CRP değeri dağılımı



Şekil 29: Kontrol grubu CRP değeri dağılımı

Menenjit olgularında yapılan laboratuvar tetkiklerinde ortalama PT (sn) değeri $15,1 \pm 2,84$ idi. Menenjit tanılı hastaların 25 (%51.1)'inde parsiyel

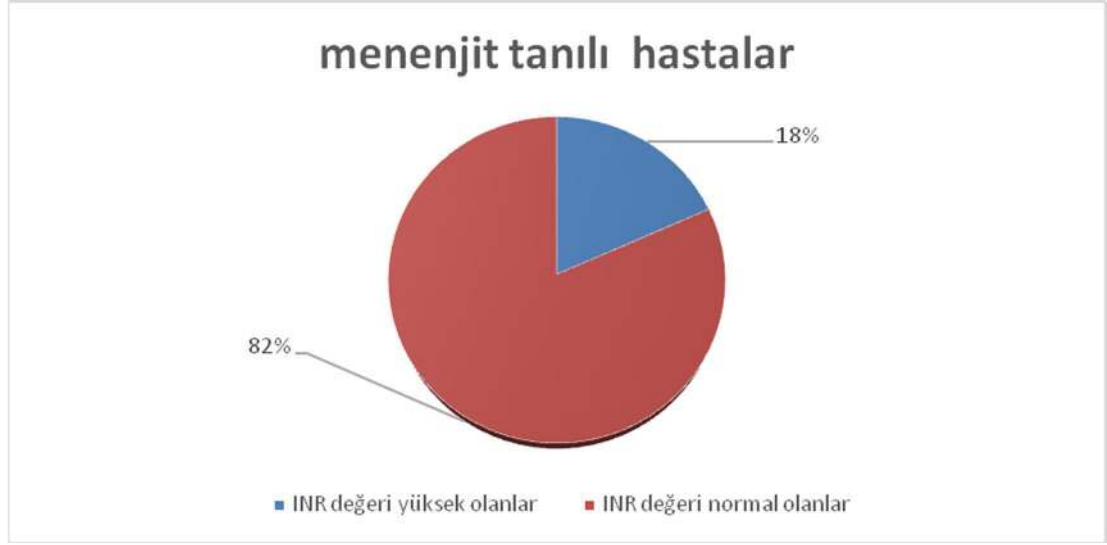
tromboplastin değeri yüksek saptanırken 24 (%48.9)' ünde normal değerlerde tespit edildi. (Şekil 30) Menenjit tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında ortalama PT değerlerine göre mukayese edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptandı (p: 0,01; p< 0,05).



Şekil 30: Menenjitli hastalarda PT değerleri dağılımı

Menenjit olgularında yapılan laboratuvar tetkiklerinde ortalama APTT (sn) değeri $29,85 \pm 6,4$ olarak saptandı. 17 (%34.6)'sinde düşük, 2 (%4)'sinde yüksek, 30 (%61.4)'unda normal değerlerde idi. Menenjit tanılı hastalar ile kontrol grubu hastaları APTT ortalama değerlerine göre dağılımları yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (p: 0,66; p> 0,05).

Menenjit olgularında yapılan laboratuvar tetkiklerinde ortalama INR değeri $1,17 \pm 0,24$ olarak saptandı. Menenjit tanısı almış 49 hastanın 9 (%18.4)'unda INR değeri yüksek iken, 40 (%81.6)' ında normal olarak tespit edildi. (Şekil 31) Menenjit tanılı hastalar kontrol grubu ile ortalama INR değerlerine göre mukayese edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptandı (p: 0,009; p<0,05).



Şekil 31: Menenjitlilerde INR değeri dağılımı

Menenjit olgularında tetkiklerde ortalama WBC ($10^3/\mu\text{L}$) değeri $17,3 \pm 9,3$ iken, kontrol grubu olgularında ortalama değer $10,8 \pm 13$ olarak saptandı. Menenjit tanısı almış 49 hastanın 28 (%57.1)' inde WBC değeri yüksek ($>12 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) iken, 21 (%42.9)' inde normal ($4-12 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) aralıkta tespit edildi (Şekil 32). Kontrol grubu hastalarında ise 9 (%14.7)' unda WBC değeri yüksek iken, 52 (%85.3)' sinde ise normal olarak tespit edildi (Şekil 33). Menenjit tanılı hastalarda ortalama WBC değerleri daha yüksek olarak tespit edildi. Bu da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p: 0,003; p<0,05$).



Şekil 32: Menenjitlilerde WBC değeri dağılımı

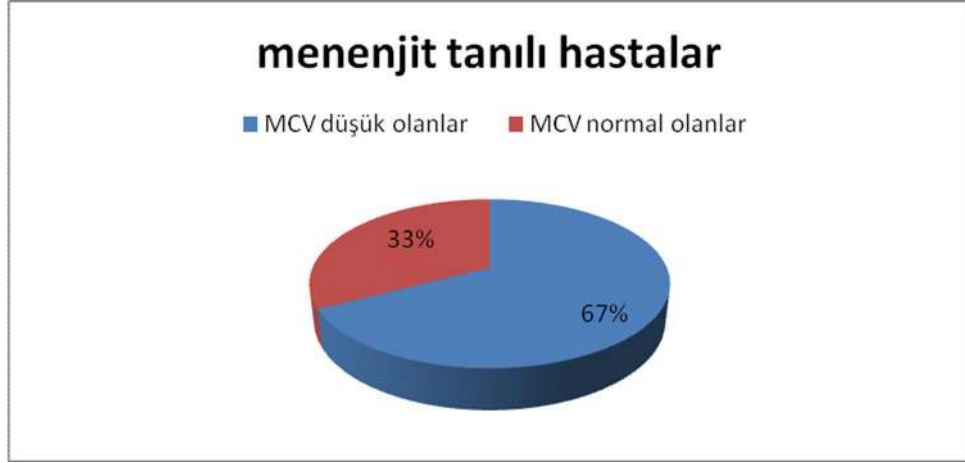


Şekil 33: Kontrol grubu WBC değeri dağılımı

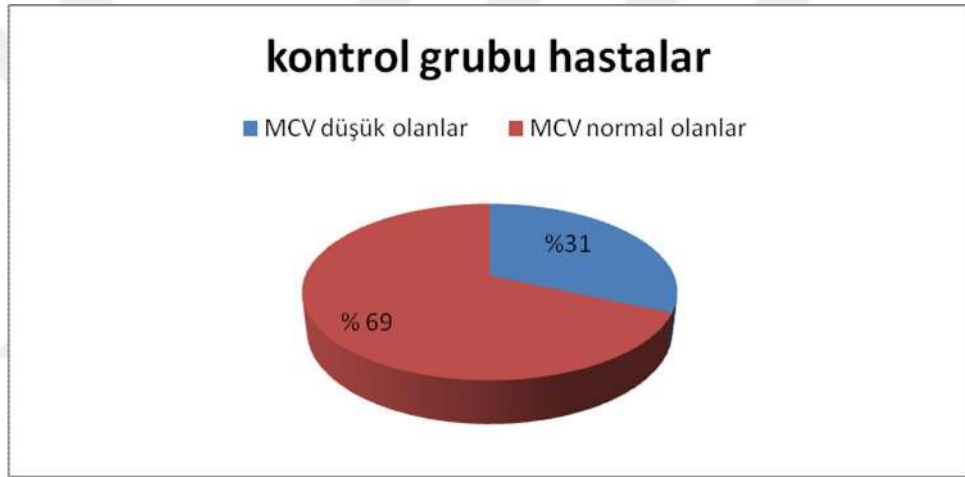
Menenjit olgularında yapılan laboratuvar tetkiklerinde ortalama hemoglobin (g/dl) değeri $12,14 \pm 2,21$ saptanırken, kontrol grubu olgularında ortalama değer $12,73 \pm 1,169$ olarak tespit edildi. Menenjit tanılı hastalar ile kontrol grubu hastaları ortalama hemoglobin değerlerine göre dağılımları yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p: 0,09$; $p > 0,05$).

Menenjit olgularında laboratuvar tetkiklerinde ortalama **RBC (M/UI)** değeri $4,639 \pm 0,8416$ saptanırken, kontrol grubu olgularında ortalama değer $4,856 \pm 0,5042$ olarak tespit edildi. Menenjit tanılı hastaların ortalama RBC değerleri kontrol grubuna göre daha düşük olarak tespit edildi. Bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p: 0,9$; $p > 0,05$).

Menenjit olgularında ortalama **MCV (fL)** değeri $76,622 \pm 5,669$ iken, kontrol grubu olgularında $79,754 \pm 4,528$ idi. Menenjit tanısı almış 49 hastanın 33 (%67.3)'ünde MCV değerleri düşük, 16 (%32.7)'sında ise normal olarak saptandı. (Şekil 34) Kontrol grubunun 19 (%31.1)'unda MCV (fL) değeri düşük iken 42 (%68.9)'sinde normal olarak tespit edildi. Menenjitli hastalarda ortalama MCV değerleri kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı (Şekil 35). Bu da istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ($p: 0,002$; $p < 0,05$).

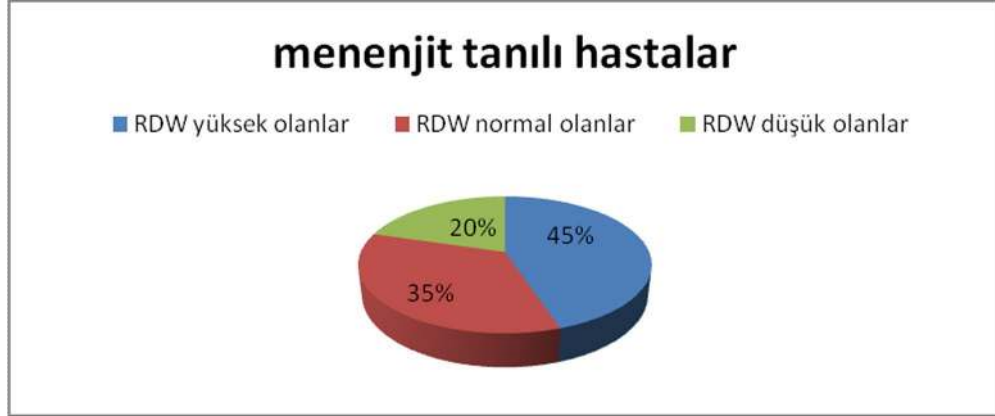


Şekil 34: Menenjitlilerde MCV değeri dağılımı

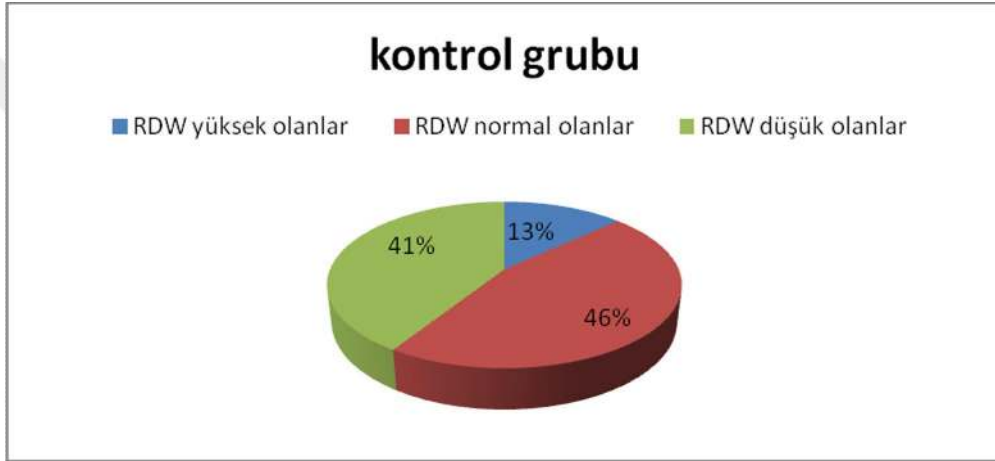


Şekil 35: Kontrol grubu MCV değeri dağılımı

Menenjit olgularının laboratuvar tetkiklerinde ortalama RDW (%) değeri $13,62 \pm 2,41$ saptanırken, kontrol grubunda $12,11 \pm 1,54$ olarak tespit edildi. Menenjit tanısı almış hastaların 10 (%20.4)'unda RDW (11,5-14,5) düşük, 22 (%45)'sinde yüksek, 17 (%34.6)'sinde normal olarak tespit edildi. (Şekil 36) Kontrol grubu hastalarının 25 (%41)'inde RDW değeri düşük, 8 (%13.1)'inde yüksek, 28 (%45.9)'inde ise normal olarak tespit edildi. (Şekil 37) Menenjit tanılı hastalarda ortalama RDW değerleri daha yüksek olarak saptandı. Bu da istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ($p: 0,00$; $p < 0,05$).



Şekil 36: Menenjitlilerde RDW değeri dağılımı



Şekil 37: Kontrol grubu RDW değeri dağılımı

Menenjit olgularının yapılan laboratuvar tetkiklerinde ortalama trombosit sayısı $321,587 \pm 131,376$ ($\times 10^3/\text{mm}^3$) iken, kontrol grubu olgularında $308,716 \pm 85,883$ ($\times 10^3/\text{mm}^3$) olarak saptandı. Trombosit sayısı menenjit tanısı almış hastaların 3 (%6)'ünde düşük (<150000), 12 (%24.5)'sinde yüksek (>400000) iken 34 (%69.5)'ünde normal ($150000-400000$) değerler arasında idi. Kontrol grubu olgularından 5 (%8.2)'inde trombosit sayısı yüksek, 56 (% 91.8)'sında normal değerler arasında idi. Menenjit tanılı hastalarda ortalama trombosit sayısı kontrol grubu ile mukayese edildiğinde daha yüksek olarak saptanmış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık yoktu ($p: 0,55$; $p > 0,05$).

Menenjit olgularında laboratuvar tetkiklerinde ortalama MPV (fL) değeri $7,10 \pm 1,40$ saptanırken, kontrol grubu olgularında ise $7,74 \pm 1,47$ olarak tespit edildi. Menenjit tanılı hastalardan 44 (%90)'ünde MPV düşük ($8,7-11.01\text{fL}$) iken, 5 (%)

10)' inde normal idi (Şekil 38). Kontrol grubu vakalarının 49 (%80)' unda MPV değerleri düşük, 2 (%3)' sinde yüksek, 10 (%17)'unda ise normal olarak tespit edildi. (Şekil 39) Menenjit tanılı hastalarda ortalama MPV değerleri kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı. Bu da istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı (p: 0,02; p<0,05).



Şekil 38: Menenjitlilerde MPV değeri dağılımı



Şekil 39: Kontrol grubu MPV değeri dağılımı

Menenjit olgularında ortalama Nötrofil sayısı ($\times 10^3/\text{mm}^3$) $13,79 \pm 9,51$ iken, kontrol grubu olgularında $4,06 \pm 2,108$ idi. Menenjit tanılı hastalarda ortalama nötrofil

sayısı daha yüksek olarak tespit edildi. Bu da istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı idi (p: 0,00; p<0,05).

Menenjit olgularında ortalama Lenfosit sayısı ($\times 10^3/\text{mm}^3$) $2,18 \pm 2,26$ olarak saptanırken, kontrol grubu olgularında $3,91 \pm 2,36$ olarak tespit edildi. Menenjit tanılı hastalar kontrol grubuna göre ortalama lenfosit sayısı daha düşük idi. Bu da istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu saptandı (p: 0,00; p<0,05).

Menenjit olgularında nötrofil / lenfosit sayısı oranı ortalama değeri $14,48 \pm 18,23$ olarak saptanırken, kontrol grubu olgularında $1,37 \pm 1,1$ olarak tespit edildi. Menenjit tanılı hastalarda nötrofil /lenfosit sayısı kontrol grubuna göre daha yüksek idi. Bu da istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı idi (p: 0,00; p<0,05). Menenjit tanılı hastalar ile kontrol grubu hastalarının karşılaştırmalı olarak biyokimyasal, hemogram ve koagülasyon değerleri tablo 7 ve tablo 8’ deki gibidir.

Tablo 7: Menenjit-Kontrol grubu biyokimya değerleri

	Menenjit tanılı hastalar	Kontrol grubundaki kişiler	
Yaş	8 yaş,6 ay	8 yaş, 8ay	p: 0.061 p>0,05
Cinsiyet	Erkek:30 Kız:19	Erkek:37 Kız:24	p: 0,99 p>0,05
Sodyum (mmol/L)	133,857 $\pm$ 4,2131	137,271 $\pm$ 1,9013	p: 0,00; p<0,05
Potasyum (mmol/L)	4,116 $\pm$ 0,6606	4,437 $\pm$ 0,5044	p: 0,006 ; p<0,05
Kalsiyum (mg/dl)	9,367 $\pm$ 0,5498	9,641 $\pm$ 0,4602	p: 0,007 ; p<0,05
Üre(mg/dl)	23,449,755 $\pm$ 9,6890	23,441 $\pm$ 7,6005	p: 0,99; p> 0,05
Kreatinin (mg/dl)	0,5082 $\pm$ 0,1077	0,4561 $\pm$ 0,1053	p:0,01;p<0,05
Ürik asit (mg/dl)	3,775 $\pm$ 1,4545	3,425 $\pm$ 0,9896	p: 0,54; p> 0,05
Glukoz (mg/dl)	118,388 $\pm$ 35,7467	88,656 $\pm$ 10,9497	p: 0,00; p<0,05
CRP (mg/dL)	8,12 $\pm$ 1,4	0,344 $\pm$ 0,145	p: 0,00; p<0,05
AST (U/L)	26,367 $\pm$ 15,4525	32,885 $\pm$ 19,6639	p: 0,06; p>0,05
ALT (U/L)	15,938 $\pm$ 7,9878	20,426 $\pm$ 29,7010	p: 0,31; p> 0,05

Tablo 8: Menenjit-Kontrol grubu koagülasyon-hemogram değerleri

	Menenjit tanılı hastalar	Kontrol grubundaki kişiler	
HGB (g/dl)	12,1429±2,21105	12,7300±1,16993	p: 0,09 ; p> 0,05
WBC (10³/uL)	17306,939 ± 9370,22	10817,774 ± 13046,73	p: 0,003; p<0,05
RBC (M/UL)	4,639±0,8416	4,856±0,5042	p: 0,9 ; p> 0,05
MCV (fL)	76,622±5,6691	79,754± 4,5286	p: 0,002; p<0,05
RDW (%)	13,62±2,41	12,11±1,54	p: 0,00; p<0,05
Trombositsayısı (x10 ³ /mm ³)	321,587±131,376	308,716±85,883	p: 0,55; p> 0,05
MPV(fL)	7,10±1,40	7,74±1,47	p: 0,02; p<0,05
Nötrofil sayısı (x10³/mm³)	13,790±9,5137	4,061±2,1087	p: 0,00; p<0,05
Lenfosit sayısı (x10³/mm³)	2,18±2,26	3,916±2,369	p: 0,00; p<0,05
Nötrofil /Lenfosit oranı	14,48±18,23	1,37±1,11	p: 0,000 p<0,05
PT (sn)	15,1±2,84	13,5±0,88	p:0,01; p<0,05
APTT (sn)	29,85±6,4	28,28±7,38	p:0,66; p>0,05
INR	1,17±0,24	1,02±0,83	p:0,009; p<0,05

Kültür sonuçları ve lokal flora göz önüne alınarak tedavide seçilen antibiyotik dağılımı tablo 9'daki gibidir.

Tablo 9: Menenjitlilerde tedavi dağılımı

Menenjit tanılı hastalar	Tedavi alan hastalar	Tedavi almayan hastalar	Tedavi alan hasta yüzdesi
vancomisin	24	25	%48,9
seftriakson	44	5	% 89,7
linezolid	3	46	% 6,1
sefotaksim	2	47	% 4
teikoplanin	1	48	% 2
mannitol	1	48	% 2
steroid	8	41	% 16,3
rifampisin	1	48	% 2
doksisiklin	1	48	% 2
metronidazol	1	48	% 2
penisilin	1	48	% 2

5. TARTIŞMA

Bakteriyel menenjit özellikle küçük çocuklarda yaşlılarda morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır (186). Yaş, enfeksiyon tipi, toplumun sosyo-ekonomik yapısı ve altta yatan hastalıklar önemli faktörlerdir (187). Hemen her yaş grubunda ortaya çıkabilir. Hastaların yaş ortalaması ve cinsiyetleri için farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Wen-Li Lin ve ark. çalışmalarında 175 hastanın %63.4 'ü erkek, %36.6'sı kız idi. Hastaların %61.1'i 1ay ile 1 yaş arasında olduğu bildirildi (188). Vashishtha ve ark. 67 çocuk hastada yaptıkları çalışmada olguların 46 (%68.7)'sı erkek, 21 (%31.3)'inin kız hastalardan oluştuğunu ve yaş ortalamasının da 3 yaş 5 ay olduğunu belirtmişlerdir (189). Abuhandan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada menenjitli hastaların %54.3' ü erkek, %45.7'si kız, yaş ortalaması 4.2 yaş olarak saptamışlardır (190). Papavasileiou ve ark. çalışmalarında menenjit tanısı konulan 289 hastanın 167 (%57.7)'si erkek idi. Yaş ortalaması da 3-5 yaş olarak tespit ettiklerini bildirdiler (191). Işıkkay ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %50' si erkek,%50' si kız, yaş ortalaması da 4.7 yaş olarak saptamıştır (192). Bizim çalışmamızda menenjit tanılı 49 hastanın 30 (%61.2)'u erkek, 19 (%38.8)'u kız hastadan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 8 yaş 6 ay olarak tespit edildi. Kontrol grubu olgularında ise 61 hastanın 37'si (%60.6) erkek, 24'ü (%39.4) kızdı. Yaş ortalaması 8 yaş 8 ay olarak tespit edildi. Daha önce yapılmış çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde menenjit vakalarının her yaş grubunda görülebileceği ve literatürle uyumlu olarak erkeklerde kızlara nazaran daha sık ortaya çıktığı ifade edilebilir.

Menenjit genellikle ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç değişikliği ve ense sertliği şikayetleri ile başlar. Abuhandan ve ark.'nın çalışmalarında menenjit tanısı konan 92 hastanın sırasıyla klinik bulguları; (%91.3)'ünde ateş, (%87)'sinde kusma, (%68.5)'inde baş ağrısı, (%60.9)'unda ense sertliği, (%50)'sinde brudzinski, (%46.7)' sinde kernig belirtisi, (%20.7)'sinde konvülziyon, (%16.3)'ünde bilinç değişikliği, (%5.4)'ünde fontanel bombeliği, (%2.2)'sinde döküntü tespit ettiler (190). Vashishtha ve ark. 67 çocuk hastada yaptıkları çalışmada hastaların bulgularını sırasıyla, ateş (%91), bilinç bulanıklığı (%62.7), kusma (%50.8), konvülziyon (%47.8) olarak bildirmişlerdir (189). Taşkesen ve ark. Çalışmalarında

santral sinir sistemi enfeksiyonlu 73 hastanın hastaneye başvuru şikayetlerinin (%90.4)'ü ateş, (%73.9)' u kusma, (%32.8)'i baş ağrısı, (%23.2)'si havale geçirme, (%15)'i ishal ve (%4.1)'i öksürük olarak bildirirken, hastaların (%57.5)'inde meninks irritasyon bulguları (ense sertliği, kernig belirtisi, brudzinski fenomeni) ve (%9.5)'inde bilinç değişikliği bulunduğunu vurgulamışlardır (193). Işıkey ve ark. 20 menenjit olgusunun bulgularının sırasıyla ateş (%80), bulantı-kusma (%60), meninks irritasyon bulgularını (%50), baş ağrısı (%35), bilinç değişikliği (%15), döküntü (%10) olarak bildirmişlerdir (192). Özdemir ve ark. 44 hastada yaptıkları çalışmada en sık semptomları sırasıyla ateş (%90.9), kusma (%61.4), uykuya meyil (%40.9), baş ağrısı (%38.6) ve konvülsiyon (%25) olarak, meninks irritasyon bulgularını ise sırasıyla ense sertliği (%56.8), kernig belirtisi (%45.5) ve brudzinski belirtisi (%43.2) olarak belirtmişlerdir (70). Çalışmamızda menenjitli hastaların klinik bulguları değerlendirildiğinde; ateş (%100), bulantı-kusma (%79.5), baş ağrısı (%67), meninks irritasyon bulguları (ense sertliği/kernig/brudzinski) (%20.5) bilinç değişikliği (%6.1) olarak saptandı. 18 aylıktan küçük olan hastalarda fontanel bombeliği (%28.5) olarak tespit edildi. Sonuçlarımıza göre bakteriyel menenjit tanısı alan hastalarımızın en sık semptomu ateş, ardından ise bulantı-kusma ve baş ağrısı olarak bulundu. Sonuçlarımız literatür verileriyle uyumlu olup kendi içinde sıklık sıralamamıza göre ateş, baş ağrısı, kusma şikayetleri ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka menenjitin de akla gelmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Beyin omurilik sıvısı, birçok önemli metabolik işlevi olan bir vücut sıvısıdır. BOS' un değerlendirmesinde protein, glukoz, laktat, albumin, immünglobulin, hücresel değişiklik, enfeksiyöz ajanlara ait antijenler gibi birçok değişkenin beraber incelenmesi tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü artırır. Normal BOS protein miktarı 15-45 mg/dL arasındadır. BOS protein konsantrasyonu bakteriyel menenjitte 40-440 mg/dL aralığında değişmektedir. Diğer parametreler ile birlikte değerlendirilmeleri gereklidir. Normal BOS glukozu ise kan glukozunun %50-60'ı kadardır. BOS glukozu kan glukozuna bağımlı olduğu için BOS alındıktan hemen sonra glukoz değerine hızlıca bakılır. Bakteriyel menenjitte BOS glukoz değeri düşmektedir (194). Önal ve ark. İstanbul'da 30 menenjitli hastanın (16 bakteriyel menenjit, 14 viral menenjit) laboratuvar bulgularını değerlendirmişlerdir. Bu 16 bakteriyel menenjitli hastanın 14 (%87.5)' ünde BOS protein düzeyi 100 mg/dL' nin üzerinde iken, 13

(%81)' ünde BOS/kan glukoz oranı <0.6 idi (195). Abuhandan ve arkadaşları Şanlıurfa' da çocuk yaştaki menenjit tanılı 92 olgunun değerlendirilmesi adlı çalışmalarında bakteriyel menenjitlilerde BOS glukoz ortalamasını 52,1 mg/dl, BOS proteini 105 mg/dl olarak tespit ettiler. Olguların 13'ünde (%14,1) BOS kültüründe üreme saptandı. Bunların 6' sında *Streptococcus pneumonia*, 4' ünde *Staphylococcus aureus*, 1' inde *Acinetobacter baumannii*, 1' inde *Neisseria meningitidis* ve 1' inde *Pseudomonas spp* üremesini bildirdiler (190). Konstantina Papavasileiou ve arkadaşlarının Atina'da bir çocuk hastanesinde 2000-2008 yılları arasında akut bakteriyel menenjit tanısında kültür ve PCR ile ilgili bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada 289 hastanın 56 (% 19.37)'sında kültür ve / veya PCR ile bakteriyel menenjit tanısı konulmuş. Bu 56 olgunun 44'ü (%78.6) sadece PCR, 12 (% 21.4)' si PCR ve kültür ile teşhis edilmiş. Baskın mikroorganizma *Neisseria meningitidis* serogrup B (n = 40; %71.4), bunu takip eden *Streptococcus pneumoniae* (n=7; %12.5), *Streptococcus spp.* (n=4; %7.1), *Haemophilus influenza* (n=2;% 3.6) ve *S. pneumoniae* serotip 3, *Streptococcus grup B* ve *S. pneumoniae* serotip 18C (n=1; %1.8) olarak saptanmış (191). Santos ve arkadaşlarının çalışmasında 142 hastanın %70.6'sında beyin omurilik sıvısında kültürde üreme elde etmişler (138). Curibata'nın çalışmasında, 3545 akut bakteriyel menenjitli hastanın 436 (%12)' sında bakteri izole edilebilmiş (196). Harald ve arkadaşlarının çalışmasında 21 bakteriyel menenjitli hastanın 14 (%66.6)' ünde beyin omurilik sıvısı kültüründe üreme olduğu görülmüştür (197). Ceyhan ve arkadaşlarının çalışmasında ise 243 bakteriyel menenjitli hastanın sadece 41'inde beyin omurilik sıvısı kültüründe üreme olduğu saptanmıştır (87).

Çalışmamızda menenjit tanısı konulmuş hastaların biyokimyasal sonuçları BOS/kan glukoz değerleri ve BOS protein (mg/L) değerleri yönünden değerlendirildi. Çalışmamızdaki menenjitli hastaların 35 (%71.4)'inde BOS/kan glukoz değerleri <0.5 iken, 14 (%28.6)' ünde BOS/kan glukoz değerleri > 0.5 idi. BOS glukozu 23(%47) hastada 45 mg/dl den küçük iken, BOS glukozu ortalaması 45,837 mg/dl olarak tespit ettik. BOS proteini menenjitli hastaların 7 (%14.2)'sinde 45 mg/L den küçük, 22 (%24.4)'sinde 45-100 mg/dl iken 30 (%61.2)'unda 100 mg/dl den büyük idi. BOS proteini ortalama 158,957 mg/dl olarak bulduk. Bakteriyel menenjit tanısı alan hastalarımızda genel olarak BOS/kan glukoz <0.5 olarak tespit

edildi. BOS glukozunun düşük ve BOS proteinin yüksek olması daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olduğu tespit edildi (195). Çalışmamızda beyin omurilik sıvı kültüründe hastaların 10 (%20.4)'unda üreme görüldü. Bunların %4.1 (n=2)'inde *Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus Pneumoniae* ve *Staphylococcus Hominis* üremiştir. %2 (n=1)'sinde *Streptococcus Viridans*, *S.Epidermidis*, *E.Faecalis* ve *S.Capitis* üremiştir. Yapılan çalışmalar ile kıyaslandığında bizim hastalarımızda BOS kültüründe düşük oranda mikroorganizma izole edilebildi. Standart kültür yöntemlerinin yanında PCR ve multipl kompleks ekim yöntemlerinin de yapılması durumunda daha iyi sonuçların elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

CRP özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda hızlı bir artış gösterir. Artmış serum CRP konsantrasyonu, aktif doku hasarını gösterir. Hem hızlı hem de kesin laboratuvar metodlarıyla saptanabilme kolaylığı CRP'nin klinik çalışmalardaki önemine katkıda bulunur (198-201). Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde yapılan Menenjitlerin tanı ve izleminde serum C-reaktif protein çalışmasında, menenjitli hastaların serum CRP düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmaya 61 hasta alınmış ve olguların 28'i akut bakteriyel, 13'ü tüberküloz ve 20'si aseptik menenjit tanısı almışlardır. Akut bakteriyel menenjit ve tüberküloz menenjit olgularında serum CRP düzeyleri çok yüksek olarak belirtilmiştir (202). Çalışmamızda CRP menenjit tanılı 49 hastanın 39 (%79.5)'unda yüksek olarak tespit edildi. Bizim çalışmamızda da menenjit tanısı almış hastalarda CRP değeri yüksek iken, kontrol grubunda CRP normal değerler arasındaydı. Sonuçlarımız daha önce yapılmış olan çalışma sonuçları ile benzer olduğu saptandı (202). Bu sonuçlarla bakteriyel menenjitli hastaların tedaviye yanıtını ve enfeksiyonun şiddetini belirlemede CRP' nin yardımcı bir belirteç olacağını düşünmekteyiz.

Ceyhan ve arkadaşlarının çalışmasında seçilen bakteriyel menenjitli 408 hastanın 243 tanesinden kan kültürü tetkiki çalışılmış. Bunların 138'sinde (%56.5) N.meningitis, 55 (% 22.5)'inde S. pneumoniae, 50 (%20.5)'sinde ise Hib saptanmıştır (87). Çalışmamızda menenjitli hastaların kan kültürü değerlendirilmesinde 47 (%95.8)'sinde üreme olmadı. 1 (%2.1)'inde *Streptococcus pneumoniae*, 1 (%2.1)'inde *Staphylococcus epidermidis* üredi. Bizim olgularımızda kan kültüründe üreme oranı azlığı sebebi kültür alma tekniği, kültür besiyeri ve laboratuvar kaynaklı eksikliklere ve hatalara bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Kan

kültürü ardışık şekilde 2 ayrı koldan ve 24 saat içinde 3 defa alınırsa, alma esnasında deri antisepsisi yapıldığı takdirde üretilebilecek mikroorganizma sayısının artabileceği düşünüldü.

Abuhandan ve arkadaşları çalışmalarında bakteriyel menenjitli hastaların ortalama AST değeri 29,4 (U/L), ALT değeri ise 21.2 (U/L) olarak tespit ettiler. İstatistiksel olarak anlamlı bir sonuç değildi. Bizim çalışmamızda ise menenjit tanısı almış hastaların 4 (%8.2)'ünde AST yüksek, 45 (%91.8)' inde AST değerleri normal iken, ortalama AST değeri 26.3(U/L) olarak saptandı. Kontrol grubu olgularımızdan 5 (%8.2) 'inde AST değeri yüksek saptanırken, 56 (%91.9)' sında normal olarak saptandı (190). ALT değeri menenjit tanılı hastalarda sadece 1' inde yüksek; kontrol grubunda ise 4' ünde yüksek saptandı. ALT ortalama değeri 15.9 (U/L) olarak tespit edildi. Menenjitlilerde AST ve ALT enzimleri ile ilgili yapılan çalışmalarla benzer sonuç elde edilmiştir. Bunun sonucunda bakteriyel menenjit olgularında karaciğer fonksiyon testlerinin etkilenmediği görülmüş. Ancak aldığı tedavinin yan etkisine bağlı olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar görülebileceği ve ara ara kontrol edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Wen-LiLin ve arkadaşlarının Tayvan' da yaptıkları pediatrik bakteriyel menenjitte beyin omurilik sıvısı pleositozu olmayan hastalarda klinik sonuçların analizi adlı çalışmalarında bakteriyel menenjit tanısı almış 175 hasta seçilmiş. 175 hastanın 129' unda serum sodyum değerlerine bakılmış. Bunun 112 (%86.8) tanesinde serum sodyum değerleri normal iken, 17(%13.2)' sinde hiponatremi (serum Na <130 mmol/L olması) saptanmıştır (188). Bizim çalışmamızda ise menenjit tanısı almış 49 hastanın 5 (10.2)'inde hiponatremi saptanırken, 44 (%89.8) ' ünde sodyum değerleri normal olarak saptandı. Menenjit tanısı almış hastalarda kontrol grubu olarak seçilen hasta grubuna göre ortalama sodyum değerleri daha düşük saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı idi. Hastalarda hiponatremiye sekonder konvülsiyon gibi nörolojik komplikasyonlar görülebilir. Bu nedenle bakteriyel menenjit tanılı hastalarda serum sodyum düzeylerine belirli aralıklarla bakılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

İran'da Nazifi ve arkadaşlarının buzağılar üzerine yaptıkları bakteriyel menenjitte hematolojik, serum biyokimyasal ve beyin omurilik sıvısı parametrelerinin değerlendirilmesi çalışmasında potasyum konsantrasyonları anlamlı

olarak arttığı tespit edildi. (203). Bizim çalışmamızda ise potasyum değeri menenjit tanısını almış hastaların 7 (%14.2)'sinde düşük, 3(%6.1)'ünde yüksek, 39(%79.5)'unda ise normal değerler arasında tespit edildi. Kontrol grubunda ise 1 (%1.6)' inde hipopatesemi saptanırken, 60(%98.3)' ında potasyum değerleri normal olarak saptandı. Menenjit tanısı almış hastalar kontrol grubu ile mukayese edildiğinde ortalama potasyum değeri daha düşük saptandı. Ancak bu konuda literatürde yeterli çalışma olmadığı için daha geniş kapsamlı araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Kalita ve arkadaşlarının Hindistan' da yaptıkları pulmoner milier tüberküloz ile birlikte tüberküloz menenjit adlı klinikopatolojik bir çalışmada 65 tbc menenjit tanılı hastanın 18'inde hipokalsemi saptadı (204). Bizim çalışmamızda menenjit tanısı almış hastaların 3(%6.1)'ünde hipokalsemi görülürken 46 (%93.9)'sında kalsiyum değerleri normal değerlerde tespit edildi. Kontrol grubu hastalarında ise sadece 2 (%3.2)'sinde hiperkalsemi görülür iken 59 (%96.8)' unda kalsiyum değerleri normal olarak tespit edildi. Menenjit tanısı almış hastalar kontrol grubu ile ortalama kalsiyum değerine göre mukayese edildiğinde daha düşük saptandı. Bakteriyel menenjitli olgularda kalsiyum metabolizmasının etkilenmesine dair yeterli çalışma olmayıp, bu konuda daha fazla çalışma sonrası elde edilecek verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Camara-Lemarroy CR ve arkadaşlarının yaptığı Tüberküloz ve bakteriyel menenjitin ayırıcı tanısı adlı çalışmalarında kreatinin düzeyi yüksek olarak tespit edildi (205). Bizim çalışmamızda kreatinin (mg/dl) ortalama değeri menenjit tanılı hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olarak tespit edildi. Menenjit tanısı alan 49 hastanın 15 (%30.6)' inde kreatinin değeri yüksek iken 34 (%69.4) hastada normal aralıkta idi. Kontrol grubu hastalarında ise 14 (%23)'ünde kreatinin değeri yüksek iken 47 (%77)'sinde ise normal değerlerde idi. Bir çok hastalıkta olabileceği gibi akut bakteriyel menenjitli hastalarda da hastalık süresince böbrek fonksiyonlarında bozulmalar görülebileceği ve de hastaların takibinde bu açıdan dikkat edilmesi gerektiği sonucuna varıldı.

Çalışmamızda menenjit tanısı almış hastaların 25 (%51.1)'inde parsiyel tromboplastin değeri yüksek saptanırken 24 (%48.9)'ünde normal değerler aralığında tespit edildi. INR tetkiki menenjit tanılı hastaların 9 (%18.4)' unda yüksek

saptanırken 40 (%81.6)' ında normal olarak tespit edildi. Aktivite parsiyel tromboplastin zamanı menenjit tanısı almış 49 hastanın 17 (%34.6)'sinde düşük, 2 (%4)' sinde yüksek, 30 (%61.4)' unda normal değerlerde idi. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda koagülopatiler görülebilir. Çalışmamızda da koagülasyon parametrelerini bozabilecek sonuçlar elde ettik. Bulgularımız sonucunda bakteriyel menenjitli hastaların koagülopati açısından mutlaka tetkik edilmesi gerektiği sonucuna vardık.

Camara-Lemarroy CR ve arkadaşlarının çalışmalarında kontrol grubunda MPV değeri bakteriyel menenjit tanılı hastalara göre düşük iken Tüberküloz menenjitli hastalara göre yüksek idi. Aynı çalışmada bakteriyel menenjit tanılı olgularda kontrol grubuna göre trombosit sayısı daha düşük, serum kreatinin düzeyi yüksek, WBC daha yüksek olarak tespit edildi (205). Nakao ve arkadaşları Japonya'da 2011-2016 yılları arasında peritonsiller abse olmayan tonsillitlerdeki MPV değerinin tanısal değeri adlı retrospektif çalışmayı yapmış. Çalışmaya tonsillit tanısı alan 30 hasta ile kontrol grubu olarak seçilen 62 kişi alınmıştır. Çalışmada WBC tonsillit hastalarında anlamlı derecede daha yüksekti (206). Bizim çalışmamızda WBC değeri; menenjit tanısı almış 49 hastanın 28 (%57.1)'inde yüksek ($>12 \times 10^3/\mu\text{L}$) iken, 21 (%42.9)'inde normal ($4-12 \times 10^3/\mu\text{L}$) değerlerde tespit edildi. Kontrol grubu hastalarında ise 9 (%14.7)' unda WBC değeri yüksek iken 52 (%85.3)' sinde normal değerlerde tespit edildi. Menenjit tanılı hastalarda kontrol grubuna göre ortalama WBC değeri daha yüksek tespit ettik. Ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Birçok enfeksiyonda WBC'nin artış göstermesi beklenen bir bulgu olmakla beraber bizde çalışmamızda literatür bilgileri ile uyumlu sonuçlar elde ettik. Akut bakteriyel menenjitli hastaların takibinde tedaviye yanıt ile birlikte WBC 'deki değişikliklerin izlemde kullanılabilecek bir parametre olacağını düşünmekteyiz.

Elrazi A. Ali ve arkadaşları Sudan'da 2014-2015 yılları arasında sıtma hastalarında trombosit dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi ve hematolojik parametreler adlı çalışmayı yaptılar. Çalışmada 162 sıtma hastası ve 162 kişi kontrol grubu olarak seçildi. Komplike olmayan sıtma hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastalarda hemoglobin düzeyleri, lökosit, lenfosit, nötrofil ve trombosit sayıları anlamlı derecede düşük iken, RDW, PDW ve MPV daha yüksek idi (207). Bizim çalışmamızda menenjit tanısı almış hastaların 10 (%20.4)'unda

RDW (11.5-14.5) düşük, 22 (%45)'sinde yüksek, 17 (%34.6)'sinde normal olarak tespit edildi. Kontrol grubu hastalarında ise 25 (% 45)'inde RDW değeri düşük, 8 (%13.1)'inde yüksek, 28 (%45.9)'inde ise normal değerler arasında tespit edildi. Çalışmamızda menenjitli hastalarda kontrol grubu hastalarına göre ortalama RDW değerleri anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Bu sonuçlara dayanarak RDW'nin enfeksiyonlarda yol gösterici bir parametre olması açısından daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Camara-Lemarroy CR ve arkadaşlarının yaptığı Tüberküloz ve bakteriyel menenjitin ayırıcı tanısında ortalama trombosit hacmi adlı çalışmada bakteriyel menenjit tanılı olgularda kontrol grubuna göre trombosit sayısı daha düşük tespit edildi (205). Nakao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada trombosit sayısı tonsillit hastalarında anlamlı derecede daha yüksekti (206). Bizim çalışmamızda da menenjit tanısı almış hastaların 3(%6)'ünde platelet değerleri düşük (<150000), 12 (%24.5)'ünde yüksek (>400000) iken 34 (%69.5)'ünde normal (150000-400000) değerler arasında idi. Kontrol grubu hastalarında 5 (%8.1)'inde platelet değerleri yüksek, 56 (% 91.9)'sında normal değerlerde idi. Trombosit sayısı ortalama değeri menenjit tanısı almış hastalarda daha yüksek değerlerde tespit edildi. Literatürdeki çalışmalar dikkate alındığında enfeksiyonlara sekonder trombosit sayısında düşüklükler veya bizim çalışmada olduğu gibi trombosit sayısında artışlar görülebilmekte olup trombosit sayısının enfeksiyonlarda değişkenlik gösterebileceği sonucuna vardık.

Nakao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada MPV tonsillit hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (206). Camara-Lemarroy CR ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kontrol grubunda MPV değeri bakteriyel menenjit tanılı hastalara göre düşük iken TBC hastalarına göre daha yüksek idi (205). Elrazi A. Ali ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında sıtma hastalarında ortalama trombosit hacmi kontrol grubuna göre daha yüksek idi (207). Güçlü ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları H.pylori enfeksiyonu ile MPV ve nötrofil/lenfosit oranı arasındaki ilişki adlı çalışmalarında H.pylori pozitif 98 hasta ile H.pylori negatif olan 101 kişi çalışmaya dahil edilmiş. H.pylori pozitif hastalar negatif olanlara göre MPV de anlamlı farklılık yoktu (208). Bizim çalışmamızda menenjit tanılı hastalarda kontrol grubuna göre MPV değeri daha düşük saptandı.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde enfektif hastalıklarda MPV değerleri değişkenlik göstermekte olup ortalama trombosit hacminin enfektif hastalıklarda takip ve tedavide bir belirteç olarak kullanılabilmesi için daha geniş ve spesifik çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Elrazi A. Ali ve arkadaşlarının sıtma hastalarında yaptıkları çalışmada komplike olmayan sıtma hastalarında kontrol grubuna göre lenfosit ve nötrofil sayılarının anlamlı derecede düşük olarak saptadılar (207). Bizim çalışmamızda ise menenjit tanılı hastalarda kontrol grubuna göre nötrofil sayısı yüksek, lenfosit sayısı ise daha düşük olarak tespit edildi.

Nakao ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında tonsillit grubunda nötrofil/lenfosit oranı (NLO) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak tespit ettiler (206). Güçlü ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında H.pylori pozitif hastalar ile H.pylori negatif olanlar arasında NLO değeri açısından anlamlı bir farklılık yoktu (208). A.Mentis ve arkadaşları Yunanistan'da 2006-2013 yılları arasında yaptıkları akut bakteriyel menenjitin ayırıcı tanısında nötrofil/lenfosit oranı adlı çalışmalarında 4399 hasta seçtiler. Çalışmada, NLO'nun bakteriyel enfeksiyonlarda viral enfeksiyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (209). Ot ve arkadaşları Türkiye'de yaptıkları Bruselloz tanısına nötrofil/lenfosit oranının katkıları adlı retrospektif çalışmalarında NLO değeri brucella ile anlamlı derecede ilişkili bulundu (210). Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı ve Araştırma Merkezi Acil Tıp Kliniği Merkezinde Akut Apandisit Olgularında Nötrofil / Lenfosit oranının tanı ve hastalığın şiddetini belirlemedeki prediktif değeri ve bu olgularda görüntüleme yöntemlerinin tanısal değeri adlı çalışmasında 519 hasta seçilmiş ve NLO değerinin yüksek olması akut apandisit tanısı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bildirilmiştir (211). Bizim çalışmamızda da akut menenjit tanısı alan hastalarda nötrofil / lenfosit oranı kontrol grubuna göre daha yüksek değerlerde tespit edildi. Bu da akut bakteriyel menenjit tanısında NLO değerinin tanıda destekleyici bir laboratuvar parametresi olarak kullanılabileceği kanıtı oluşmuştur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Menenjit tanılı hastalarda erkek cinsiyet hakimdi.

Menenjit tanılı hastalarımızda en sık gözlenen semptom ve bulgu ateş yüksekliği idi. Menenjit tanılı hastalarda BOS glukozu düşük, BOS proteini yüksek olarak tespit edildi.

Menenjitli hastaların çoğunda BOS/kan glukoz değerleri <0.5 idi.

Bizim hastalarımızda BOS kültüründe düşük oranda mikroorganizma izole edilebildi. Standart kültür yöntemlerinin yanında PCR ve multipl kompleks ekim yöntemlerinin de yapılması durumunda daha iyi sonuçların elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Bakteriyel menenjitli hastaların tedaviye yanıtını ve enfeksiyonun şiddetini belirlemede CRP' nin yardımcı bir belirteç olacağını düşünmekteyiz.

Bakteriyel menenjitlilerde tedavinin yan etkisine bağlı olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar görülebileceği ve ara ara kontrol edilmesi gerekmektedir.

Menenjit tanılı hastalarda böbrek fonksiyonlarında bozulmalar görülebileceği ve hastaların takibinde bu açıdan dikkat edilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda da koagülasyon parametrelerini bozabilecek sonuçlar elde ettik. Bakteriyel menenjitli hastaların koagülopati açısından tetkik edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Akut bakteriyel menenjitli hastaların takibinde, tedaviye yanıt ile birlikte WBC 'deki değişikliklerin izlemde kullanılabilecek bir parametre olacağını düşünmekteyiz.

Trombosit sayısının enfeksiyonlarda değişkenlik gösterebileceği bu açıdan dikkatli olunması gerekmektedir.

MPV'nin menenjitli hastalarda takip ve tedavide bir belirteç olarak kullanılabilmesi için daha geniş ve spesifik çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Akut bakteriyel menenjit tanısında NLO değerinin tanıda destekleyici bir laboratuvar parametresi olarak kullanılabileceği kanaati oluşmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Fortnum HM, Davis AC. Epidemiology of bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 1993; 68:763-767.
2. Montagnani F, Fanetti A, Stolzuoli L, Croci L, Arena F, Zanchi A, Cellesi C. Pneumococcal disease in a paediatric population in a hospital of central Italy: a clinical and microbiological case series from 1992 to 2006. *J Infect* 2008;56: 179-184
3. Tunkel AR, Van de Beek D, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone, 2009; chap 84.
4. Tlek N, Fışgın NT. Akut bakteriyel menenjitler. Topçu-Wilke A, Syletir G, Doğanay M. (editrler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri 2008;1390-1422.
5. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL et al. Emerging Infections Programs Network. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med* 2011;364:2016-2025.
6. Arda B, Sipahi OR, Atalay S, Ulusoy S. Pooled Analysis of 2,408 Cases of Acute Adult Purulent Meningitis from Turkey *Med Princ Pract* 2008;17:76–79.
7. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1267-1284.
8. Verma R, Fisher MC. Bacterial meningitis vaccines: not just for kids. *Curr Infect Dis Rep* 2009;11:302-308.
9. Shao PL, Change LY, Hsieh SM, Change SC, Pan SC, Lu CY, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent polysaccharide vaccine against meningococcal disease. *J Formos Med Assoc* 2009;108:539-547.
10. Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, John TM, Pace D, Yu LM, et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299.173-184

11. Adams RA, Victor M, Ropper AH. 1997 A. Infections of the Nervous System (Bacterial, Fungal, Spirochetal, Parasitic and Sarcoid). B. Viral Infections of the Nervous System. Principles of Neurology. Edition 6. 1997; 695–776.
12. Davis LE. Fungal infections of the central nervous system. Neurol Clin 1999;17:761–781.
13. Moris G, Garcia-Monco JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis. Arch. Intern. Med. 1999; 159:1185–1194.
14. Redington JJ, Tyler KJ. Viral infections of the nervous system, Update on diagnosis and treatment. Arch. Neurol 2002; 59:712–718.
15. Behrman ER, Kliegman MR, Jenson BH. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition. 2008;2037-2047.
16. Meli DN, Christi S, Leib SL, Tauber MG. Current concepts in the pathogenesis of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae*. Current Opinion in Infectious Diseases.2002; 15:253–257.
17. Çavuşlu Ş. Akut Menenjit Sendromu. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi 2002;31:141-151.
18. Tülek N, Tanyel E. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarına Genel Bakış. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (Editörler).Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008;1375-1390.
19. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Mandell, Douglas and Bennetts Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth ed. New York: Churchill Livingstone 2005;1083-1126.
20. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? JAMA 1999; 282:175–181.
21. Walker AE. Infectious and inflammatory involvement of the CNS. In: Walker AE, Laws ER, Udvarhelyi GB eds. The Genesis of Neuroscience by A. Earl Walker. 1998;219–221.
22. Whytt R. Observations on the Dropsy in the Brain. Irish Journal of Medical Science. 2014;183:493–499

23. Kernig VM. Ein Krankheitssymptom der acuten Meningitis. St Petersburg Med Wochenschr 1882;7:398.
24. Brudzinski J. Un signe nouveau sur les membres inférieurs dans les méningites chez les enfants (signe de la nuque). Arch Med Enf 1999;12:745–752.
25. Greenwood B. 100 years of epidemic meningitis in West Africa-has anything changed? Tropical Medicine & International health. 2006;11:773–780.
26. Vieusseux G. Memoire sur la maladie qui regnèa Geneve au printemps de 1805. Journal de Médecine, de Chirurgie et de Pharmacologie (Bruxelles) 1806;11:50–53.
27. Weichselbaum A. Ueber die Aetiologie der akuten Meningitis cerebro-spinalis. Fortschritt der Medizin 1887;5:573–583.
28. Flexner S. The results of the serum treatment in thirteen hundred cases of epidemic meningitis. J Exp Med 1913;17:553–576.
29. Swartz MN. Bacterial meningitis a view of the past 90 years. The New England Journal of Medicine. 2004;351:1826–1828.
30. Rosenberg DH, Arling PA. Penicillin in the treatment of meningitis. JAMA 1944; 125:1011–1017.
31. Saez-Llorens X, McCracken GH. Meningitis. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz S, eds. Krugman Infection Diseases of Children, 11th ed. Philadelphia: Mosby Co, 2004; 373-390.
32. Prober GG. Central nervous system infections. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson textbook of pediatrics, 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2007;2512-2524.
33. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae type b* disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clinical Microbiology Reviews. 2000;13:302–317.
34. Clements DA. *Haemophilus Influenzae Type b*. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz S, eds. Krugman Infection Diseases of Children, 11th ed. Philadelphia: Mosby Co, 2004;239-257.

35. Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;24.
36. De Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *The New England Journal of Medicine* November 2002;347:1549–1556.
37. Wynter WE. Four cases of tubercular meningitis in which paracentesis of the theca vertebralis was performed for the relief of fluid pressure. *The Lancet*. 1891;3531:981–982.
38. Quincke HI. Verhandlungen des Congresses für Innere Medizin, Zehnter Congress, Wiesbaden 1891;10:321–331.
39. Quincke HI. Die Diagnostische und Therapeutische Bedeutung der Lumbalpunktion. *Dtsch Med. Wschr*:1905; 31:1825-1829,1869-1872.
40. T.E.C. Jr. Dr. Arthur Wentworth and the first lumbar puncture at the Boston Children's Hospital in 1895. *C.Pediatrics* 1978; 62,401.
41. Roos K, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, eds. *Infections of the Central nervous system*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004;347-421.
42. World Health Organization. Control of epidemic meningococcal disease, practical guidelines. 2nd edition 1998;3:1–83.
43. Zaidi AKM, Goldman DA. Infections Diseases. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia Saunders, 2007;1053-519.
44. Greenwood B. Manson Lecture. Meningococcal meningitis in Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*1999; 93:341–353.
45. World Health Organization. Detecting meningococcal meningitis epidemics in highly-endemic African countries. *Weekly Epidemiological Record* 2003;78: 294–296.
46. Wilder-Smith A. Meningococcal vaccine in travelers. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2007;20:454–460.
47. Alhan E, Bozdemir N, Yuksel B, Onenli N, Kocabaş E, Aksaray N. Epidemiology of meningococcal infections in children in mid-southern part of Turkey. *Eur J Epidemiol*.1995;11:393-396.

48. Gold R. Epidemiology of bacterial meningitis. *Infect Dis Ciin North Am.* 1999;13:515-525.
49. Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infect Dis Ciin NorthAm.* 1999; 13:711-733.
50. World Health Organization. Media centre. Meningococcal meningitis. 2012.
51. World Health Organization. New and Under-utilized Vaccines Implementation (NUVI). Bacterial Meningitis.2010.
52. Laving AM Musoke RN, Wasunna AO, Revathi G. Neonatal bacterial meningitidis at the newborn unit of Kenyatta National Hospital. *East Afr Med J.* 2003;80:456-462.
53. Van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *The New England Journal of Medicine.* 2006;354:44–53.
54. Thwaites G, Chau TT, Mai NT, Drobniewski F, McAdam K, Farrar J. Tuberculous meningitis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 2000;68:289–299.
55. Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21: 519-537.
56. Adriani KS, van de Beek D, Brouwer MC, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired recurrent bacterial meningitis in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;45:46-51
57. Drummond DS, de Jong AL, Giannoni C, Sulek M, Friedman EM. Recurrent meningitis in the pediatric patient the otolaryngologist's role. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999;48:199-208.
58. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ et al. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993;328:21-28.
59. Çokuğraş H. Bakteriyel Menenjitte Akılcı Antibiyotik Kullanımı, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Çocuklarda Akılcı Antibiyotik Kullanımı Sempozyum Dizisi 2002;33:1-7.

60. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia Saunders, 2015; 925-944.
61. Fedson DS, Musher DM, Eskola J. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA Jr. (eds). Vaccines. 3 th edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1999; 553-607
62. Sáez-Llorens X, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. Lancet. 2003;361:2139–2148.
63. Alexandre C, Dubos F, Courouble C, Pruvost I, Varon E, Martinot A. Rebound the incidence of pneumococcal meningitis in northern France: effect of serotype replacement. Acta Paediatrica 2010;99:1686-1690.
64. Kim K. Acute bacterial meningitis in infants and children. Lancet Infect Dis 2010;10:32-42.
65. Bliss SJ, O'Brien KL, Janoff EN, Mark F. Cotton, Philippa Musoke, Hoosen Coovadia et al. The evidence for using conjugate vaccines to protect HIV-infected children against pneumococcal disease. Lancet Infect Dis. 2008;8:67-80.
66. Somer A. Çocukluk çağı pnömokok enfeksiyonlarında klinik ve tedavi. ANKEM dergisi 2008;22:252-257.
67. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report; Emerging Infections Program Network; Streptococcus pneumoniae. 2009.
68. Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. Pneumococcal Infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA. Red Book 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th. American Academy of Pediatrics; 2009: 525-535.
69. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction eight states, 1998-2005. 2008;57:144-148.
70. Özdemir H, Tapırsız A, Çiftçi E, İnce E, Doğru Ü. Çocuklar da Akut Bakteriyel Menenjit. Çocuk Enf Derg 2010;4:9-14.
71. Boisson C, Arnaud S, Vialet R, Martin C. Severe communityacquired meningitis. Crit Care Med 1999; 3:55–65.

72. Sáez LX, McCracken GH. Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period. In long: principles and practice of pediatric infectious diseases, 2nd edn. Elsevier, Amsterdam, 2003; 264–271.
73. Lecour H, Gomes H, Nogueira J, Marques R. Etiology of meningitis in Portugal. *Chemioterapia* 1987;2:422–423.
74. Pathan N, Faust SN, Levin M. Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. *Arch Dis Child*. 2003;88:601–607.
75. World Health Organization. Outbreak news. Meningococcal disease, African meningitis belt, epidemic season 2006. *Wkly Epidemiol Rec*. 2006;81:119–120.
76. Schlech WF III, Ward JJ, Band JD, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1978 through 1981. The National Bacterial Meningitis Surveillance Study. *JAMA* 1985;253:1749-1754.
77. Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. 2013.
78. Gilsdorf JR, Marrs CF, Foxman B. *Haemophilus influenzae*: genetic variability and natural selection to identify virulence factors. *Infect. Immun* 2004; 72:2457–2461.
79. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired *Haemophilus influenzae* meningitis in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:439-442.
80. Roberts MC, Soge OO, No DB. Characterization of macrolide resistance genes in *Haemophilus influenzae* isolated from children with cystic fibrosis. *J. Antimicrob. Chemother*. 2011;66:100–104
81. Karanika M, Vasilopoulou VA, Katsioulis AT, Papastergiou P, Theodoridou MN, Hadjichristodoulou CS. Diagnostic Clinical and Laboratory Findings in Response to Predetermining Bacterial Pathogen: Data from the Meningitis Registry. *Plos One* 2009.
82. Almunaeef M, Alshaalan M, Memish Z, Alalola S. Bacterial Meningitis in Saudi Arabia: The Impact of *H.influenzae type-b* vaccination. *J.Chemother* 2001;13:34-39.

83. Dash N, Ameen AS, Sheek-Hussein MM, Smego RA Jr. Epidemiology of meningitis in Al-Ain, United Arab Emirates 2000-2005. *Int J Infectious Disease* 2007; 11:309-312.
84. Hudeckova H, Jesenak M, Avdicova M, Svihrova V, Banovcin P. National Analysis of Bacterial Meningitis in Slovakia, 1997-2007. *Public Health Reports* January-February 2010;125:129-136.
85. Waisbourd-Zinman O, Bilavsky E, Tirosh N, Samra Z, Amir J. Penicillin and ceftriaxon Susceptibility of *S. pneumoniae* isolated from CSF of children with meningitis hospitalized in a tertiary hospital in Israel. *IMAJ* 2010;12:225-228.
86. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23:467–492.
87. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2008;14: 1089-1096.
88. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med.* 1997;337:970-976
89. Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis.* 1997;24:1-11
90. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore).* 1998;77:313-336.
91. Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Curr Infect Dis Rep.* 2008;10:300-306.
92. Sherris JC, Ryan KJ, Ray CG (eds). In: *Sherris Medical Microbiology: An Introduction to Infectious Diseases*, 4th ed. New York: McGraw Hill, 2004; 286–288.
93. Andersen J, Christensen R, Hertel J. Clinical features and epidemiology of septicaemia and meningitis in neonates due to *Streptococcus agalactiae* in Copenhagen County, Denmark: a 10 year survey from 1992 to 2001. *Acta Paediatr.* 2004;93:1334-1339.

94. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med.* 2006;342: 1520.
95. Apgar BS, Greenberg G, Yen G. Prevention of group B streptococcal disease in the newborn. *Am Fam Physician* March 2005;71:903–910.
96. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm. Rep.* 2002;51:1-22.
97. Uysal G, Güven A, Köse G, Yüksel G, Yüksel S, Oskovi H. Çocukluk çağında akut bakteriyel menenjitlerde etiyolojik ajanlar, klinik tablo ve prognoz. *T.klin pediatri* 2001;10:93-98.
98. Drew WL. Enterovirüsler. Wilson WR, Sande AM (editörler), Dündar İH (çeviri editörü). *Current İnfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kitabı.* Nobel Tıp Kitabevi 2004; 371-376.
99. Günaydın M. Enteroviruslar. Ustaçelebi Ş(editör). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji GüneşKitabevi* 1999;901-912.
100. Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus surveillance- United States, 1997-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2000;49:913-916.
101. Romero JR. Diagnosis and Management of Enteroviral Infections of the Central Nervous System. *Curr Infect Dis Rep.* 2002;4:309–316.
102. Gnann JW Jr. Meningitis and encephalitis caused by mumps virus. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, eds. *Infections of the Central Nervous System.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004;231-241.
103. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Multistate outbreak of mumpsUnited States, January 1-May 2, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55:1-5.
104. Sawyer MH, Rotbart HA. Viral meningitis and the aseptic meningitis syndrome. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, eds. *Infections of the Central Nervous System.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004;75-93.

105. Corey L, Spear PG. Infections with herpes simplex viruses (2). *N Engl J Med*. 1986;314:749-757.
106. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, McIntyre K, Long C, Costanzo M, et al. Neuroinvasion and persistence of human herpesvirus 6 in children. *J Infect Dis*. 1994;170:1586-1589.
107. David R. Chadwick. Viral meningitis. *British Medical Bulletin* 2005; 75-76, 1–14.
108. Weller PF, Liu LX. Eosinophilic meningitis. *Semin Neurol* June 1993;13: 161–168.
109. Panackel C, Vishad, Cherian G, Vijayakumar K, Sharma RN. Eosinophilic meningitis due to *Angiostrongylus cantonensis*. *Ind J Med Microbiol* 2006;24:220–221.
110. Chank H, Cheung RT, Fong CY, Tsang KL, Mak W, Ho SL. Clinical relevance of hydrocephalus as a presenting feature of tuberculous meningitis. *OJM* 2003;96:643-648.
111. Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, Morgan G, Novelli VM. Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20 year survey. *J.Infection* 2000;41:61-68.
112. Kemaloğlu S, Özkan U, Bukte Y, Ceviz A, Özateş M. Timing of shunt surgery in childhood tuberculous meningitis with hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 2002;37:194-198.
113. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:3605–3613.
114. Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 1993;6:118–136.
115. Snell R.S. The Head and Neck. In: *Clinical Anatomy By regions*. 8th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2007; 667-851.
116. Waxman SG. *Clinical neuroanatomy*. 25th edition. McGraw-Hill; 2003; 15-299
117. Karna G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit 3: Tedavi. *Çocuk Sağlığı ve Hast. Dergisi* 2003;46:217-223.

118. İnce E. Bakteri menenjitinin ve komplikasyonlarının patogenezi. ANKEM Dergi 2008;22:152-165.
119. Quagliarella V, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology and progress. N. Engl J Med 1992;327:864-872.
120. Leib S, Tauber M. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial infections. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM (eds). Infection of the Central nervous system. 3rd ed. LWW Philadelphia, 2004; 331-346.
121. Noback C, Strominger NL, Demarest RJ, Ruggiero DA. The Human Nervous System. Humana Pres, 2005; 93.
122. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit 2: Klinik Bulgular ve Tanı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:128-138.
123. World Health Organization. Global invasive bacterial vaccine preventable diseases (ID VPD) information and surveillance bulletin. 2011;3.
124. Muller ML, Steele RW. Pediatric Bacterial Meningitis Clinical Presentation. 2011.
125. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. Clin. Infect. Dis 2002;35:46–52.
126. Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am 1999;13:579-594.
127. Doherty S. Fatal pneumococcal Waterhouse-Friderichsen syndrome. Emerg Med (Fremantle) 2001;13:237-239.
128. Prober CG. Central nervous system infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 16th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2000;751-760.
129. Marton KI, Gean AD. The spinal tap: a new look at an old test. Ann Intern Med.1986;104:840-848
130. Finlay FO, Witherow H, Rudd PT. Latex agglutination testing in bacterial meningitis. Arch Dis Child.1995;73:160-161.
131. Hacımustafaoğlu M. Bakteriyel Menenjitlerde Tanı ve Tanıda Sorunlar. ANKEM Dergi, 2008;22:166-170.

132. Negrini B, Kelleher KJ, Wald AR. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000;105:316-319
133. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, Martinot A, Prat C, Galetto-Lacour A et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162:1157-1163.
134. Sormunen P, Kallio MJ, Kilpi T, Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr.* 1999;134:725-729.
135. Haslam RHA. Neurologic evaluation. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson textbook of pediatrics*, 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2007; 2433-2443
136. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. Menenjit etyopatogenezi, klinik bulgular ve tanı 2003;46:57-138.
137. Wallach J. Tanıda Laboratuvar Testleri. Yedinci baskı. 2003; 263-287.
138. Santos LC, Simões J, Severo M, Vazquez J, Lecour H. Bacterial meningitis in an urban area: etiologic study and prognostic factors. *Infection.* 2007;35: 406-413.
139. Kandil M, Khalil G, El-Attar E, Shehata G, Hassan S. Accuracy of heparin binding protein: as a new marker in prediction of acute bacterial meningitis: *Brazilian Journal of Microbiology.* 2018;49:213-219.
140. Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM. Approach to the patient with Central Nervous System Infection. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM (eds). *Infection of the Central nervous system.* 2004;3:1-30.
141. Zaidi AKM, Goldmann DA. Diagnostic Microbiology. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson textbook of pediatrics*, 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2007; 1053-1057.
142. Roos KL, Scheld WM. The management of fulminant meningitis in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1988;4:375-392.
143. Hayden RT, Frenkel LD. More laboratory testing: greater cost but not necessarily better. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:290-292.

144. Tarafdar K, Rao S, Recco RA, Zaman MM. Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture-negative meningitis. *Clin Infect Dis.*2001;33:406-408.
145. Arend SM, Lavrijsen AP, Kuijken I, van der Plas RN, Kuijper EJ. Prospective controlled study of the diagnostic value of skin biopsy in patients with presumed meningococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:643-649
146. Levy C, Taha MK, Weill Olivier C et al. Groupe des pédiatres et microbiologistes de l'Observatoire National des Méningites. Characteristics of meningococcal meningitis in children in France. *Arch Pediatr.*2008; 15:105-110.
147. Saravolatz LD, Manzor O, VanderVelde N, Pawlak J, Belian B. Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2003;36:40-45.
148. Günaydın M. Bakteriyel menenjitlilerin laboratuvar tanısı. *Ankem Dergisi* 8. 1994;8:291-294.
149. Cheesbrough M. Examination of Cerebrospinal Fluid. In: *Laboratory Practise in Tropical Countries Part 2.* 2nd edition. Cambridge University Press. 2006;116-124.
150. Saberi A, Roudbary SA, Ghayeghran A, Kazemi S, Hosseininezhad M. Diagnosis of Meningitis Caused by Pathogenic Microorganisms Using Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review: Basic and clinical nueroscience 2018;9:73–86.
151. Meningococcal disease in Greece, 2004–2014: Clinical Image – Epidemiological data – Molecular Epidemiology – Treatment and Prevention, HCDCP.
152. Tan TQ, Schutze GE, Mason EOJ, Kaplan SL. Antibiotic therapy and acute outcome of meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* considered intermediately susceptible to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38: 918-923.
153. Paris MM, Hickey SM, Uscher MI, Shelton S, Olsen K.D, McCracken GH Jr. (1994) Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin-

- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994;38: 1320-1324.
- 154.** Smith AL, Weber, A. Pharmacology of chloramphenicol. *Pediatr Clin North Am.*1983;30: 209-236.
 - 155.** Saez-Llorens X, O'Ryan M. Cefepime in the empiric treatment of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:356-361.
 - 156.** Odio CM, Puig JR, Feris JM, Khan WN, Rodriguez WJ, McCracken GH Jr. et al. Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. Meropenem Meningitis Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18: 581-590.
 - 157.** Yogev R, Damle B, Levy G, Nachman S. Pharmacokinetics and distribution of linezolid in cerebrospinal fluid in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29: 827-830.
 - 158.** Wald ER, Kaplan SL, Mason EO Jr, Sabo D, Ross L, Ardit M. et al. Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. Meningitis Study Group. *Pediatrics.* 1995;95: 21-28.
 - 159.** McIntyre P. Should dexamethasone be part of routine therapy of bacterial meningitis in industrialised countries? *Adv Exp Med Biol*, 2005;568:189-97.
 - 160.** Garcia CG, Jr, GHM. Acute Bacterial Meningitis beyond the Neonatal Period. S. S. Long, L. K. Pickering & C. G. Prober (Ed.). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* 2012.
 - 161.** Lukas M, Denis G, Michelle B, Michael P and Stephen LL. Combined effect of non-bacteriolytic antibiotic and inhibition of matrix metalloproteinases prevents brain injury and preserves learning, memory and hearing function in experimental paediatric pneumococcal meningitis: *Journal of Neuroinflammation* 2018; 15: 233.
 - 162.** Su F and Huh J. Neurointensive Care for Traumatic Brain Injury in Children. *Medscape.*2007
 - 163.** Overview of Adult Traumatic Brain Injuries. Orlando Regional Healthcare, Education and Development. 2004.

164. David W Crippen. Editor: John Geibel. Head Trauma. 2015. Medscape.
165. Feigin RD, Pearlman E. Bacterial Meningitis Beyond The Neonatal Period. In: Fergin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SD (eds). Textbook Pediatric Infection Diseases. 5 th ed. Saunders, Philadelphia; 2004;443-74.
166. Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, Feigin RD. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. N Engl J Med 1990;323:1651-1657.
167. Chavez-Bueno S, Mccracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. Pediatric Clinic North America 2005;52:356-70,795-810
168. Van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, Mai NT, Molyneux EM, Peltola H et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Neurol March 2010;9: 254–263.
169. Sönmez F. Çocuklarda Sodyum Dengesi Bozuklukları ve Tedavisi. Güncel Pediatri Dergisi, 2008;6: 152-158.
170. Dolar E. 1998-2003 yılları arasında çocuk enfeksiyon servisine yatırılan bakteriyel menenjitli çocuklarda prognozu etkileyen faktörler (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi; 2005.
171. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. Neurology. 2001;56: 1746–8.
172. Kırış T, Baykan B. Kafa içi basınç değışiklikleri. İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji, 2009.
173. Chang CJ, Chang WN, Huang LT, Chang YC, Huang SC, Hung PL et al. Cerebral infarction in perinatal and childhood bacterial meningitis. QJM 2003;96:755-762.
174. Snyder RD, Stovring J, Cushing AH, Davis LE, Hardy TL. Cerebral infarction in childhood bacterial meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981;44 :581-585.
175. Laird WP-Nelson JD, Huffiness FD. The frequency of pericardial effusions in bacterial meningitis. Pediatrics 1979;63:764-769.
176. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Arthritis in adults with community-acquired bacterial meningitis: a prospective cohort study. BMC Infect Dis. 2006;6:64

177. Segal S, Pollard AJ. Vaccines against bacterial meningitis. *British Medical Bulletin* 2004;72:65–81
178. Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clinical microbiology reviews* January 2006;19:142–164
179. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet*. 2001; 20;357:195-196.
180. World Health Organization. Detecting meningococcal meningitis epidemics in highly-endemic African countries. *Weekly Epidemiological Record*. 2000;75: 306–309.
181. Bilukha O, Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep*. 2005;54:1-21.
182. 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: 332–342.
183. Tsai CJ, Griffin MR, Nuorti JP, Grijalva CG. Changing epidemiology of pneumococcal meningitis after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *Clin Infect Dis*. 2008 1;46:1664-1672.
184. Peltola V. Pneumococcal meningitis still with us in the era of conjugate vaccines, *Acta Paediatrica*. 2010;99:1600-1601.
185. Arslan Oktar M. Kliniğimizde Son 6 Yıldır İzlenen Menenjit Olgularının Değerlendirilmesi (Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Tezi). İstanbul: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.
186. Gurley ES, Hossain MJ, Montgomery SP, Petersen LR, Sejvar JJ, Mayer LW et al. Etiologies of Bacterial Meningitis in Bangladesh: Results from a Hospital-Based Study. *Am. J. Trop. Med*. 2009; 81: 475–483.
187. Taşdelen Fışgın N, Tanyel E, Zıvaloğlu M, Tülek N. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları: Üçüncü Basamak Bir Üniversite Hastanesi Deneyimi. *Turkish Journal of Infection* 2007; 21: 169-174.
188. Wen-LiLin, HsinChi, Fu-YuanHuang, Daniel Tsung-Ning Huang,Nan-ChangChiu. Analysis of clinical outcomes in pediatric bacterial meningitis

- focusing on patients without cerebrospinal fluid pleocytosis: *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2016; 49: 723-728.
189. Vashishtha VM, Garg A, John TJ. Etiology of Acute Bacterial Meningitis in Hospitalized Children in Western Uttar Pradesh. *Indian Pediatrics* 2011; 48: 985-986.
 190. Abuhandan M, Çalık M, Oymak Y, Almaz V, Kaya C, Eren E et al. Çocuklarda menenjit: 92 olgunun değerlendirilmesi. *Dicle Medical Journal*. 2013;40:15-20.
 191. Papavasileiou K, Papavasileiou E, Tzanakaki G, Voyatzi A, Kremastinou J. Acute Bacterial Meningitis Cases Diagnosed by Culture and PCR in a Children's Hospital Throughout a 9-Year Period (2000–2008) in Athens, Greece: *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2011; 15: 109–113.
 192. Işıkkay S, Yılmaz K. Acute bacterial meningitidis in childhood: analysis of 20 cases. *Gaziantep Medical Journal*. 2013;19:93-98.
 193. Taşkesen M, Taş MA. Çocuklarda Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları. *Dicle Tıp Dergisi* 2007; 34:123-126.
 194. Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 913–922.
 195. Onal H, Onal Z, Ozdil M, Alhaj S. A new parameter in the differential diagnosis of bacterial and viral meningitis. *Neurosciences* 2008; 13(1): 91-92.
 196. Rossoni AMO, Costa LMD, Berto DB, Farah SS, Gelain M, Brandileone MCC et al. Acute bacterial meningitis caused by streptococcus pneumoniae resistant to the antimicrobial agents and their serotypes. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66: 509-515.
 197. Harald GDC, Lieve E, Johan H, and Luc JMM. Differential diagnosis between viral and bacterial meningitis in children. *European Journal of Emergency Medicine*. 2007;14: 343-347
 198. Kushne J, Feldmann G. Control of the acute phase response demonstration of C reactive protein synthesis and secretion by hepatocytes during acute

- inflammation in the rabbit. *Journal Experimental Medicine*. 1978; 148:466-477.
- 199.** Kevin JT. Anticachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteriemia. *Nature* 1987;330:662-664.
 - 200.** Leist TP, Frei K, Kam-Hansen S, Zinkernagel RM, Fontana A. Tumor necrosis factor- α in cerebrospinal fluid during bacterial, but not viral meningitis; evaluation in murine model infections and patients. *J Exp Med* 1988;167: 1743-1748.
 - 201.** Michalek SM, Moore RN, Mc Ghere JR, Rosenstreich DL, Mergenhagen SE. The primary role of lymphoreticular cells in the mediation of host responses to bacterial endotoxin. *J Infect Dis* 1980; 141:55-63.
 - 202.** Yılmaz A, Arıba E. Menenjitlerin tanı ve izleminde serum C-reaktif protein. *Genel Tıp Dergisi* 2001; 11:99-103.
 - 203.** Nazifi S, Rezakhani A, Badran M. Evaluation of hematological, serum biochemical and cerebrospinal fluid parameters in experimental bacterial meningitis in the calf. *Zentralbl Veterinarmed A*.1997; 44:55-63
 - 204.** Kalita J, Misra UK, Ranjan P. Tuberculous meningitis with pulmonary miliary tuberculosis: a clinicoradiological study. *Neurol India*. 2004;52:194-196.
 - 205.** Camara-Lemarroy CR, Delgado-Garcia G, De la Cruz-Gonzalez JG, Villareal-Velazquez HJ, Gongora-Rivera F. Mean platelet volume in the differential diagnosis of tuberculous and bacterial meningitis. *The Journal of infection in developing countries*. 2017; 28;11:166-172.
 - 206.** Y Nakao, T Tanigawa, F Kano, H Tanaka, N Katahira, T Ogawa et al. Diagnostic role of mean platelet volume in tonsillitis with and without peritonsillar abscess. *The journal of laryngology& Otology*. 2018;132: 615–618.
 - 207.** Elrazi AA, Tajeldin MA, Ishag A. Platelet distribution width, mean platelet volume and haematological parameters in patients with uncomplicated *plasmodium falciparum* and *P. vivax* malaria [version 1; referees: 1 approved, 2 approved with reservations]. *PMC*. 2017; 6, 865.

- 208.** Guclu M, Faruq AA. Association of Severity of *Helicobacter pylori* Infection with Peripheral Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume. Euroasian Journal of Hepatogastroenteroloji. 2017; 7, 11–16.
- 209.** Mentis AF, Kyprianou MA, Xirogianni A, Kesanopoulos K, Tzanakaki G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in the differential diagnosis of acute bacterial meningitis. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2016; 35, 397-403
- 210.** Olt S, Ergenç H, Açıkgöz SB. Predictive Contribution of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Diagnosis of Brucellosis. BioMed Research International 2015;2015:4 pages
- 211.** Yücesoy O, Küçük M, Atış ŞE, Topaçoğlu H. Akut Apandisit olgularında nötrofil/lenfosit oranının tanıda ve hastalığın şiddetini belirlemedeki prediktif değeri ve bu olgularda görüntüleme yöntemlerinin tanısal değeri 2017