

T.C
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Nedim SAMANCI

HASTANEMİZDE ÇOCUK YOĞUN BAKIM
ÜNİTESİNDE MENENJİT TANISI İLE YATAN VE
LOMBER PONSİYON YAPILAN HASTALARIN
BİYOKİMYASAL VE MİKROBİYOLOJİK
ANALİZLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Melis ÖZTÜRK AYKAÇ

TEKİRDAĞ – 2022

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen sayın tez sorumlu hocam Prof. Dr. Nedim SAMANCI başta olmak üzere Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hayatımın her anında sevgileri ve destekleri ile güç veren canım anneme ve babama, sabrı, anlayışı ve desteğiyle her daim yanımda olan sevgili eşim Dr. Hüseyin AYKAÇ'a ve son olarak hayatımın en güzel armağanı canım kızım, günüm, güneşim Güneş AYKAÇ'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
MENENJİTİN TANIMI	3
MENENJİTLERİN SINIFLANDIRILMASI.....	4
AKUT BAKTERİYEL MENENJİTLER	4
ASEPTİK MENENJİTLER	17
GEREÇ VE YÖNTEM	20
İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	21
BULGULAR	22
TARTIŞMA.....	38
SONUÇLAR.....	43
ÖZET.....	45
SUMMARY.....	47
KAYNAKLAR.....	49
EKLER.....	54

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Yaşa göre bakteriyel menenjit etkenleri	5
Tablo 2: Hasta ile ilgili risk faktörlerine göre etkenler.....	6
Tablo 3: Kontrendike durumları elimine etmek adına uygulanacak prosedürler	10
Tablo 4: Normal ve menenjitli olgularda BOS bulguları	12
Tablo 5: Yaşa ve etkene göre ampirik antimikrobiyal tedavi seçimi.....	14
Tablo 6: Hastalara ilişkin bulguların dağılımı.....	22
Tablo 7: Hastaların başvuru şikayetlerine ve muayene bulgularına ilişkin bulguların dağılımı.....	25
Tablo 8 : Hastaların şikayetlerine ve muayene bulgularına göre yaşları karşılaştırılması.....	27
Tablo 9: İki yaş altı hasta grubu ile bazı özellikler arasındaki ilişkilerin incelenmesi.....	28
Tablo 10: Hastalara ilişkin BOS bulgularının ve başlanan tedavinin dağılımı.....	29
Tablo 11: Başvuru şikayetinde ateş varlığının durumuna göre biyokimyasal bulguların karşılaştırılması	30
Tablo 12: Başvuru şikayetinde baş ve/veya boyun ağrısı varlığının durumuna göre biyokimyasal bulguların karşılaştırılması.....	31
Tablo 13: Başvuru şikayetinde bulantı kusma durumuna göre biyokimyasal bulguların karşılaştırılması.....	32
Tablo 14: Başvuru şikayetinde uykuya meyil durumuna göre biyokimyasal bulguların karşılaştırılması.....	33
Tablo 15: Başvuruda nöbet olması durumuna göre biyokimyasal bulguların karşılaştırılması	34
Tablo 16: İlk yapılan muayenede hastalarda Meningela irritasyon bulgularının durumuna göre biyokimyasal bulguların karşılaştırılması.....	35
Tablo 17: Beyin omurilik sıvısı protein düzeyi ile nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişkilerin incelenmesi.....	35
Tablo 18: Hastalara ilişkin biyokimyasal ve mikroskobik tetkik sonuçlarının dağılımı.....	36
Tablo 19: Bazı biyokimyasal bulgular arasındaki ilişkilerin incelenmesi.....	37
Tablo 20: Bazı kan ve beyin omurilik biyokimyasal bulguları arasındaki ilişkilerin incelenmesi.....	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hastaların yaş dağılımı	23
Şekil 2: Hastaların cinsiyet dağılımı.....	24
Şekil 3: Hastaların başvuru şikayetlerine ve muayene bulgularına ilişkin bulguların dağılımı.....	26



SİMGE VE KISALTMALAR

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CFU: Colony Forming Unit

CRP:C-Reaktif Protein

ESR: Eritrosit Sedimantasyon Hızı

Hib: Haemophilus tip b

HSV: Herpes Simpleks Virus

LP: Lomber Ponksiyon

MİB: Meningeal İrritasyon Bulguları

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

PCR: Polimerik Zincir Reaksiyonu

PMNL: Polimorfonüveli lökosit

VP: Ventriküloperitoneal

GİRİŞ VE AMAÇ

Menenjit; beyin zarlarının ve subarakanoid boşlukta yer alan beyin omurilik sıvısının enflamasyonunu tanımlayan bir merkezi sinir sistemi enfeksiyon hastalığıdır. Antimikrobiyal ve destek tedavi yöntemlerinde elde edilen gelişmeye karşın ciddi mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (1).

Menenjitler bakteri, virüs ve diğer enfeksiyon ajanları (tüberküloz basili, mantarlar protozoalar) ile olabilir. Bakteriyel olmayan menenjitler aseptik menenjit adını alır. Altta yatan sebep klinik bulgular, beyin omurilik sıvısının morfolojik, kimyasal ve mikrobiyolojik incelenmesi ile ortaya konabilir (2).

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında klinik seyir çoğu zaman hızlı seyirlidir. Hastalığa tanı koyma ve etkin tedavi geciktiği takdirde mortalite ve morbidite yüksektir. Bu sebeple menenjit erken tanının oldukça önemli olduğu enfeksiyon hastalıklarından biridir. Özellikle küçük çocuklarda hastalık klasik semptom ve bulgular netleşmeden ortaya çıkabilir ve hastalar çok farklı yakınmalarla başvurabilir. Bu nedenle menenjitten şüphelenme eşiği düşük tutulmalıdır (1).

Klinik olarak menenjitten şüphelenilen hastalarda hızlı tanıya yönelik kanda hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin bakılması, intrakraniyal görüntüleme ve ardından etkene yönelik inceleme amacıyla eğer kontrendikasyon yoksa lomber ponksiyon ile elde edilen beyin omurilik sıvısında biyokimyasal ve mikrobiyolojik incelemelerin yapılması ve değerlendirilmesi gerekmektedir.

Menenjit tedavisindeki esas amaç mümkün olan en kısa sürede tanı koyup tedavinin başlatılarak gelişebilecek komplikasyonların engellenmesi ya da en aza indirilmesidir. Bu

nedenle erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir. Beyin omurilik sıvısının kültürü sonuçlanana kadar ampirik antimikrobiyal tedaviye ve gereğinde destek tedaviye zaman kaybetmeden başlanılmalıdır.

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında klinik seyir çoğu zaman hızlı seyirlidir. Hastalığa tanı koyma ve etkin tedavi geciktiği takdirde mortalite ve morbidite yüksektir. Bu sebeple menenjit erken tanının oldukça önemli olduğu enfeksiyon hastalıklarından biridir.

Bu araştırma hastanemiz çocuk yoğun bakım ünitesinde klinik bulgular, kan tetkikleri ve beyin omurilik sıvısındaki kimyasal ve mikrobiyolojik tetkiklerin değerlendirilmesi ile menenjit tanısı alan hastaların demografik özelliklerinin, başvuru şikayetleri, muayene bulguları ve tetkik sonuçlarının irdelenmesi, bu sonuçlardan elde edilen biyokimyasal ve mikrobiyolojik parametrelerin birbiri ile uyumu ve tüm bu sonuçların tanıya katkısının araştırılması amacıyla yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

MENENJİTİN TANIMI

Menenjit; Beyin ve medulla spinalisi saran beyin zarlarının ve subaraknoid boşlukta yer alan beyin omurilik sıvısının inflamasyonudur. Etiyolojiden bakteriler, virüsler ve diğer ajanlar (tüberküloz basili, mantarlar, spiroketler, protozoalar vb.) sorumludur ve bakteriyel olmayan menenjitler aseptik menenjit adını alır.

MENENJİTİN TARİHÇESİ

İlk olarak Thomas Willis (1621 – 1675) devamlı ateş ile meninks iltihabı olan hastaları ve 1661 yılının başlarında da menenjit salgınını tanımlamasını yapmıştır. Robert Whytt (1714 – 1766) tüberküloz menenjitini ve evrelerinin klasik bir tanımlamasını yapmış ve bu tanımlama daha sonra John Cheyne tarafından genişletilmiştir (1777 – 1836). Gaspard Vieusseux (1746 – 1814) ve Andre Matthey (1778 – 1842) Cenevre’de ve Massachusetts’te Elisa North (1771 – 1841) bir epidemi sırasında meningokok menenjitini tanımlamışlardır. Henrich Quincke (1842 – 1922) ise beyin omurilik sıvısının erken incelemesini sağlamak adına yeni bir lomber ponksiyon tekniğini kullanmıştır. William Mestrezat (1883 – 1929) ve H. Houston Merritt (1902 – 1979) ise daha sonra menenjitte çok sayıda beyin omurilik sıvısı profili derlemiştirler. 19.yy sonlarında da menenjite neden olan mikroorganizmalar *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae*’yı tanımlamışlardır. Vladimir Kernig ve Josef Brudzinski, 1882 ve 1909 yılında kendi isimlerini taşıyan menenjit bulgularını tanımlamışlar. Almanya’da Georg Joachmann (1874-1915) ve Amerika’da Simon Flexner (1863 – 1946) tarafından meningokok menenjiti

tedavisinde serum tedavisinin tanıtılması ile menenjitin başarılı bir şekilde tedavisini başlatmışlar. Antibiyotik tedavisi ise 20.yy'da Francois Schwentker (1904 – 1954) tarafından sülfonamidler ve Chester Keefer (1897 – 1972) tarafından da penisilinlerin kullanılmasıyla başlanmış. Menenjite karşı aşılama ise 20.yy başlarında ortaya çıkmış ve halen modern tıbbın dayanakları olan *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae*' ye karşı aşılarda geliştirilmesine kadar ilerlemiştir (3).

MENENJİTLERİN SINIFLANDIRILMASI

Menenjitler etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde 3 gruba ayrılır.

- 1) Akut Bakteriyel Menenjitler
 - 2) Viral Meningoensefalitler
 - 3) Diğer ajanlarla olan menenjitler (tüberküloz basili, mantarlar, spiroketler, protozoalar vb.)
- Virüsler ve diğer ajanlar ile gelişen menenjitler aseptik menenjit adını alır.

AKUT BAKTERİYEL MENENJİTLER

Leptomeningitlerin (araknoid mater ve pia mater) ve beyin omurilik sıvısının bakteriyel nedenli enflamasyonu ile karakterize, acil tanı ve ivedilikle tedavi gerektiren bir enfeksiyon hastalığıdır. En yüksek risk altındaki grup 6-12 ay aralığındaki süt çocuklarıdır. Bildirilen olguların %90'ını da 1 ay 5 yaş arasındaki çocuklar oluşturmaktadır (2).

a) Etiyoloji:

Akut bakteriyel menenjite neden olan patojenlerin sıklığı yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Bir ayın altındaki bebeklerde en çok grup B streptokoklar, *Escherichia coli* ve *Listeria monocytogenes*'e bağlı olarak gelişmektedir. Yenidoğan döneminden sonra ise bakteriyel menenjitin en sık üç etkeni *Haemophilus influenzae tip b (Hib)*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Neisseria meningitidis*'tir (2). Konjuge pnömokok aşısının rutin uygulanmadığı dönemde Türkiye'de çocukluk çağı akut bakteriyel menenjitin etkenlerinin %56,5' i *N.meningitidis* (%42,7 si w-135), %22,5' i *S.pnömoniae* ve %20,5' i *H.influenza tip b* olarak bildirilmiştir (4). 2015-2018 yılları arasında yapılan çok merkezli bir çalışmada; Türkiye Ulusal Bağışıklama Programında Konjuge Hib ve Konjuge pnömokok aşılarının uygulanması ile bakteriyel menenjit etiyolojisinin değiştiği ve bakteriyel menenjitli

olgularda %71 *N. meningitidis* (en sık görülen serogrup Men-B), %26.4 *S.pnömoniae* ve %2.4 *H.influenza tip b* sorumlu etken olduğu gösterilmiştir (5). Yaşa göre bakteriyel menenjit etkenlerinin görülme sıklığı da değişkenlik göstermektedir (Tablo 1) (6).

Tablo1.Yaşa göre bakteriyel menenjit etkenleri (6);	
Hasta yaşı	Etken mikroorganizma ve görülme sıklığı
≥ 1 ay - < 3 ay	Grup B Streptokoklar (%39) Gram negatif basiller (%32) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (%14) <i>Neisseria meningitidis</i> (%12)
≥ 3 ay - < 3 yaş	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (%45) <i>Neisseria meningitidis</i> (%34) Grup B Streptokoklar (%11) Gram negatif basiller (%9)
≥ 3 yaş - < 10 yaş	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (%47) <i>Neisseria meningitidis</i> (%32)
≥ 10 yaş - < 19 yaş	<i>Neisseria meningitidis</i> (%55)

Menenjitin gelişebilmesi için etken mikroorganizmaların normalde steril bir alan olan subaraknoid boşluğa ulaşması gereklidir. Bu sıklıkla başka bir enfeksiyon bölgesinden kan yoluyla patojenin bu alana taşınması ile olur. Bir diğer mekanizma ise komşuluk yoluyla yayılımdır. Paranasal sinüsler, orta kulak, kafa tası ve vertebra osteomyeliti ya da vertebraların doğumsal anomalilerine bağlı enfeksiyonların yayılımı ile olabilir. Hidrosefalili hastalarda BOS drenajını sağlamak için takılan şant da menenjite eğilimi artırır. İmmun sistemin doğumsal ya da sonradan edinilen bozuklukları da bakteriyel enfeksiyonlara dolayısıyla menenjite eğilimi artırır. Bazı tıbbi durumlarda örneğin koklear implant takılan hastalarda menenjite yatkınlık daha fazladır ve belirli patojenler daha sık

saptanmaktadır (2). Tablo 2’de hasta ile ilgili risk faktörlerine göre etken dağılımı gösterilmektedir (7,8).

Risk Oluşturan Durum	Olası Etken
Kafa tabanı kırığı BOS kaçağı Orak hücreli anemi Nefrotik sendrom Diyabetes mellitus Otit, sinüzit	<i>S. pneumonia</i>
Kompleman eksiklikleri Aspleni Kalabalık yaşam ortamları Salgınlar	<i>N. meningitidis</i>
Aspleni HIV enfeksiyonu Orak hücreli anemi Sinüzit, otit	<i>H. influenzae tip b</i>
İmmun yetmezlik , HIV Yenidoğan Diyabetes mellitus Kronik karaciğer hastalığı Malignensi	<i>L. monocytogenes</i>

b) Patogenez:

Menenjitin gelişmesi için patojen mikroorganizmaların normal şartlar altında steril olan subaraknoid boşluğa kadar ulaşması gereklidir. Bakterilerin bu alana ulaşması sıklıkla hematogen yol ile olur. Çoğu zaman da viral üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında nazofarenkste kolonize olan bakterilerin dolaşıma geçmeleri ve kan yolu ile yayılımları ile olur. En sık görülen bakteriyel menenjit etkenleri olan *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *N. meningitidis* sağlıklı bir insanın nazofarenksinde herhangi bir şikayete neden olmaksızın uzun süre kolonize olabilirler. Bu kolonizasyonu olan bireyde herhangi bir sebeple mukozanın hasarlanması, bu ajanların kan dolaşımına geçişleri ile sonuçlanabilir. Klasik menenjit etkenleri olan bu üç mikroorganizma da kapsüllüdür ve kapsül yapıları sayesinde de damar içinde de klasik kompleman sisteminin etkisinden ve fagositer hücreler tarafından fagosite edilmekten korunurlar ve dolaşımında canlı kalırlar. Bu sebeple her üç patojene karşı vücut sadece alternatif kompleman sistemiyle cevap verebilir. Ancak *N. meningitidis* kapsuler yapısındaki siyalik asit, faktör H'nin C3b'ye bağlanmasına neden olarak alternatif kompleman sisteminin aktivasyonu için gereken faktör B ile C3b bağlanmasını engeller ve bu sayede *N. meningitidis* alternatif kompleman sisteminin etkisinden de korunmuş olur (1,9,10). *S. pnömonia* da kapsüler yapısının özelliği sebebiyle kapsül üzerindeki faktör B ile C3b etkili şekilde bağlanamaz ve C5-C9 aktivasyonu gerçekleşmez. *H. influenzae* tip b ise piroripozil fosfat kapsülüne C3 bağlanamadığı için alternatif kompleman sistemi aktive olamaz (9,11,12). Bu yollarla her üç bakterinin de damar içinde canlı kalmaları sağlanır. Diğer bir aşama ise bakterilerin kan beyin bariyerini geçip BOS 'a ulaşma sürecidir. Koroid pleksus çok yoğun kan akımı pencereci epitel yapısı ve bakteriler için reseptör görevi gören yapısı sebebi ile kan beyin engelini en az olduğu ve geçişe en uygun olduğu bölgedir. Patojen mikroorganizmalar BOS'a geçtikten sonra subaraknoid alanda kan hücreleri, kompleman komponentleri ve immunglobulinler olmadığı için menenjit kaçınılmazdır. Bu alanda çoğalan mikroorganizmalar lökositlerin artışına ve enflamatuvar yanıtı neden olurlar. Bu enflamatuvar yanıt ile kan beyin bariyerinin geçirgenliği artar ve serum proteinleri, makromoleküller nöronal hasara neden olan moleküllerin merkezi sinir sistemine ulaşması ve sonuç olarak kafa içi basınç artışı, beyin kan akımında azalma ve nöronal zedelenme ile gelişen hipoksemi anaerobik metabolizma ile glikoz kullanımının artmasına ve laktat konsantrasyonunun artmasına neden olur (1,9).

c) Klinik Bulgular:

Enfeksiyon hastalıkları acillerinden, mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan menenjitin tanısında lomber ponksiyon ile elde edilen BOS örneğinin değerlendirilmesi standart yöntemdir. Ancak bu işlemin hangi hastalarda gerekli olduğuna anamnez, fizik muayene ve klinik bulgular ile karar verilmesi gereklidir. Menenjit semptomları ateş, baş ağrısı, boyun ağrısı, hafif uykuya meyilden komaya kadar giden bilinç bozukluğu, huzursuzluk, bulantı, kusma ve fotofobi olarak sayılabilir. Ateş, baş ağrısı ve kusması olan çocukta fizik muayenede de ense sertliğinin saptanması ile menenjitten yüksek oranda şüphelenilmeli ve hızlıca tanıya yönelik lomber ponksiyon planlanmalı ve tedavi planı oluşturulmalıdır.

Ense sertliği, Kernig ve Brudzunski işaretleri 20. yy'ın başlarından kalma ancak halen pediatri pratiğinde rutin olarak kullanılan klasik meningeal irritasyon belirtileridir (13).

Ense sertliği; hastanın boynu pasif olarak fleksiyona getirildiğinde hissedilen dirençtir. Subaraknoid boşlukta kanama veya pürülan eksudanın sebep olduğu irritasyona bağlı olarak ortaya çıkan menenjit de dahil olmak üzere başka klinik durumlarda da ortaya çıkabilen bir bulgudur. Menenjit dışında bu bulgunun görülmesi meningismus olarak adlandırılır. Meningismusta meninks irritasyonu olmasına rağmen BOS incelemesi tamamen normaldir. Ense sertliği bulgusunun görülebildiği klinik durumlar; menenjit, üst lob pnömonisi, servikal lenfadenit, retrofarengeal abse, tiroidit, sellülit, epiglottit, juguler tromboflebit, servikal travma, tortikollis, demiyelinizan ensefalomyelit olarak sayılabilir (1,2,13). Kernig işareti; hasta sırtüstü yatarken bacak kalçadan 90° fleksiyonda iken dizin pasif ekstansiyonunda ağrı olmasıdır. Brudzinski işareti; hasta sırtüstü yatarken boyun pasif olarak fleksiyona getirildiğinde kalça ve dizde refleks fleksiyon olmasıdır (13).

Ancak ense sertliği ve meningeal irritasyon bulguları hastaların yalnızca yarısında saptanır. En sık saptanan bulgu ateştir ve bakteriyel menenjitli olguların %94-96'sında görülür. Sonrasında ise en sık karşılaşılan semptom kusmadır. Hastaların %80'inden fazlasında saptanır. Kusma daha çok 1 yaş sonrası çocuklarda sık görülen bir şikayettir. Üç yaşından büyüklerde fişkirir tarzda ani başlayan kusma ateş ve bilinç değişikliği olduğunda ön planda menenjit düşünülmelidir. 4 yaşından büyük çocuklarda da ateş ile birlikte baş ağrısı ön plandadır. Gövde ve ekstremitelerde purpurik veya peteşiyel döküntüler genellikle meningokok menenjitini düşündürse de *H. influenzae* veya *S. pneumoniae*'ye bağlı menenjit olgularının %25'inde de görülür. Akut bakteriyel menenjitlerin %30-40'ında genellikle ilk 3 günde konvulziyon görülür ve *S. pneumoniae* ve *H. influenzae*'ye bağlı menenjitlerde

meningokok menenjitine göre daha siktir. *H. influenza*'nın etken olduğu menenjitlerin yarısında da uygunsuz antidiüretik hormon salınımı ve hiponatremi görülür. Bu nedenle menenjit hastalarında serum elektrolit değerleri de mutlaka değerlendirilmelidir (1).

d) Tanı:

Tanı koymak adına BOS örneğinin incelenmesi mutlak önem taşımaktadır. Bu amaçla menenjitten şüphelenilen her hastada herhangi bir kontrendikasyon ve özel bir durum yok ise lomber ponksiyon (LP) mutlaka yapılmalıdır. Kontrendike durumlar kafa içi basıncında artışa neden olan kitle etkisi yaratan lezyonlar, antikoagulan ilaç kullanımı, koagulopati yaratan durumlar, konjenital vertebra anomalileri, LP bölgesinde cilt enfeksiyonu varlığı olarak sayılabilir. Lomber ponksiyon için kontrendike olan durumlar ve bu durumları elimine edebilmek adına yapılacak uygulamalar Tablo 3'teki gibidir (14).

Tablo 3.Kontrendike durumları elimine etmek adına uygulanacak prosedürler (14):

LP için kontrendike olan durum:	Eliminasyon için uygulanacak prosedür	Yapılacaklar:
1. Kitle etkisi ile yer kaplayan lezyon, artan BOS basıncına bağlı kafa içi basıncının artması 2. Posterior fossada kitle 3. Arnold Chiari malformasyonu	Nörolojik muayene, fundus muayenesi	Anormal nörolojik muayene, papilödem, hastanın; bilincinde azalma, immun suprese olması, daha önceden santral sinir sistemiyle ilgili hastalığının olması ve hastada konvulziyon olması durumunda kraniyal görüntülemeler ; beyin BT* ve beyin MRG** çekilmelidir.
4. Antikoagulan ilaç kullanımı 5. Koagulopati 6. Düzeltilmemiş Kanama diyatezi	İşlem öncesi hastanın kullandığı ilaçlar sorgulanmalı Kan analizinde platelet sayısı $>40 \times 10^9/L$ INR *** <1.5	Antikoagülanlar geçici olarak kesilebilir mi? Düzeltilmek mümkün mü?
7. Konjenital vertebra anomalisi	İnspeksiyonla değerlendirilmeli, tethered kord şüphesi varsa görüntüleme yapılmalı	Floroskopi, tomografi ve ultrasonografi eşliğinde LP
8. LP yapılacak alanda cilt enfeksiyonu	İnspeksiyon	Cilt enfeksiyonu tedavi edilmeli

*BT: Bilgisayarlı tomografi **MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme. ***INR: International Normalized Ratio

Beyin omurilik sıvısının analizi:

- Renk; BOS normalde kristal berraklığındadır. Ancak mm^3 'te 200'den fazla lökosit veya 400'den fazla eritrosit olması BOS' un bulanık görünmesine neden olur (15).
- Hücre Sayısı; normal BOS yetişkinlerde mm^3 'te en fazla 5 ve yenidoğanlarda mm^3 'te en fazla 20 lökosit içerebilir. Bakteriyel menenjitli hastaların %87 sinde lökosit sayısı mm^3 'te 1000'den fazla iken %99'unda mm^3 'te 100'den fazladır. Viral menenjitli hastaların çoğunda ise mm^3 'teki lökosit sayısı 100'den azdır (15).
- Mikroskopik inceleme; tedavi edilmemiş bakteriyel menenjitli hastaların %60-80'inde ve kısmen tedavi edilmiş olan vakaların ise %40-60'ında gram boyamada bakteri görülür (15,16). Etken mikroorganizmaya göre duyarlılık pnömokok veya stafilokok menenjitinde %90 iken, Listeria menenjitinde bu oran %50'den azdır. Gram boyamanın duyarlılığını, laboratuvar tekniği, laboratuvar personelinin deneyimi, mm^3 başına düşen bakteri sayısı gibi birçok faktör etkileyebilir. Gram boyamada mm^3 'te 1000 Colony Forming Unit (CFU)'dan daha az bakteride %25 pozitiflik saptanırken, mm^3 'te 100000 CFU 'da bu oran %75'lere çıkmaktadır (15).
- Protein düzeyi; BOS protein düzeyi merkezi sinir sistemi patolojileri için en sensitif göstergelerden biridir. Yüksek BOS proteini enfeksiyonlarda, intrakraniyal kanamalarda, multiple sklerozda, Gullian Bare Sendromu'nda, malignitelerde, bazı endokrin anormalliklerde, belirli ilaç kullanımlarında ve çeşitli inflamatuvar durumlarda görülür. Yenidoğanlarda normal BOS proteini düzeyi 150 mg/dl'dir. 6 ay ile 1 yaş aralığında bu düzey yetişkinler için de olduğu gibi 18-58 mg/dl olur (15,17).
- Glikoz düzeyi; BOS glikozu için gerçek bir aralık verilemez. Genel bir kural BOS glikozu serum glikozunun yaklaşık 2/3'üdür. Ancak normal glikoz seviyesi enfeksiyonu dışlamaz. Çünkü bakteriyel menenjitli hastaların %50'sinde BOS glikozu normal seviyelerdedir. Artmış serum glikoz düzeyi olan hastalarda bu oran azalır (15).
Normal ve menenjitli olgularda BOS bulguları Tablo 4'teki gibidir (7,18).
- Kültür; bakteriyel menenjit tanısı için altın standart kültürde üremenin gösterilmesidir. Ancak LP öncesinde, özellikle de parenteral yolla antibiyotik tedavisi almış hastalarda kültür duyarlılığı azalabilir (15,19).
- Latex aglütinasyon; BOS' ta bakteriyel antijenlerin hızlı saptanmasına olanak sağlar Hemofilus influenza için duyarlılık %60-100'dür. Diğer bakteriler için ise duyarlılığı düşüktür. Ancak kısmi tedavi almış menenjit vakalarında kullanılabilir. Yanlış pozitiflikler gereksiz tedaviye yol açtığından rutin kullanılmamaktadır. Bazı uzmanlar kültür negatif

ancak yüksek bakteriyel menenjit şüphesi olan vakalarda kullanılmasını önermektedir (15,19).

Tablo 4. Normal ve menenjitli olgularda BOS bulguları (7,18).				
Durum	Basınç (mmH₂O)	Lökosit (mm³)	Protein (mg/dl)	Glukoz (mg/dl)
Normal	50-80	<5 ≥%75 lenfosit	20-45	>50 veya kan şekerinin >%75
Akut bakteriyel menenjit	Genellikle yüksek 100-300	100-10.000 Genellikle 300-2000 PMNL hakim	Genellikle 100-500	Azalmış <40 veya Kan şekerinin <%50
Kısmi tedavi edilmiş bakteriyel menenjit	Normal veya yüksek	5-10.000 PMNL hakim ama uzun süreli tedavi gördüyse mononukleer hakimiyet	Genellikle 100-500	Normal veya düşük
Viral menenjit veya meningoensefalit	Normal veya hafif yüksek 80-150	Nadiren >1000 hücre Mononukleer hücre hakim	Genellikle 50-200	Genellikle normal bazı vakalarda <40 (özellikle kabakulak)
Tüberküloz menenjit	Genellikle yüksek	10-500 Erken dönemde PMNL, ilerleyen dönemde lenfosit hakim	100-3000 Spinal blok varlığında daha fazla olabilir	<50 Tedavi başlamazsa zaman içinde düşmeye devam eder.
Fungal menenjit	Genellikle yüksek	5-500 Erken dönemde PMNL, ilerleyen dönemde mononukleer hücre hakim	25-500	<50 Tedavi başlamazsa zaman içinde düşmeye devam eder.

- Polimerik Zincir Reaksiyonu (PCR); MSS'nin birçok enfeksiyonu için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Az miktarda BOS ile yapılması ve hızlı sonuçlanması avantajıdır. Test maliyeti, fazla olsa da diğer tanı testleri ve ek müdahaleleri azaltarak maliyet açısından tasarruflu olma potansiyeli vardır (15,20). Özellikle viral menenjitlerin tanısında faydalıdır. Viral menenjitlerde %95 -100 duyarlıdır. HSV tip 1, EBV ve Enterovirus için duyarlılığı %100'dür (21). Bu yöntem ile bakteri genleri çoğaltılır. Haemophilus İnfluenza tip B, meningokok ve pnömokok gibi bakterilerin DNA'sı saptanır. Duyarlılığı %89'dur. Kültür negatif ve iyi tedavi edilmeyen menenjit vakalarında pozitif sonuç verebilmektedir. Kullanılan yöntemine göre birkaç saatten 2-5 güne kadar bir sürede sonuç vermektedir (15).

e) Tedavi:

Antibiyotik tedavisi:

Menenjit tedavisine uygun doz ve etkin özellikte antibiyotik seçimi ile mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Tedavinin geciktirilmesi prognozu kötü etkileyebilmektedir. Lomber ponksiyon işleminin ardından, ilk aşamada geniş spekturumlu antibiyotiklerle başlanmalı, kültür sonucu çıkana kadar toplumdaki antibiyotik duyarlılığına dayanarak yapılmalıdır (Tablo 5) (2). Antimikrobiyal tedavi yaklaşımın yaş gruplarına göre yenidoğan dönemi için ampisilin ve sefotaksim; 1 ay - 3 ay, ampisilin ve 3. kuşak sefalosporin; 3 ay - 5 yaş 3. kuşak sefalosporin, 5 yaş ve üzerinde 3. kuşak sefalosporin, şeklindedir. Beş yaşından büyüklerde en sık etken olan *S. pneumoniae*'nin bölgesel penisilin direnç durumuna göre tedaviye glikopeptit (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesi gerekli olabilir (22). Antibiyotik tedavisi hasta en az 5 gün ateşsiz olana kadar ve en azından 7-10 gün süre ile devam ettirilmelidir. Pnömokok, Hib menenjitinin tedavisi en az 10 gün ve meningokok menenjitinin tedavisinin de 7 gün olması önerilmektedir. Hastanın takiplerinin ilk 24 saatinde klinik iyileşme olmuşsa kontrol LP'ye gerek yoktur. Grup B streptokok menenjiti 14-21 gün Listeria menenjiti 21 gün süre ile tedavi edilmelidir. Gram negatif bakteriler için BOS steril olduktan sonra en az 2 hafta süre ile toplam en az 3 hafta tedavi devam ettirilmelidir. Penisilin ve sefalosporin dirençli pnömokok menenjitinin tedavi başlangıcından 48 saat sonra LP tekrarlanmalıdır. Vankomisin ve 3. kuşak sefalosporin ile 24-48 saat süre ile tedaviye rağmen yeni alınan kültürde üreme devam ediyorsa, hastanın kliniği kötüleşiyorsa veya çok yüksek sefalosporin direnci varsa tedaviye rifampisin eklenmelidir (2).

Tablo 5. Yaşa ve etkene göre ampirik anitimikrobiyal tedavisi seçimi (2)

Yaş Grubu	Etken	Tedavi
Yenidoğan erken başlangıçlı	<i>Streptococcus agalactia</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Enterokoklar <i>Listeria monocytogenes</i>	Ampisilin + Sefotaksim
Yenidoğan geç başlangıçlı	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> Gram negatif enterik basiller <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nafislin/oksasilin veya Vankomisin + Sef tazidim ± Aminoglikozit
1 – 3 ay	<i>Streptococcus agalactia</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Enterokoklar <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>	Ampisilin + Sefotaksim veya Seftriakson
3 ay – 5 yaş	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>	Sefotaksim veya Seftriakson + Vankomisin
5 yaş ve üzeri	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>	Sefotaksim veya Seftriakson + Vankomisin

Deksametazon tedavisi:

Antibiyotik tedavisine ek olarak kullanılan antiinflamatuvar ajanlar doku tahribatını azaltabilirler. Deksametazon TNF alfa, IL 1, trombosit aktive edici faktör ve PGE2 gibi sitokinlerin BOS'da üretimini baskılar. Böylece enfeksiyonun dokuya verdiği hasarı azaltmaya yardımcı olur. Deksametazonun en önemli etkisinin sensörinoral işitme kaybını azaltmak olduğu gösterilmiştir. İşitme kaybı enfeksiyonun erken döneminde ortaya çıkmaktadır bu nedenle ilk antibiyotik tedavisinden 15 dk önce veya aynı anda uygulanmalıdır. İntravenöz olarak 0,15 mg/kg/dozda 6 saatte bir 4 gün süre ile verilmelidir. İki gün süre ile 0,4 mg/kg/dozda 12 saat ara ile de uygulandığında da etkin bulunmuştur. Yaşı 6 hafta veya 2 ay 'dan büyük bakteriyel menenjitli çocuklara intravenöz antibiyotik uygulanmadan önce deksametazon verilmesi önerilmektedir (22-24). Hib menenjitinde etkinliği kesin olarak gösterilmiş, ancak pnömokok ve meningokok menenjitinde de önerilmektedir. Aseptik veya bakteriyel olmayan menenjitte kullanılmamalıdır (2).

Destek tedavisi:

Sıvı elektrolit tedavisi sıvı dengesini sağlamakta oldukça önemlidir. Hipovolemi ve uygunsuz ADH sendromu menenjitte oldukça sık görülür. Serum sodyum değeri <130 mEq/L ile kısmi sıvı kısıtlaması (1200 ml /m² /gün) önerilmektedir (2).

f) Prognoz:

Prognoz yaşa, etkin tedaviye başlamadan önce geçen süreye, menenjitin etiyojisine, BOS' ta üreyen koloni miktarına, konağın verdiği inflamatuvar yanıtın şiddetine göre değişmektedir. 1998- 2007 yılları arasında tanı almış hastalarda yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, bakteriyel menenjitli hastalarda genel ölüm oranı % 14.8 olarak bulunmuştur (25).

Düşük Glasgow Koma Skalası skorları, sistemik semptomların olması (örneğin, düşük BOS beyaz kan hücresi sayısı, taşikardi, pozitif kan kültürleri, anormal nörolojik muayene, ateş) ve pnömokok enfeksiyonu olanlarda hastalık daha kötü seyretmektedir. Pnömokokal menenjitte ölüm oranı genellikle diğer tiplere, özellikle penisiline dirençli suşlara göre daha yüksektir (%30) (26).

2017 yılında yayınlanan bir prospektif kohort çalışmasında, erkeklerin morbidite ve mortalite açısından daha yüksek risk taşıdığını da bulunmuştur (27). İşitme kaybı gibi

nörolojik sekeller çocukların yaklaşık %6 ile %31' inde görülür ve 48 saat içinde düzelebilir, ancak çocukların %2 ile %7'sinde kalıcı olabilir (28,29).

g) Korunma:

Meningokok menenjitini geçiren hastaların tüm aile bireylerine ve temaslılarına tercihen tanı konmasının ardından ilk 24 saat içinde kemoproflaksi verilmelidir. Hastaya rutin bakım veren sağlık personeline ağızdan ağza resüsitasyon veya başka işlemler sırasında solunum sekresyonları ile temas dışında kemoproflaksi gerekmez (30). Uçakla 8 saatten fazla yolculuk yapan kişinin yanındaki kişilere de kemoproflaksi gereklidir. Kemoproflaksi; Rifampisin ;12 saat ara ile 2 gün süre ile < 1 ay bebeklerde 5 mg/kg ve 1 ay ve üzeri çocuklara 10 mg/kg (maksimum 600 mg), erişkinlerde (gebelere hariç) 600 mg verilmesi önerilir. Seftriakson; tek doz intramuskuler <15 yaş çocuklarda 125 mg, 15 yaş ve üzeri çocuklar, erişkinler ve gebelere 250 mg yapılabilir. Siprofloksasin tek doz peroral erişkinlerde (gebelikte önerilmez) 500 mg ve 1 ay ve üzeri çocuklarda kar zarar durumu değerlendirilerek 20 mg/kg (maksimum 500 mg), Azitromisin tek doz ve peroral 10 mg /kg (maksimum 500 mg) kullanılır ancak rutin uygulamada önerilmez. Meningokok salgını aşı içeriğindeki suşla oluştuysa (serogrup A, C, Y, W-135) yetişkinler ve 2 aydan büyük çocuklara meningokok aşısı önerilir. Hib menenjitini durumunda diğer invaziv Hib enfeksiyonlarında olduğu gibi kemoproflaksi gereklidir. Aynı evde yaşayan, Hib aşılı eksik 4 yaş altı çocuklar ,12 aydan küçük ve Hib aşının ilk 3 serisini henüz tamamlamamış bebekler, yaştan bağımsız olarak immunitesi bozuk olan çocuklar, son 2 ay içerisinde invaziv Hib enfeksiyonu tanısı almış ana sınıfı veya bakım evindeki çocuklar, Hib enfeksiyonu geçiren çocuk 2 yaşından küçükse, Hib enfeksiyonu geçiren hasta sefotaksim veya seftriakson dışında bir ajanla tedavi edilmişse, hastayla temas eden bireylerin invaziv Hib enfeksiyonu geçirme ihtimali yüksek olduğundan kemoproflaksi uygulanmalıdır. Rifampisin 20 mg /kg/gün (maksimum 600 mg) tek doz peroral 4 gün süre ile verilmelidir. Pnömonokok menenjitinde kemoproflaksi yapılması önerilmemektedir (2). Ülkemizde konjuge Hib aşısı 5'li karma aşı içerisinde Ulusal Aşı Takviminde yer almaktadır. Pnömonokok aşısı ise Kasım 2008'de 7 valanlı konjuge pnömonokok aşısı (KPA-7) haliyle uygulamaya girmiş ve Nisan 2011 tarihinden sonra 13 valanlı konjuge pnömonokok aşısı (KPA-13) şeklinde Ulusal Aşı Takviminin bir parçası olarak ücretsiz uygulanmaya başlanmıştır (31).

Men ACWY aşıları (MenACWY-DT/Menectra, MenACWY-CRM/Menveo, MenACWY-TT/ Nimenrix) ve Men B (Bexsero) aşıları bulunmaktadır. Dozları aşının başlama yaşına ve seçilen aşya göre değişmektedir (7,32).

ASEPTİK MENENJİTLER

Aseptik menenjitler meninkselerin iltihabi bir sürecidir ve değişik etiyolojik durumlarda ortaya çıkabilir. Ani başlangıçlı nispeten kısa ve kendini sınırlayan bir gidiş gösteren ancak ağır seyredip ciddi hasar ve ölümlle sonuçlanabilir. BOS incelendiğinde pleositoz varlığı, protein içeriğinde artış, gram boyamada patojenin gösterilemeyişi ve kültürde üreme olmaması ile karakterizedir (2,33).

Aseptik menenjit ensefalitler ile benzerlik gösteren ayrımı kesin olmayan ancak bazı özellikleri ile de farklılık gösteren merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarıdır. Aseptik menenjitte baş ağrısı, uykuya meyil olmasına rağmen beyin fonksiyonları normaldir. Bilinç durumunda bozulma, kişilik değişiklikleri, motor ve duyuşal kusurlar, davranış ve konuşma bozuklukları ise aseptik menenjitten çok ensefalit ile ilişkilidir (2,33).

Aseptik menenjitlerin en sık etkeni virüslerdir. Viral menenjitlerin de %85'inde etken enterovirüsler olarak bildirilmiştir. Bazı bakteriler de aseptik menenjit etiyolojisinde yer alabilir. Bunlardan en önemlisi tüberkülozdur ve tedavinin gecikmesi veya yetersiz olması kalıcı nörolojik hasar bırakabilir. Bakterilerin yol açtığı ve hayvanlardan bulaşan aseptik menenjit etkenleri olarak Lyme hastalığı, bruselloz, leptospiroz ve riketsiya enfeksiyonları sayılabilir (2). Mantarlar arasında aseptik menenjit etkenleri olarak *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* ve *Blastomyces dermatitides* sayılabilir (34).

Aseptik menenjitin enfeksiyöz olmayan nedenleri arasında, meningeal tutulumu olan sistemik hastalıklar (Sarkoidoz, Behçet hastalığı, Sjögren Sendromu, Sistemik Lupus Eritematozus ve Granülomatozisli Polianjitis), ilaca bağlı aseptik menenjitler (en yaygın olarak rapor edilenler; steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAID' ler), antibiyotikler (sülfonamidler, penisilinler), intravenöz immünoglobulin ve monoklonal antikolar), neoplastik menenjitler (MSS tümörü, metastaz, lösemi, lenfoma), aşı sonrası aseptik menenjitler (kızamık, çiçek, polio, kuduz, kabakulak), diğer nedenler (Kawasaki hastalığı, ağır metal intoksikasyonu, yabancı cisim, epidermoid kist, dermoid kist) sayılabilir (33,34).

Viral Menenjitler:

Enterovirüsler, herpes virüsleri ve influenza virüsleri gibi birçok virüs viral menenjitlere neden olabilir. Ancak, dünya çapındaki çoğu viral menenjit vakasında etkenin enterovirüsler olduğu gösterilmiştir (35).

Enterovirüsler ile oluşan menenjitler en çok yaz ve sonbahar aylarında görülür. Belirtiler solunum yolu enfeksiyonu veya nonspesifik bir enfeksiyonun ardından ya da kusma ve ishal tablosunu izleyerek 7-10 gün sonra ortaya çıkar. Genellikle ani başlangıçlı, yüksek ateş, baş ağrısı, kusma, gergin fontanel, meningeal iritasyon bulguları ve nöbet görülebilir. BOS'da hücre sayısı sıfır ile birkaç bin arasında olabilir. Başlangıçta polimorfonüveli lökosit (PMNL) hakimiyeti daha sonra lenfosit artışı olur. BOS protein düzeyi hafif artmıştır ve glikoz düşüklüğü görülebilir (33).

Etkenin arbovirüsler olduğu aseptik menenjitte ise genellikle beyin dokusu da etkilenmiştir. Son yıllarda giderek daha fazla bildirilen arboviral meningoensefalit etkeni Batı Nil virüsüdür. Virüsle enfekte bireyler sıklıkla asemptomatiktir ve %1'den az hastada merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu görülür. Aseptik menenjitten daha çok ensefalit ve akut flask paralizi tablosu ile prezente olur (33).

Primer HIV enfeksiyonu ile oluşan aseptik menenjit kendiliğinde düzelebilir ve araştırılmazsa yanlışlıkla benign seyirli bir viral menenjit olarak kabul edilir.

HSV ile oluşan menenjitlerden sıklıkla HSV-2 sorumludur. HSV-1 genellikle ensefalit etkeni olarak karşımıza çıkar (33).

Tüberküloz Menenjiti:

Tüberkülozun en ağır komplikasyonu MSS enfeksiyonudur (36). Çocuklarda tüberküloz menenjit oluşumu nispeten nadir olmakla birlikte, daha yüksek mortalite ve ciddi morbidite oranları ile ilişkilidir (37).

Genellikle tedavisiz olguların %0.3'ünde primer enfeksiyonu takiben 3-6 ay içerisinde geliştiği bildirilmektedir. Altı ay ile 4 yaş arasındaki çocuklarda görülür. Basiller beyinde metastatik odaklar şeklinde yerleşir ve bu odaklar kazeifiye olur. Basillerin çoğalması ile lezyonlar genişler. Ankapsüle olduklarında da tüberküloz gelişir. Beyindeki metastatik kazeöz lezyonun meninkse açılması ile subaraknoid boşluk enfekte olur ve tüberküloz menenjiti gelişir. Genellikle meningoensefalit şeklindedir. En çok pons etrafındaki meninksler tutulur. Menenjit bulgularına ek olarak kraniyal 3.,6.,7. sinirlerin ve optik kiazmanın tutulması ile bu kraniyal sinirlere özgü belirtiler görülür. En sık görülen

komplikasyon hidrosefalidir. Uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salgılanması sendromunun gelişmesi ile elektrolit dengesizliği özellikle de hiponatremi görülür (36).

Tüberküloz menenjitisi sinsi başlangıçlıdır. Bir iki hafta süren ilk dönemde ateş, baş ağrısı, karın ağrısı, huzursuzluk, uykuya meyil, huy değişikliği, dalgınlık gibi spesifik olmayan belirtiler görülür. Hastalığın ikinci döneminde ise nörolojik belirtiler ortaya çıkar meningeal irritasyon bulguları pozitifdir. Nöbetler, hipertoni, kusma, kranial sinir felçleri derin tendon reflekslerinde artış görülebilir. Üçüncü dönemde ise koma, dezoryantasyon, hemipleji veya parapleji, hipertansiyon, deserebre rijidite düzensiz solunum gibi ölümlü sonuçlanabilen ciddi belirtiler görülür. Tedavisiz kaldığı takdirde ilk bulgular ile son dönem arasında geçen süre birkaç haftayı bulur bu nedenle tüberküloz menenjitisi kronik menenjitler sınıfında yer alır (36).

Hastaların sadece %50'inde tüberkülin deri testi (TDT) pozitifdir. Akciğer grafisi sıklıkla patolojiktir. BOS incelendiğinde basıncı artmış, hücre sayısı mm³'te 50 ile 500 arasında (erken dönemde PMNL, geç dönemde lenfosit hakim), glikoz düzeyi erken dönemde düşük veya normal geç dönemde ise daima düşük, protein düzeyi artmış olarak saptanır. Hastaların %50'inde Mycobacterium tuberculosis izole edilebilir. Ayırıcı tanıda MSS'nin diğer enfeksiyonları ve özellikle de iyi tedavi edilmemiş akut bakteriyel menenjitler düşünülmelidir (36).

Rekürren Aseptik Menenjit (Mollaret Menenjitisi):

Aralarda normal dönemlerin olduğu, birkaç gün süreli meningeal irritasyon bulgularının eşlik ettiği tekrarlayan yüksek ateş atakları ile ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık yarısında nöbet, çift görme, patolojik refleksler, kranial sinir felçleri, halüsinasyon ve koma tanımlanmıştır. BOS incelemesinde pleositoz, PMNL ve lenfositler dışında iri endotel hücreleri (Mollaret hücresi) varlığı dikkati çekmektedir. Bu bulgu sıklıkla atağın ilk 24 saatinde saptanır. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte HSV-1, HSV-2, herpes virüs 6, Epstein Barr virüs (EBV), HIV, sistemik lupusun erken bulgusu olabileceği düşünülmektedir. Tedavide asiklovir kullanılır (33).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde menenjit tanısı ile yatırılan lomber ponksiyon yapılan 1 ay ile 18 yaş arasındaki 70 hastaya ait veriler dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 70 hastanın takiplerinde kullanılmak üzere elde edilen veriler hastanemiz Enlil HBYS yazılım sistemindeki kayıtlardan retrospektif olarak incelenerek elde edilmiş olup aşağıda sıralanmış olan değişkenler taranmıştır.

- Hastanın cinsiyeti
- Hastanın yaşı
- Hastanın başvuru tarihi
- Hastanın başvuru şikayeti; ateş, baş ve boyun ağrısı, konfüzyon, konvulziyon
- Hastanın başvuru anındaki fizik muayene bulgularında; ön fontanel durumu, meningeal irritasyon bulgularının varlığı, döküntü eşlik edip etmediği sorgulanmıştır.
- Hastanın intrakranial yabancı cisim (Ventrikuloperitoneal Şant) olup olmadığı
- Hastanın başvuru anındaki kan tetkikleri (Tam kan sayımı içerisindeki lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları, C-reaktif protein düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı, AST, ALT, üre, kreatinin, elektrolitler içerisinde sodyum düzeyi, serum albümin ve protein düzeyi, serum glikozu, LP ile eş zamanlı bakılan kapiller kan şekeri düzeyi)
- Hastadan LP ile elde edilen BOS'un biyokimyasal ve mikrobiyolojik analizi (BOS glikozu, BOS proteini, mm³'teki hücre sayısı ve hücre hakimiyetinin türü, BOS kültürü, BOS PCR'ı)

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 24) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

BULGULAR

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde klinik ve laboratuvar bulguları ile menenjit tanısı konulan 1 ay-18 yaş arasındaki 70 hastaya ait veriler kullanılarak analizler yapılmıştır.

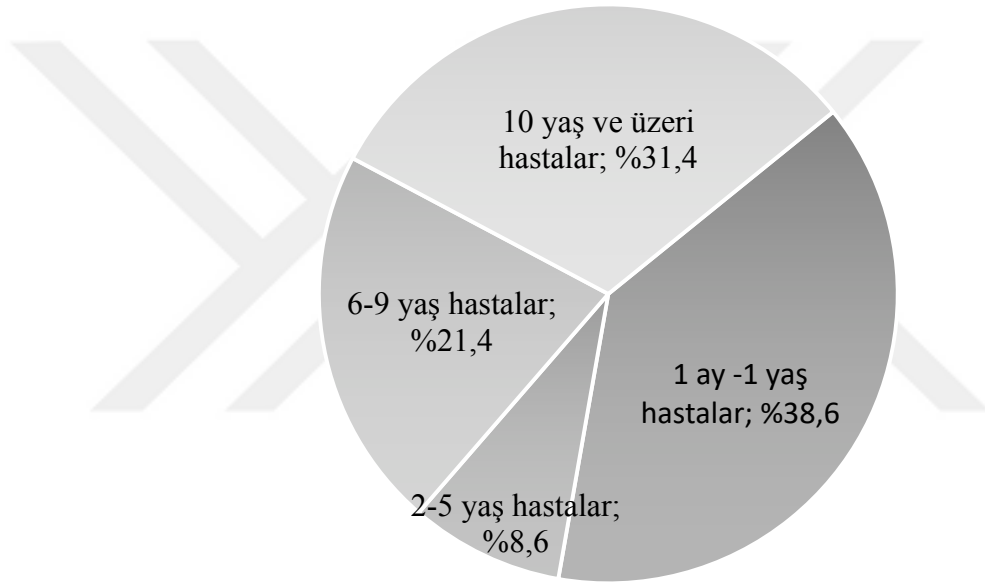
Hastaların yaş ortalamasının $6,11 \pm 5,33$ (yıl) olduğu tespit edilmiş ve 27'sinin (%38,6) ≤ 1 yaş grubunda olduğu belirlenmiştir (Şekil 1.). 40 hastanın (%57,2) ilkbahar ve yaz aylarında başvurduğu, 41'inin (%58,6) erkek cinsiyette 29'unun (%41,4) kız cinsiyette olduğu ve 5'inde (%7,1) ventriküloperitoneal şant olduğu belirlenmiştir (Tablo 6.).

Tablo 6. Hastalara ilişkin bulguların dağılımı

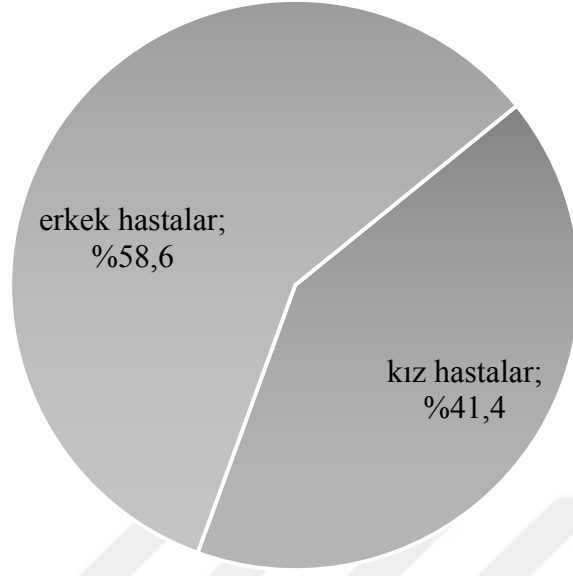
Değişken (N=70)	n	%
Başvuru mevsimi		
İlkbahar	20	28,6
Yaz	20	28,6
Sonbahar	16	22,8
Kış	14	20,0
Yaş sınıfları [$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 6,11 \pm 5,33$ (yıl)]		
≤ 1 yıl	27	38,6
2-5 yıl	6	8,6
6-9 yıl	15	21,4
≥ 10 yıl	22	31,4
Cinsiyet		
Kız	29	41,4
Erkek	41	58,6

Tablo 6 Devam. Hastalara ilişkin bulguların dağılımı

Değişken (N=70)	n	%
VP şant		
Yok	65	92,9
Var	5	7,1



Şekil 1. Hastaların yaş dağılımı



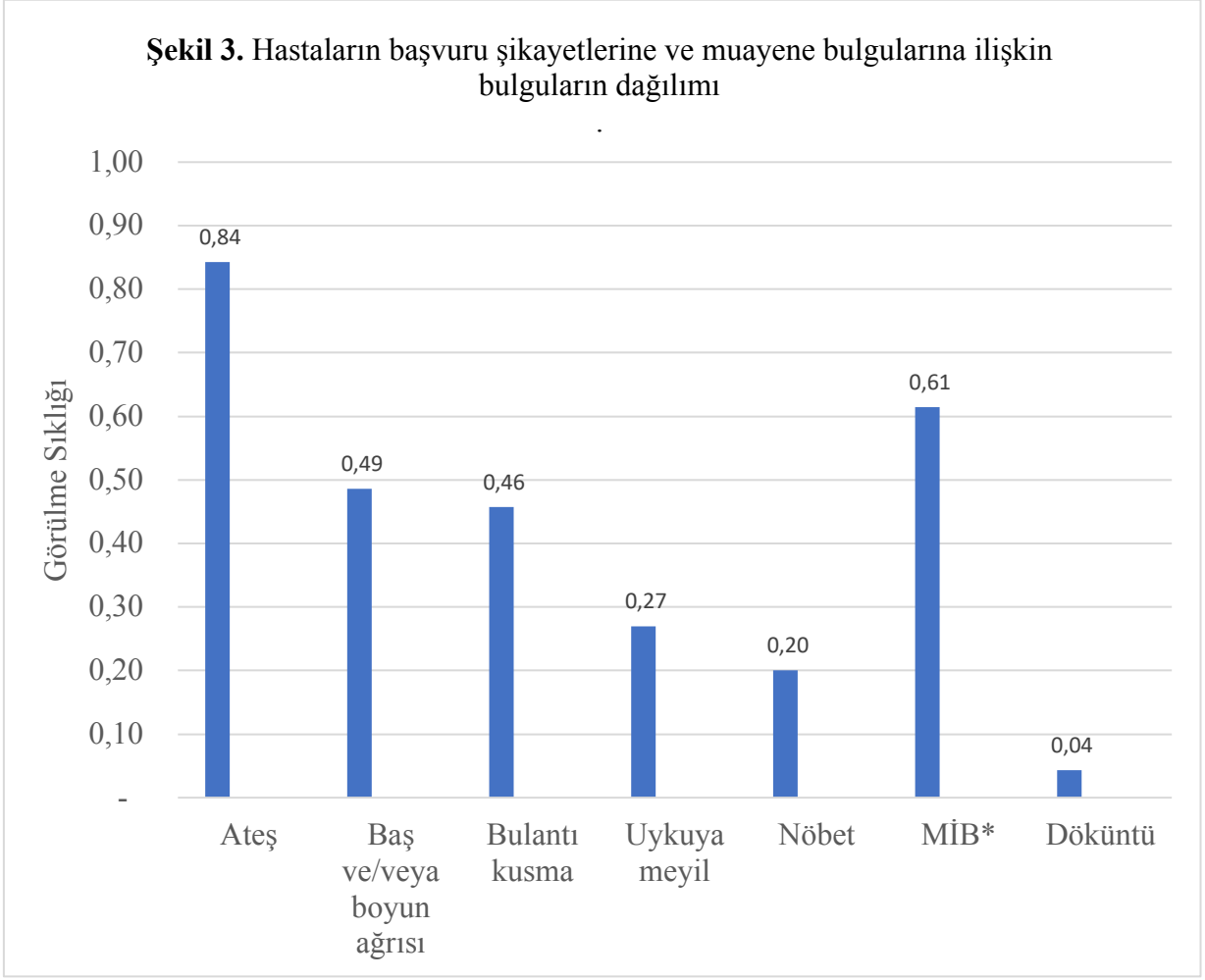
Şekil 2. Hastaların cinsiyet dağılımı

Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde 59 hastada (%84,3) başvuru şikayetinde ateş olduğu, 34'ünde (%48,6) baş ve/veya boyun ağrısı olduğu, 32'sinde (%45,7) bulantı kusma olduğu ve 19'ünde (%27,1) uykuya meyil olduğu, 14 hastada (%20) nöbet olduğu belirlenmiştir. Hastaların yapılan ilk muayenelerinde 43 hastada (%61,4) meningeal irritasyon bulgularının pozitif olduğu, 52 hastanın (%74,3) ön fontanelinin kapalı olduğu ve 3 hastada (%4,3) döküntü olduğu belirlenmiştir (Tablo 7) (Şekil 3).

Tablo 7. Hastaların başvuru şikayetlerine ve muayene bulgularına ilişkin bulguların dağılımı

Değişken (N=70)	n	%
Ateş		
Yok	11	15,7
Var	59	84,3
Baş ve/veya boyun ağrısı		
Yok	36	51,4
Var	34	48,6
Bulantı kusma		
Yok	38	54,3
Var	32	45,7
Uykuya meyil		
Yok	51	72,9
Var	19	27,1
Nöbet		
Yok	56	80,0
Var	14	20,0
Meningeal İrritasyon Bulguları		
Yok	27	38,6
Var	43	61,4
Ön fontanel durumu		
Kapalı	52	74,3
Açık	6	8,6
Açık bombe ve pulsatil	12	17,1
Döküntü		
Yok	67	95,7
Var	3	4,3

Şekil 3. Hastaların başvuru şikayetlerine ve muayene bulgularına ilişkin bulguların dağılımı



MİB*: Meningeal İrritasyon Bulguları

Başvuru şikayetlerinde baş ve/veya boyun ağrısı durumuna göre yaş (yıl) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-6,431$; $p=0,0001$). Baş-boyun ağrısı olanların yaşları, olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

İlk yapılan muayenede MIB durumuna göre yaş (yıl) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-5,829$; $p=0,0001$). MIB olanların yaşları, olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların şikayetlerine ve muayene bulgularına göre yaşların karşılaştırılması

Değişken	Yaş (yıl)			İstatistiksel analiz*
	n	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Ateş				
Yok	11	6,87±5,74	7,0 [11,0]	Z=-0,437
Var	59	6,04±5,23	6,0 [9,0]	p=0,662
Baş ve /veya boyun ağrısı				
Yok	36	2,22±2,83	1,0 [3,6]	Z=-6,431
Var	34	10,35±3,86	10,0 [7,0]	p=0,0001
Bulantı kusma				
Yok	38	5,94±5,33	5,5 [9,3]	Z=-0,325
Var	32	6,44±5,30	6,5 [10,1]	p=0,745
Uykuya meyil				
Yok	51	6,17±5,27	6,0 [9,0]	Z=0,000
Var	19	6,18±5,46	6,0 [10,3]	p=1,000
Nöbet				
Yok	56	6,73±5,50	6,0 [10,0]	Z=-1,516
Var	14	3,94±3,63	2,8 [6,4]	p=0,130
MIB				
Yok	27	1,95±2,72	0,7 [4,0]	Z=-5,829
Var	43	8,82±4,75	9,0 [6,0]	p=0,0001

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

İki yaş altı hasta grubu sınıfları ile MIB durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=25,677$; $p=0,0001$). <2 yaş grubunda olan 21 kişinin (%77,7) ilk muayenesinde MIB olmadığı, >2 yaş grubunda olan 37 kişinin (%86) MIB olduğu belirlenmiştir. İlk muayenesinde MIB olmayanların ağırlıklı olarak <2 yaş grubunda olduğu, MIB olanların ise ağırlıklı olarak >2 yaş grubunda olduğu belirlenmiştir.

İki yaş altı hasta grubu sınıfları ile ön fontanel durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=35,758$; $p=0,0001$). İki yaş altı olan 17 kişinin (%63) ön fontaneli açık ve ön fontaneli açık olan 12 kişinin (%44,4) ön fontanelinin bombe ve pulsatil olduğu, İki yaş üstü hasta grubunda olan 43 kişinin (%100,0) tamamının kapalı olduğu belirlenmiştir. <2 yaş grubunda olanların ağırlıklı olarak açık (bombe ve pulsatil) olduğu, İki yaş üstü hasta grubundakilerin ise tamamının kapalı olduğu belirlenmiştir (Tablo 9.)

Tablo 9. İki yaş altı hasta grubu ile bazı özellikler arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Yaş sınıfı	<2 yaş (n=27)		>2 yaş (n=43)		İstatistiksel analiz*
	n	%	n	%	
Değişken					Olasılık
MIB					
Yok	21	77,7	6	14	$\chi^2=25,677$
Var	6	22,3	37	86	p=0,0001
Ön fontanel					
Kapalı	10	37,0	43	100,0	$\chi^2=35,758$
Açık düz	5	18,6	-	-	p=0,0001
Açık bombe ve pulsatil	12	44,4	-	-	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

Hastaların 31 tanesinin (%44,3) BOS kültüründe çok yoğun lökosit olduğu, 64'ünde (%91,4) hakim hücrenin PMNL olduğu, 66'sında (%94,3) BOS kültüründe üreme olmadığı, 4 hastanın (%5,7) kültüründe üreme olduğu, BOS kültüründe üreme olan 2 kişide (%50,0) pnömokok ürediği, 3'ünün (%4,2) BOS PCR'ında etken saptandığı (1'inde (%1,4) *Neisseria meningitidis*, 1'inde (%1,4) *H.influenza tip b*, 1'inde de (%1,4) Parechovirus) ve 31 hastaya (%44,3) başlanan ampirik tedavinin vankomisin ve seftriakson olduğu belirlenmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Hastalara ilişkin beyin omurilik sıvısı bulgularının ve başlanan tedavinin dağılımı

Değişken (N=70)	n	%
BOS* Kültüründe hücre yoğunluğu		
Az yoğun lökosit	29	41,4
Orta yoğun lökosit	10	14,3
Çok yoğun lökosit	31	44,3
Hakim hücre		
PMNL**	64	91,4
Lenfosit	6	8,6
BOS* kültüründe üreme		
Negatif	66	94,3
Pozitif	4	5,7
BOS* kültüründe üreyen bakteri		
Pnomokok	2	50,0
Enterokok	1	25,0
Metisilin Rezistan <i>S. Hominis</i>	1	25,0
BOS* PCR***		
Negatif veya çalışılmamış	67	95,8
Neisseria meningitidis	1	1,4
Haemophilus influenza tip B	1	1,4
Parechovirus	1	1,4
Başlanan ampirik tedavi		
Tekli 3. Kuşak Sefalosporin	4	5,7
Vankomisin ve 3.kuşak sefalosporin	36	51,4
Vankomisin ve meropenem	7	10,0
Ampisilinsulbaktam sefotaksim	6	8,6
Seftriakson asiklovir	7	10,0
Vankomisin + 3.kuşak sefalosporin + asiklovir	7	10
Vankomisin meropenem asiklovir	2	2,9
Ampilisin sulbaktam sefotaksim asiklovir	1	1,4

BOS*:Beyin omurilik sıvısı **PMNL**:**Polimorfonüveli lökosit **PCR***:**Polimerik zincir reaksiyonu

Başvuru şikayetinde ateş varlığının durumuna göre lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet ve C-Reaktif Protein (CRP) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Başvuru şikayetinde ateş varlığının durumuna göre eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-2,442$; $p=0,015$). Başvuru şikayetinde ateşi olanların ESR değerleri, ateşi olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. (Tablo 11).

Tablo 11. Başvuru şikayetinde ateş varlığının durumuna göre biyokimyasal bulguların karşılaştırılması

Değişken	Ateş	Yok (n=11)		Var (n=59)		İstatistiksel analiz* Olasılık
		$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Lökosit (1/uL)		11359,09±6701,05	9770,0 [1690,0]	15775,42±2235,9,42	12360,0 [7240,0]	$Z=-1,493$ $p=0,136$
Nötrofil (1/uL)		7294,54±7156,78	4920,0 [4540,0]	8950,85±6114,98	7430,0 [6820,0]	$Z=-,144$ $p=0,149$
Lenfosit (1/uL)		3020,00±1955,31	2120,0 [3250,0]	3057,63±2005,87	2440,0 [2760,0]	$Z=-0,048$ $p=0,961$
Platelet (1/uL)		330000,00±99365,27	320000,0 [144000,0]	347813,56±134520,66	323000,0 [155000,0]	$t=-0,409$ $p=0,684$
CRP**(mg/dl)		46,48±109,15	10,8 [27,4]	74,05±89,43	38,9 [109,4]	$Z=-1,910$ $p=0,056$
ESR*** (mm/sa)		20,00±13,69	18,0 [19,0]	39,71±27,98	34,5 [29,8]	$Z=-2,442$ $p=0,015$

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

CRP**: C-Reaktif Protein ESR***: Eritrosit Sedimentasyon hızı

Başvuru şikayetinde baş ve/veya boyun ağrısı varlığının durumuna göre lökosit, nötrofil, CRP ve ESR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Baş-boyun ağrısı durumuna göre lenfosit ve platelet değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Baş ve /veya boyun ağrısı olanların lenfosit ve platelet değerleri, baş ve/veya boyun ağrısı olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüştür. (Tablo 12).

Tablo 12. Başvuru şikayetinde baş ve/veya boyun ağrısı varlığının durumuna göre biyokimyasal bulguların karşılaştırılması

Baş- boyun Değişken	Yok (n=36)		Var (n=34)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Lökosit (1/uL)	12719,72±5535,83	11750,0 [5902,5]	17582,03±29201,81	11005,0 [6580,0]	Z=-0,435 p=0,664
Nötrofil (1/uL)	7396,11±4955,43	6300,0 [6762,5]	10061,18±7224,69	8055,0 [6550,0]	Z=-1,716 p=0,086
Lenfosit (1/uL)	4329,72±1866,89	4120,0 [2705,0]	1698,53±930,43	1445,0 [1005,0]	Z=-5,700 p=0,0001
Platelet (1/uL)	404083,33±99938,38	398500,0 [167250,0]	282470,59±99923,98	280000,0 [100750,0]	Z=-4,483 p=0,0001
CRP** (mg/dl)	63,34±71,62	24,2 [115,4]	75,62±111,20	29,5 [85,6]	Z=-0,072 p=0,943
ESR*** (mm/sa)	41,53±27,99	35,0 [27,5]	31,06±25,45	22,5 [25,8]	Z=-1,812 p=0,070

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

CRP:** C-Reaktif Protein **ESR***:**Eritrosit Sedimentasyon hızı

Başvuru şikayetinde bulantı kusma durumuna göre lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet, CRP ve ESR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) (Tablo13).

Tablo 13. Başvuru şikayetinde bulantı kusma durumuna göre biyokimyasal bulguların karşılaştırılması

Bulantı kusma Değişken	Yok (n=38)		Var (n=32)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Lökosit (1/uL)	12727,37±6256,49	11655,0 [7757,5]	17876,88±29901,79	11020,0 [5417,5]	Z=-0,165 p=0,869
Nötrofil (1/uL)	8179,47±6042,16	7095,0 [7932,5]	9297,50±6559,01	7165,0 [5482,5]	Z=-0,737 p=0,461
Lenfosit (1/uL)	3219,21±2021,54	2560,0 [3150,0]	2852,81±1951,62	2255,0 [2887,5]	Z=-0,784 p=0,433
Platelet (1/uL)	348157,89±128214,25	338000,0 [174750,0]	341281,25±137760,48	295500,0 [131500,0]	Z=-0,542 p=0,588
CRP** (mg/dl)	60,77±88,45	21,8 [77,4]	80,09±98,23	28,4 [143,6]	Z=-0,151 p=0,880
ESR*** (mm/sa)	39,12±30,91	33,0 [34,8]	32,97±21,45	27,0 [30,5]	Z=-0,422 p=0,673

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında

“Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

CRP**: C-Reaktif Protein ESR***:Eritrosit Sedimentasyon hızı

Uykuya meyil durumuna göre lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet, CRP ve ESR açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) (tablo14).

Tablo 14. Başvuru şikayetinde uykuya meyil durumuna göre biyokimyasal bulguların karşılaştırılması

Uykuya meyil	Yok (n=51)		Var (n=19)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Değişken					
n					
Lökosit (1/uL)	16382,55±23963,5 4	11960,0 [6020,0]	11588,95±5753,99	10060,0 [5220,0]	Z=-1,222 p=0,222
Nötrofil (1/uL)	9215,29±6316,10	7430,0 [6180,0]	7282,11±6054,14	4750,0 [7160,0]	Z=-1,532 p=0,126
Lenfosit (1/uL)	3051,76±2002,65	2440,0 [2950,0]	3051,58±1987,16	2430,0 [3170,0]	Z=-0,086 p=0,932
Platelet (1/uL)	335215,69±126930 ,58	297000,0 [154000, 0]	371315,79±144100 ,02	353000,0 [173000, 0]	Z=-1,030 p=0,303
CRP** (mg/dl)	72,17±96,41	30,6 [101,7]	60,85±82,57	21,6 [116,1]	Z=-0,697 p=0,486
ESR*** (mm/sa)	37,76±28,33	30,0 [31,0]	32,13±23,14	26,0 [36,0]	Z=-0,541 p=0,589

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

CRP:** C-Reaktif Protein **ESR***:**Eritrosit Sedimentasyon hızı

Başvuruda nöbet olması durumuna göre lökosit, nötrofil, lenfosit, CRP ve ESR açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Ancak platelet değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($t=-2,135$; $p=0,036$). Başvuruda nöbet şikayeti olanların platelet değerleri, nöbeti olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. (Tablo15).

Tablo 15. Başvuruda nöbet olması durumuna göre biyokimyasal bulguların karşılaştırılması

Nöbet	Yok (n=56)		Var (n=14)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Lökosit (1/uL)	15511,61±22910,26	11245,0 [5930,0]	13360,71±7371,36	11035,0 [7990,0]	Z=0,000 p=1,000
Nötrofil (1/uL)	8665,53±5928,50	7110,0 [6525,0]	8790,71±7710,47	7430,0 [7665,0]	Z=-0,220 p=0,826
Lenfosit (1/uL)	3012,68±1976,79	2435,0 [2747,5]	3207,85±2080,30	2360,0 [3397,5]	Z=-0,404 p=0,686
Platelet (1/uL)	328625,00±126375,42	303000,0 [140000,0]	410571,43±136937,78	400500,0 [18200,0]	t=-2,135 p=0,036
CRP **(mg/dl)	70,19±94,08	30,6 [99,4]	65,84±0,24	18,8 [126,4]	Z=-0,299 p=0,765
ESR*** (mm/sa)	37,42±27,47	30,0 [30,5]	31,75±25,88	22,0 [36,8]	Z=-0,778 p=0,437

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

CRP:** C-Reaktif Protein **ESR***:**Eritrosit Sedimentasyon hızı

İlk yapılan muayenede hastalarda meningeal irritasyon bulgularının durumuna göre lökosit, CRP ve ESR açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Meningeal irritasyon bulgularının durumuna göre nötrofil, lenfosit ve platelet değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Meningeal irritasyon bulguları pozitif olanların nötrofil değerleri, meningeal irritasyon bulguları olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Meningeal irritasyon bulguları pozitif olanların lenfosit ve platelet değerleri, olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüştür. (tablo16).

Tablo 16. İlk yapılan muayenede hastalarda MIB durumuna göre biyokimyasal bulguların karşılaştırılması

MIB Değişken	Yok (n=27)		Var (n=43)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Lökosit (1/uL)	11867,78±5378,29	10900,0 [6370,0]	17099,30±26013,09	11350,0 [6130,0]	Z=-0,772 p=0,440
Nötrofil (1/uL)	6466,67±4108,60	5300,0 [6270,0]	10086,98±6986,14	8360,0 [6120,0]	Z=-2,498 p=0,013
Lenfosit (1/uL)	4557,41±1830,47	4100,0 [2310,0]	2106,28±1421,32	1520,0 [1560,0]	Z=-5,086 p=0,0001
Platelet (1/uL)	407518,52±139822,52	420000,0 [171000,0]	305767,44±110986,03	290000,0 [139000,0]	Z=-3,421 p=0,001
CRP** (mg/dl)	63,56±77,03	18,8 [120,9]	72,80±101,52	28,4 [97,7]	Z=-0,310 p=0,757
ESR*** (mm/sa)	41,73±27,25	40,0 [44,8]	33,25±26,81	26,0 [25,0]	Z=-1,319 p=0,187

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

CRP**: C-Reaktif Protein ESR***: Eritrosit Sedimentasyon hızı

Tablo 17. Beyin omurilik sıvısı protein düzeyi ile nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişkilerin incelenmesi.

	Korelasyon*	BOS proteini
NLR**	<i>r</i>	0,058
	<i>p</i>	0,631

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

NLR**: Nötrofil Lenfosit Oranı

Bos proteini ile NLR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 18. Hastalara ilişkin biyokimyasal ve mikroskopik tetkik sonuçlarının dağılımı

Değişken	Ortalama	S.S.	Medyan	Min.	Max.
Hemoglobin (g/dL)	11,60	1,48	11,5	8,2	15,0
Lökosit (1/uL)	15081,42	20721,27	11220,0	2010,0	17800,0
Nötrofil (1/uL)	8690,57	6262,54	7110,0	1180,0	32000,0
Lenfosit (1/uL)	3051,71	1984,03	2435,0	420,0	8250,0
Platelet (1/uL)	345014,29	131731,89	321500,0	117000,0	753000,0
CRP*(mg/dl)	68,34	90,93	25,9	0,1	432,0
ESR**(mm/sa)	36,38	27,08	29,0	4,0	121,0
BOS*** glukozu (mg/dl)	59,94	19,39	61,2	2,0	124,0
BOS proteini (mg/dl)	77,86	91,94	37,4	13,7	553,0
Hücre sayısı/mm ³	910,00	2613,29	100,0	10,0	17000,0

CRP*: C-Reaktif Protein **ESR**:** Eritrosit Sedimentasyon hızı **BOS***:** Beyin Omurilik Sıvısı

Hastalara ilişkin biyokimyasal ve mikroskopik tetkik sonuçlarının dağılımı tabloda verilmiştir (Tablo 18).

Hastaların lökosit değerleri ile CRP değerleri arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0,399$; $p=0,001$). CRP arttıkça, lökosit artacaktır. Aynı şekilde, CRP azaldıkça, lökosit değerleri azaldığı görülmüştür.

ESR ile CRP arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0,440$; $p=0,0001$). CRP arttıkça, ESR artacaktır. Aynı şekilde, CRP azaldıkça, ESR azaldığı görülmüştür (Tablo19).

Tablo 19. Bazı biyokimyasal bulgular arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Korelasyon*		Lökosit	CRP	ESR
Lökosit	<i>r</i>	1,000	0,399	0,129
	<i>p</i>	-	0,001	0,304
CRP**	<i>r</i>	0,399	1,000	0,440
	<i>p</i>	0,001	-	0,0001
ESR***	<i>r</i>	0,129	0,440	1,000
	<i>p</i>	0,307	0,000	-

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

CRP:** C-Reaktif Protein **ESR***:** Eritrosit Sedimentasyon hızı

BOS glikozu, BOS proteini, BOS hücre sayısı ile lökosit , CRP ve ESR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Bazı kan ve BOS biyokimyasal bulguları arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Korelasyon*		BOS glikozu	BOS proteini	Hücre sayısı
Lökosit	<i>r</i>	-0,181	0,044	0,181
	<i>p</i>	0,135	0,719	0,134
CRP**	<i>r</i>	-0,106	-0,024	0,119
	<i>p</i>	0,384	0,846	0,330
ESR***	<i>r</i>	-0,184	0,036	0,036
	<i>p</i>	0,143	0,777	0,775

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır

CRP:** C-Reaktif Protein **ESR***:** Eritrosit Sedimentasyon hızı

TARTIŞMA

Çocukluk çağı menenjitleri yüksek mortalitesi nedeni ile çok eski zamanlardan beri korkulan enfeksiyon hastalıklarının başında yer alır (1). Özellikle bağışıklama çalışmalarının zayıf olduğu gelişmekte olan ülkelerde çocukların ölümüne neden olmaya ve sakat bırakmaya devam eden akut bakteriyel menenjitler nörolojik bir acildir (38). Antimikrobiyal tedavilerdeki gelişmelere karşın bazı gelişmekte olan ülkelerde akut bakteriyel menenjitin gelişme oranı %16-32 arasında değişkenlik gösterip hala çok yüksektir (39-41).

Nijerya'da Kuti ve arkadaşlarının yaptığı 1 ay 15 yaş arasındaki 81 bakteriyel menenjitli hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %84'ünün 5 yaş altında olduğu ve cinsiyet özellikleri bakıldığında erkek : kız hasta oranının 1.4:1 oranında erkek hasta hasta hakimiyetinde olduğu görülmüştür (38). Jarousha AM ve Afifi AA.'nın yaptığı 12 yaş altı 73 bakteriyel menenjitli bir çalışmada erkek: kız hasta oranının 1.6:1 oranında erkek hasta hakimiyetinde olduğu bildirilmiştir (40). Umman'da Kurup PJ ve arkadaşlarının yaptığı 581 menenjit hastasının retrospektif tarandığı bir çalışmada da hastaların %61'inin erkek %39 hastanın da kadın olduğu erkek : kadın hasta oranı 1.5:1 olup erkek cinsiyetteki hasta sayısı daha fazladır(42). Bizim de çalışmamıza dahil ettiğimiz 70 hastanın 41 tanesi (%58,6) erkek 29 tanesi(%41,4) ise kız hasta ve erkek : kız hasta oranı 1.4:1 olup hastaların cinsiyet dağılımı benzer şekilde erkek cinsiyet hakimiyetindedir.

Çalışmamızdaki hastalarımızın çoğu (%38,6) 1 yaş ve altındadır. Bu sonucun 1 yaş altında ateş ile başvuran hastada ateş odağı bulunamadığında lomber ponksiyonun öncelikli olarak yapılması ve henüz aşı dozlarının tamamlanmamış olması ve immün yanıtın

immatüritesine bağlı olduğunu düşünüyoruz. Kim BG ve arkadaşlarının Güney Kore’de 2010-2018 yılları arasındaki pediatrik popülasyonda menenjit tanılı hastalarda yaptığı retrospektif kohort çalışmasında bakteriyel ve viral menenjit için ölüm oranları sırasıyla %2 ve %0.002 bulunmuş ve yaş grubu, cinsiyet, yerleşim bölgesi ve mevsim arasında bakteriyel menenjit hastalarında mortalite için tanımlanan tek risk faktörünün 1 yaş altında olmak olduğu ve 1 yaş altı ölüm oranlarının yüksek olduğu ve bu nedenle bu yaş grubunun yakından izlenmesi gerektiği belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada belirsiz mevsimsel bakteriyel menenjit paternlerinin arkasındaki nedenlerin daha fazla araştırılması gerektiği vurgulanmıştır (43). Kutı ve ark’nın yaptığı Nijerya’daki 81 menenjitli pediatrik hastanın Nisan ve Eylül ayları arasındaki yağışlı mevsimde (%58), Ekim ve Mart ayları arasındaki kurak aylara (%42) göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla bakteriyel menenjit vakası görüldüğü belirtilmiştir (38). Shukla ve arkadaşlarının 2005-2010 yılları arasındaki aseptik menenjit tanılı çocuk ve yetişkin hastalardan oluşan retrospektif gözlemsel bir kohort çalışmasında hastaların çoğunun Mayıs ve Ekim ayları arasında başvurduğu görülmüştür (44). Çalışmamızdaki 70 hastanın başvuru tarihleri dikkate alındığında yaptığımız mevsimsel dağılıma göre ilkbahar ve yaz aylarındaki toplam başvuran hasta sayısı (%57,2) , sonbahar ve kış aylarında başvuran hasta sayısına (%42,8) göre fazladır. Ancak mevsimler tek başına değerlendirdiğinde dağılımlar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Shukla ve arkadaşlarının 2005-2010 yılları arasındaki aseptik menenjit tanılı hastalardan oluşan retrospektif gözlemsel kohort çalışmasına dahil edilen 105 çocuk hastanın 91’inde (%86,7) ateş, 67’sinde (%63,8) bulantı veya kusma , 13’ünde (%12,4) ense sertliği, 5’inde (%4,7) veziküler veya peteşiyel döküntüsü olduğu belirtilmiştir (44). Michos ve arkadaşlarının Yunanistan’da 506 aseptik menenjitli hastayı inceledikleri çalışmada baskın klinik semptomların %98 ile ateş, %94 ile baş ağrısı ve %67 ile kusma olduğunu ve hastaların %46 sının fizik muayenelerinde meningeal irritasyon bulgularının olduğu ve %2,3 hastada da nöbet görüldüğünü belirtmişler (45). Ense sertliği ve meningeal irritasyon bulgularının varlığı, bakteriyel menenjitli hastaların yalnızca %50’sinde saptanabilir, Bu sebeple anamnez, diğer semptomların varlığı ve fizik muayene birlikte iyi değerlendirilmelidir. Bakteriyel menenjitlerde en sık görülen bulgu ateştir (46,47). Kusma ateşten sonra en sık karşılaşılan ve hastaların %80’inden fazlasına eşlik eden semptomdur. Bir yaşından büyük çocuklarda sıktır. Dört yaşından büyük çocuklarda (%90) baş ağrısı ile ateş daha ön plandadır (46). Bizim çalışmamızdaki 70 hastanın semptomları incelendiğinde de en sık semptom 59 hastada (%84.3) görülen ateştir. Ateşten sonra en sık görülen semptom

ise 34 hastada (%48,6) görülen baş ve /veya boyun ağrısıdır. Başvuru şikayetlerinde baş ve/veya boyun ağrısı durumuna göre yaş (yıl) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Baş-boyun ağrısı olanların yaşları, olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Hem ön fontanel durumunun yaş ile ilişkisi hem de çocukların baş ve/veya boyun ağrısını şikayet olarak tanımlayabilmeleri için belirli bir yaşın üzerinde olmaları gerekliliği düşünüldüğünde istatistiksel açıdan anlamlı olması olağandır.

Yapılan fizik muayenede hastaların 43 tanesinde (%61.4) meningeal irritasyon bulguları mevcut olup bu 43 hastanın hastalarının 37 tanesi (%84,1) 2 yaşın üzerindedir. Meningeal irritasyon bulguları olanların yaşı olmayanlara göre yüksektir ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Bunun en büyük nedeni olarak 2 yaş altındaki 27 hastanın 17 tanesinin (%63'ünün) ön fontanelinin açık olması olduğunu söyleyebiliriz.

Başvuru şikayetlerinde baş ve/veya boyun ağrısı durumuna göre yaş (yıl) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-6,431$; $p=0,0001$). Baş-boyun ağrısı olanların yaşları, olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür.

İlk yapılan muayenede MIB durumuna göre yaş (yıl) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-5,829$; $p=0,0001$). MIB olanların yaşları, olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür.

Michos ve arkadaşlarının Yunanistan'da 506 aseptik menenjitli hastayı inceledikleri çalışmada BOS'taki hücre sayısı median olarak $201/\text{mm}^3$ olduğu ve hastaların %58,3'ünde hakim hücrenin PMNL olduğu görülmüştür (45). Bakteriyel menenjitli hastaların yaklaşık %90'ında BOS'ta PMNL hakimdir. Viral menenjitli vakaların ise %20-75 'inde de erken dönemde PMNL hakimdir (46) Çalışmamızdaki 70 hastanın BOS hücre analizinde median hücre sayısı mm^3 'te 100'dür ve hastaların 64 tanesinin (%94,3) BOS analizinde hücre tiplendirmesi yapıldığında PMNL hakimiyeti görülmüştür. 31 hastanın (%44,3) BOS kültürleri raporlanırken çok yoğun lökosit görüldüğü belirtilmiş ve 4 hastanın kültüründe üreme görülmüştür. Üreme görülen 4 hastanın 2 sinde S.pneumoniae üremesi saptanmıştır. Üreme saptanan hastaların anamnezleri incelendiğinde pnömokok üremesi olan bir hastanın özgeçmişinde kafa tabanı kırığı öyküsü mevcuttu. Kafa tası veya yüzün orta hattındaki defektlerde, orta kulak anatomik defektlerinde, iç kulak fistül gelişiminde, kafa kaidesi kemiklerinde kırık sonucu meninks rüptürü ile BOS kaçağı geliştiğinde pnömokoklar ile, delici kraniyal travma ve şant enfeksiyonlarında özellikle koagülaz negatif stafilokoklar ve deride bulunan diğer bakteriler ile menenjit gelişme riskinin arttığı bilinmektedir (9).

Ventriküloperitoneal şant; hidrosefali tedavisinde kesin bir tedavi yöntemi olamamakla birlikte intraventriküler BOS birikiminin yol açtığı intrakranial basıncı azaltmak adına BOS'un periton boşluğuna drenajını sağlayan şant sistemidir (48,49). Ancak bu sistemler yüksek tedavi maliyetleri yanında bazı ciddi komplikasyonları da beraberinde getirmektedir. Bu komplikasyonlardan şant enfeksiyonları, şantın çalışmamasına yol açan ve %5-15 sıklığında görülen çok ciddi bir sorundur (43). İlk 1 yaşta ventriküloperitoneal şant takılan olgularda şant enfeksiyonlarının görülme sıklığı daha ileri yaşlara göre daha yüksek olarak bildirilmiştir (48,50,51). Çalışmamızdaki 5 hastada (%7,1) ventriküloperitoneal şant mevcut ve VP şanlı menenjit hastaların tamamı 1 yaşın altındadır. VP şanlı hastaların 1'inde BOS kültüründe enterokok ve 1 hastada da BOS kültüründe Metisilin Rezistan *Stafilococcus hominis* üremesi saptanmıştır. Ancak VP şanlı hasta sayımız kısıtlı olduğundan bir yargıya varmak güçtür.

Bakteriyel menenjit tanısı sitokimyasal analiz, hücre sayımı, mikroskopi ve kültürü içeren BOS'un mikrobiyolojik testiyle doğrulanır (52,53). Ancak, lomber ponksiyon işleminden önce antibiyotik kullanımı kültür verimini azaltarak tanısız belirsizliğe neden olabilir (53,54). Kısmen tedavi edilmiş bakteriyel menenjit ile viral menenjit arasında ayırım yapamama, gereksiz yere uzun süreli antibiyotik tedavisine ve hastaneye yatış sayısının ve süresinin artmasına neden olabilir (53,55,56). PCR dahil olmak üzere moleküler tanı testleri, cansız organizmalar da dahil olmak üzere mikrobiyal nükleik asitlerin hızlı tespiti ile tanıya yardımcı olabilir. PCR tetkiki, özellikle öncesinde antibiyotik kullanımının kültürün duyarlılığını azalttığı durumlarda menenjit teşhisi için kültürden daha duyarlı olabilir (53,57).

BOS PCR çalışılan hastalar incelendiğinde 3 hastanın BOS kültüründe üreme olmadığı görülmüş ve BOS PCR sonuçlarında ise hastaların birinde *N. meningitidis*, birinde Hib, bir diğerinde ise Parechovirus saptanmıştır. Çalışmamızda BOS PCR çalışılan hasta sayısının az olması tanıda PCR duyarlılığının incelenmesini olanaksız kılmıştır. Enterovirüsler (Coxsackie veya Echovirus grupları), tüm yaş gruplarında viral menenjitin en yaygın nedenidir ve parechovirüsler çocuklarda da yaygın olarak görülmektedir (58). Yüksek oranda bağışıklama kapsamına sahip ülkelerde viral menenjit, bakteriyel menenjitten daha yaygındır ve çocukluk menenjitlerinin tahmini %3 ile 18'i bakteriyel kökenlidir (58,59). Bakteriyel menenjit tedavisine zaman kaybetmeden ve toplumdaki antibiyotik duyarlılığına dayanılarak geniş spektrumlu ampirik antibiyotik başlanmalıdır. Sütçocukları ve büyük çocuklarda monoterapi olarak 3. kuşak sefalosporinler kullanılabilir.

Etkenin *S. pneumoniae* olduğu biliniyorsa veya Gram boyamada gram pozitif kok saptandıysa dirençli pnömokokları kapsamak için ampirik olarak vankomisin eklenmelidir (30). Viral menenjitlerde HSV enfeksiyonundan şüphelenildiğinde ampirik olarak asiklovir başlanmalıdır. BOS HSV PCR sonucu negatif gelen olgularda asiklovir kesilebilir (30,60). Çalışmamızda başlanan ampirik antimikrobiyal tedaviler incelendiğinde tedavi kombinasyonlarında en sık (70 hastanın 43 (%61,4) tanesinde) vankomisin ve 3.kuşak Sefalosporin ikilisinin olduğu ve toplamda 17 hastaya (%24,3) ampirik asiklovir tedavisi başlandığı saptanmıştır. Yetmiş hastanın 4 tanesinin (%5,7) ampirik tedavisine ise tekli 3.kuşak sefalosporin ile başlanmıştır.7 hastaya (%10) ise 3. kuşak sefalosporin ve asiklovir kombinasyonu başlanmıştır.

Çalışmamızda semptom ve bulgular, biyokimyasal bazı parametrelerle karşılaştırıldığında; ateşi olan hastaların ESR değerleri ateşi olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha yüksektir. Ateşi olan ve olmayanlar arasında diğer bakılan lökosit, nötrofil, lenfosit ve CRP değerleri ile istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Baş ve/veya boyun ağrısı olanların lenfosit ve platelet değerleri baş ve/veya boyun ağrısı olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha düşüktür. Nöbeti olan hastaların nötrofil değerleri nöbeti olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Meningeal irritasyon bulgusu olanların nötrofil değerleri meningeal irritasyon bulgusu olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha yüksek olup lenfosit ve platelet değerleri ise daha düşük olduğu görülmüştür.

SONUÇLAR

Çalışmamızda Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde anamnez, fizik muayene, mikrobiyolojik ve biyokimyasal tetkikler ile menenjit tanısı almış olan 1 ay - 18 yaş arasındaki 70 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş olup elde edilen sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

Hastaların yaş ortalaması $6,11 \pm 5,33$ (yıl) olup, hastaların %37,2 'si 1 yaş ve altındadır. Hastaların cinsiyeti incelendiğinde erkek cinsiyet hakimiyeti görüldü (erkek:kız=1.4:1). Başvuru mevsimleri incelendiğinde mevsimsel dağılım açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Hastaların başvuru semptomları ve fizik muayene bulguları incelendiğinde de en sık görülen semptom %84,3 oranıyla ateştir. Başvuruda ateşi olan hastaların ESR değerleri ateşi olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha yüksektir. Ateşi olan ve olmayanlar arasında diğer bakılan lökosit, nötrofil, lenfosit ve CRP değerleri ile istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Ateşten sonra en sık görülen semptom ise %48,6 görülen baş ve /veya boyun ağrısıdır ve başvuru şikayetlerinde baş ve/veya boyun ağrısı durumuna göre yaş (yıl) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-6,431$; $p=0,0001$). Baş-boyun ağrısı olanların yaşları, olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Baş-boyun ağrısı durumuna göre lenfosit ve platelet değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Baş ve /veya boyun ağrısı olanların lenfosit ve platelet değerleri, baş ve /veya boyun ağrısı olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüştür.

Hastaların %45,7 sinde ise bulantı kusma mevcuttu. Hastaların %61,4'ünde fizik muayenede meningeal irritasyon bulguları mevcut olup meningeal irritasyon bulgusu pozitif

olan %84,1' i 2 yaşın üzerindedir. Meningeal irritasyon bulguları olanların yaşı olmayanlara göre yüksektir ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Meningeal irritasyon bulgularının durumuna göre nötrofil, lenfosit ve platelet değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Meningeal irritasyon bulgusu olanların nötrofil değerleri meningeal irritasyon bulgusu olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha yüksek olup lenfosit ve platelet değerleri ise daha dūřuk olduğu görülmüştür.

Hastaların kan ve BOS analizleri incelendiğinde medyan değerler hemoglobin için 11,5 g/dL, lökosit için 11220/uL, platelet için 321500/uL , CRP için 25,9 mg/dl , ESR için 29 , BOS glikozu için 61,2 mg/dl, BOS proteini için 37,4 mg/dl ve hücre sayısı için 100/mm³'tür .Hastaların %94,3'nde BOS analizinde hücre tiplendirmesi yapıldığında PMNL hakimiyeti görülmüştür.

Dört hastanın BOS kültüründe üreme görülmüş olup 2' sinde *S. pneumoniae* remesi saptanmıştır. Üreme saptanan diğer 2 hastada ise VP şant bulunmakta olup BOS kültüründe birinde enterokok ve diğer hastanın BOS kültüründe Metisilin Rezistan *Stafilococcus hominis* remesi saptanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 5 tanesinde VP şant mevcuttu ve VP şantlı hastaların tamamı 1 yaşın altındadır.

BOS PCR çalışılan hastalar incelendiğinde 3 hastanın BOS kültüründe üreme olmadığı görülmüş ve BOS PCR sonuçlarında ise hastaların birinde *N. meningitidis*, birinde Hib ve bir diğerinde ise Parechovirus saptanmıştır. En sık başlanan ampirik antimikrobiyal tedavi vankomisin ve 3.kuşak sefalosporin kombinasyonudur.

Çalışmamızdaki 70 hastadan sadece 7 hastada BOS kültürü ve PCR yöntemleri ile etken patojen saptanabilmiştir. Etiyoloji belirlenemese de hastalar anamnez fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile menenjitten şüphelenilen ve BOS 'ta hücre sayısı ve BOS'un biyokimyasal analizi ile de menenjit tanısı doğrulan hastalardır. Bu nedenle özellikle başka bir sebeple açıklanamayan ateş, baş ağrısı ,kusma şikayeti ve fizik muayenede meningeal irritasyon bulgularının pozitif oluşu ,n fontaneli açık bir çocukta da bombe ve pulsatil fontanel varlığı tanıda menenjiti aklımıza getirmeli ve tanıya yönelik tetkikler ile birlikte özellikle de kontrendikasyon yoksa lomber ponksiyon yaparak BOS analizi ve ardından vakit kaybetmeden ampirik antibiyotik tedavisi ,destek tedavi ve gereğinde antiinflamatuvar tedavi ve eğer viral meningoensefalitten şüpheleniliyorsa HSV' ye yönelik asiklovir tedavisi başlanmalıdır.

ÖZET

Menenjit leptomeninkslerin ve subaraknoid alanın enflamasyonu ile giden bir merkezi sinir sistemi enfeksiyon hastalığıdır. Tanı testleri ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere karşın halen ciddi mortalite ve morbiditeye sahiptir. Bu nedenle erken tanı koymak ve bir an evvel etkene yönelik ampirik tedaviye başlamak oldukça önemlidir. Çalışmamıza hastanemizde menenjit tanısı almış 70 hasta dahil edilmiştir. Hastaların anamnez, fizik muayene, laboratuvar sonuçları ve başlanan tedavileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalarımızın çoğunluğu (%58,6) erkek ve %38,6'sı 1 yaş ve altındadır. İlkbahar ve yaz aylarında toplam başvuran hasta sayısı sonbahar kış aylarındaki başvuranlara göre daha fazladır. Hastalarımızın en sık başvuru şikayeti %84,3 ile ateştir. Meningeal irritasyon bulgusu 2 yaş ve üzerindeki hastalarda %86 oranında pozitifken bu oran 2 yaş altında %22,4 tür. Meningeal irritasyon bulgularının durumuna göre nötrofil, lenfosit ve platelet değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Meningeal irritasyon bulguları pozitif olanların nötrofil değerleri, meningeal irritasyon bulguları olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Meningeal irritasyon bulguları pozitif olanların lenfosit ve platelet değerleri, olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşüktür. Hastaların kan ve BOS analizleri incelendiğinde medyan değerler hemoglobin için 11,5 g/dL, lökosit için 11220/uL, platelet için 321500/uL, CRP için 25,9 mg/dl , ESR için 29 mm/sa , BOS glikozu için 61,2 mg/dL, BOS proteini için 37,4 mg/dl ve hücre sayısı için 100/mm³'tür. Hastalarımızın 4 tanesinde BOS kültüründe etken mikroorganizma saptanmıştır. Kültür negatif hastaların 3 tanesinde ise BOS PCR da etken patojen tespit edilmiştir. Hastalara başlanan en sık tercih edilen ampirik antimikrobiyal tedavi vankomisin ve 3.kuşak sefalosporin kombinasyonudur.

Anahtar kelimeler: Menejit, Ateş, Meningeal İrritasyon Bulguları, Beyin Omurilik Sıvısı



**RETROSPECTIVE ANALYSIS OF BIOCHEMICAL AND
MICROBIOLOGICAL ANALYZES OF PATIENTS HOSPITALIZED
IN THE PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT WITH THE
DIAGNOSIS OF MENINGITIS AND UNDERGOING LUMBAR
PUNCTURE
SUMMARY**

Meningitis is a central nervous system infectious disease with inflammation of the leptomeninges and subarachnoid space. Despite advances in diagnostic tests and treatment methods, it still has serious mortality and morbidity. Therefore, it is very important to make an early diagnosis and start empirical treatment for the causative agent as soon as possible. Seventy patients diagnosed with meningitis in our hospital were included into this study. The anamnesis, physical examination, laboratory results, and initiated treatments of these patients were retrospectively reviewed. The majority of our patients (58.6%) are male and 38.6% are 1 year old or younger. The total number of patients who refer to the hospital in the spring and summer months is higher than the ones who refer to the hospital in the autumn and winter months. The most common complaint of our patients was fever with 84.3%. Meningeal irritation sign is 86% positive in patients aged 2 years and older, while this rate is 22.4% under 2 years of age. A statistically significant difference was found in terms of neutrophil, lymphocyte, and platelet values according to the meningeal irritation findings ($p < 0.05$). The neutrophil values of those with positive signs of meningeal irritation were significantly higher than those without signs of meningeal irritation. The lymphocyte and platelet values of those with positive signs of meningeal irritation were significantly lower

than those without meningeal irritation signs. When the blood and CSF analyzes of the patients were examined, the median values were 11.5 g/dL for hemoglobin, 11220/uL for leukocytes, 321500/uL for platelets, 25.9 mg/dl for CRP, 29 mm/h for ESR, 61.2 mg/dL for CSF glucose, 37.4 for CSF protein and 100/mm³ for the number of cells. The causative microorganism was detected in the CSF culture in 4 of our patients. In 3 of the culture-negative patients, the causative pathogen was detected in the CSF PCR. The most preferred empirical antimicrobial therapy initiated for patients is the combination of vancomycin and a third-generation cephalosporin.

Keywords: Meningitis, Fever, Meningeal Irritation Signs, Cerebrospinal Fluid



KAYNAKLAR

1. Kara A. (2021) Bakteriyel Menenjitler İçinde Pediatri, Eds Neyzi O.,Ertuğrul T.,Darendeliler F. Nobel Tıp Kitabevleri Beşinci Baskı s665-676.
2. Hatipoğlu N. ,Yalçın I (2018) Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları. İçinde: Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Eds: Somer A. ,Salman N.,Yalçın I. İstanbul Tıp Kitabevleri, s141-163.
3. Kenneth L Tyler , Chapter 28: a history of bacterial meningitis, Handbook of clinical neurology . 2010;95:417-33.
4. Ceyhan M, Yildirim I,Balmer P et al. A Prospective Study of Etiology of Childhood Acute Bacterial Meningitis, Turkey.Emerg Infect Dis. 2008;14: 1089-96.
5. Ceyhan M, Ozsurekci Y,Tanır Basaranoglu S. Et al Multicenter Hospital-Based Prospective Surveillance Study of Bacterial Agents Causing Meningitis and Seroprevalence of Different Serogroups of Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae Type b, and Streptococcus pneumoniae during 2015 to 2018 in Turkey.
6. Posados E.,Fisher J Pediatric bacterial meningitis: an update on early identification and management *Pediatric Emergency Medicine Practice* 2018 Nov;15(11):1-20.Epub 2018 Nov 1.
7. Kocagözoğlu SG ve Özkaya Parlakay A. Çocuklarda Akut Bakteriyel Menenjitlere Güncel Yaklaşım. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2021;15:437-446.
8. Prober CG, Srinivas NS, Mathew R. Central Nervous System Infections. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N (eds), *Nelson Textbook Of Pediatrics* 20th Edition. Philadelphia: Elsevier Inc 2016:2936-48.
9. Kanra ve ark. Menenjit I: Etiyopatogenez *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 57-66.
10. van Deuren M, Brandtzaeg P, vander Meer JWM. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 144-166.
11. Burns IT, Zimmerman RK. Haemophilus influenzae type B disease, vaccines, and care of exposed individuals. *J Fam Pract* 2000; 49 (9 Suppl): S7-S13.
12. Aronin SI, Quagliarello VJ. New perspective on pneumococcal meningitis. *Hosp Pract* 2001; 2: 43-6, 49- 50, 51.

13. Tracy A, Waterfield T. How to use clinical signs of meningitis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2020 Feb;105(1):46-49. doi: 10.1136/archdischild-2018-315428. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30692129.
14. Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H et al. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. *Alzheimers Dement (Amst).* 2017 May 18;8:111-126.
15. Seehusen DA, Reeves MM, Fomin DA. Cerebrospinal fluid analysis. *Am Fam Physician.* 2003 Sep 15;68(6):1103-8.
16. Lyons MK, Meyer FB. Cerebrospinal fluid physiology and the management of increased intracranial pressure. *Mayo Clin Proc.* 1990 May;65(5):684-707.
17. Conly JM, Ronald AR. Cerebrospinal fluid as a diagnostic body fluid. *Am J Med.* 1983;751B:102-8.
18. Prober CG, Srinivas NS, Mathew R. Central Nervous System Infections. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N (eds), *Nelson Textbook Of Pediatrics 20th Edition.* Philadelphia: Elsevier Inc 2016:2936-48.
19. Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am.* 1999;13:579-94.
20. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS.* 1997; 11:1-17.
21. Tanel RE, Kao SY, Niemiec TM, Loeffelholz MJ, Holland DT, Shoaf LA, et al. Prospective comparison of culture vs genome detection for diagnosis of enteroviral meningitis in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996; 150:919-24.
22. Kanra ve ark. Menenjit III: Tedavi , Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi Temmuz - Eylül 2003 46: 217-223 .
23. Kaul A, Chandwani S. Dexamethasone in bacterial meningitis: to use or not to use? *Indian J Pediatr* 1996; 63: 583-589.
24. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 1997; 278: 925-931.
25. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al.; Emerging Infections Program Network. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med.* 2011;364(21):2016-2025.

26. Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention HILLARY R. MOUNT, MD, and SEAN D. BOYLE, DO, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio *Am Fam Physician*. 2017 Sep 1;96(5):314-322.
27. Dias SP, Brouwer MC, Bijlsma MW, van der Ende A, van de Beek D. Sex-based differences in adults with community-acquired bacterial meningitis: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(2):121.e9–121.e15.
28. Richardson MP, Reid A, Tarlow MJ, Rudd PT. Hearing loss during bacterial meningitis [published correction appears in *Arch Dis Child*. 1997;76(4):386]. *Arch Dis Child*. 1997;76(2):134–138.
29. Chandran A, Herbert H, Misurski D, Santosham M. Long-term sequelae of childhood bacterial meningitis: an underappreciated problem. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1):3–6.
30. M. Acar ve ark., Çocuklarda Menenjitte Güncel Yaklaşım *Çocuk Dergisi* 14(3):95-99, 2014.
31. Hacımustafaoğlu M. Konjuge Pnömonokok Aşıları *J Pediatr Inf* 2011; 5: 45-6
32. Meningokok Aşıları Uygulama Önerileri, Mehmet Ceyhan 2019, https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2019/11/meningokok_klimik_compressed.pdf.
33. Hatipoğlu N. (2021) Aseptik Menenjitler İçinde Pediatri, Eds Neyzi O.,Ertuğrul T.,Darendeliler F. Nobel Tıp Kitabevleri Beşinci Baskı s677-678.
34. Kaur H, Betances EM, Perera TB. Aseptic Meningitis. [Updated 2021 Jun 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557412>.
35. Kohil A, Jemmieh S, Smatti MK, Yassine HM. Viral meningitis: an overview. *Arch Virol*. 2021 Feb;166(2):335-345. doi: 10.1007/s00705-020-04891-1. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33392820; PMCID: PMC7779091.
36. Hatipoğlu N. (2021) Tüberküloz İçinde Pediatri, Eds Neyzi O.,Ertuğrul T.,Darendeliler F. Nobel Tıp Kitabevleri Beşinci Baskı s725-736.
37. Daniel BD, Grace GA, Natrajan M. Tuberculous meningitis in children: Clinical management & outcome. *Indian J Med Res*. 2019 Aug;150(2):117-130. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_786_17. PMID: 31670267; PMCID: PMC6829784.
38. Kuti BP, Bello EO, Jegede TO, Olubosede O. Epidemiological, clinical and prognostic profile of childhood acute bacterial meningitis in a resource poor setting. *J Neurosci Rural Pract*. 2015;6(4):549-57. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.165424>.

39. Terzi HA, Aydemir Ö, Karakeç E Bir Üniversite Hastanesinde Ensefalit/Menenjit Şüpheli Hastalarda, Beyin Omurilik Sıvısı Örneklerinin Bakteriyel ve Viral Açından İncelenmesi Türk Mikrobiyoloji Cem Derg 2019;49(1):11-16 doi:10.5222/TMCD.2019.011.
40. Jarousha AM, Afifi AA. Epidemiology and risk factors associated with developing bacterial meningitis among children in Gaza Strip. Iran J Public Health. 2014;43(9):1176-83.
41. Nickerson JW, Attaran A, Westerberg BD, Curtis S, Overton S, Mayer P. Fatal bacterial meningitis possibly associated with substandard ceftriaxone-Uganda, 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;64(50- 51):1375-7.
42. Kurup PJ, Al-Abri S, Al-Mahrooqi S, Al-Jardani A, Bawikar S, Al-Rawahi B, et al. Epidemiology of Meningitis in Oman-Implications for Future Surveillance. J Epidemiol Glob Health. 2018 Dec;8(3-4):231-235. doi: 10.2991/j.jegh.2018.02.001. PMID: 30864769; PMCID: PMC7377570.
43. Kim BG, Jang MS, Kim J. Epidemiology of Pediatric Meningitis in South Korea From 2010 to 2018: A Population-based Retrospective Cohort Study. Pediatr Infect Dis J. 2021 Oct 1;40(10):885-891. doi: 10.1097/INF.0000000000003190. PMID: 33990524.
44. Shukla B, Aguilera EA, Salazar L, Wootton SH, Kaewpoowat Q, Hasbun R. Aseptic meningitis in adults and children: Diagnostic and management challenges. J Clin Virol. 2017 Sep;94:110-114. doi: 10.1016/j.jcv.2017.07.016. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28806629; PMCID: PMC5581214.
45. Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C, Daikos GL, Lagona E, Douridas P, et al. Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases. PLoS One. 2007 Aug 1;2(7): e674. doi: 10.1371/journal.pone.0000674. PMID: 17668054; PMCID: PMC1933255.
46. Kanra ve ark. Menenjit II: Klinik Bulgular ve Tanı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:128-138.
47. Bonsu BK, Harper MB. Fever interval before diagnosis, prior antibiotic treatment, and clinical outcome for young children with bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2001; 32: 566-572.
48. Telhan T ve ark. Ventriküloperitoneal Şant Enfeksiyonu Gelişmiş Çocukların Etiyolojik ve Prognostik Açılardan Değerlendirilmesi Çocuk Enf Derg 2010; 4: 100-3.
49. Rekate HL. Treatment of hydrocephalus, In: Albright L, Pollack I, Adelson D(eds). Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery. New York: Thieme Medica Publishers; 1999. p.45-73.

50. Pople IK, Bayston R, Hayward RD. Infection of cerebrospinal fluid shunts in infants: a study of etiological factors. *J Neurosurg* 1992; 77: 29-36.
51. Güzelbağ E, Erşahin Y, Mutluer S. Cerebrospinal fluid shunt complications. *The Turkish Journal of Pediatrics* 1997; 39: 363-71.14.
52. Polage CR, Cohen SH. State-of-the-Art Microbiologic Testing for Community-Acquired Meningitis and Encephalitis. *Journal of clinical microbiology*. 2016;54(5):1197–202. 10.1128/JCM.00289-16.
53. Khumalo J, Nicol M, Hardie D, Muloiwa R, Mteshana P, Bamford C. Diagnostic accuracy of two multiplex real-time polymerase chain reaction assays for the diagnosis of meningitis in children in a resource-limited setting. *PLoS One*. 2017 Mar 27;12(3):e0173948. doi: 10.1371/journal.pone.0173948. PMID: 28346504; PMCID: PMC5367690.
54. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics*. 2001;108(5):1169–74.
55. Archimbaud C, Chambon M, Bailly JL, Petit I, Henquell C, Mirand A, et al. Impact of rapid enterovirus molecular diagnosis on the management of infants, children, and adults with aseptic meningitis. *Journal of medical virology*. 2009;81(1):42–8. 10.1002/jmv.21330 .
56. Giulieri SG, Chapuis-Taillard C, Manuel O, Hugli O, Pinget C, Wasserfallen JB, et al. Rapid detection of enterovirus in cerebrospinal fluid by a fully-automated PCR assay is associated with improved management of aseptic meningitis in adult patients. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2015; 62:58 –62.
57. Yang S, Rothman RE. PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. *The Lancet Infectious diseases*. 2004;4(6):337–48. 10.1016/S1473-3099(04)01044-8 .
58. Cantu RM, M Das J. Viral Meningitis. 2021 Nov 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31424801.
59. Mijovic H, Sadarangani M. To LP or not to LP? Identifying the Etiology of Pediatric Meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Jun;38(6S Suppl 1): S39-S42. Doi:10.1097/INF.0000000000002313. PMID:31205243.
60. Bronstein DE , Glaser CA. Aseptic meningitis and viral meningitis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P, eds. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 484-92.

EKLER

EK 1:



TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Hastanemizde Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde Menenjit Tanısı ile Yatan Ve Lomber Ponksiyon Yapılan Hastaların Biyokimyasal Ve Mikrobiyolojik Analizlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi		
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Nedim Samancı / TNKÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	30.03.2021		
	Araştırma Protokol Numarası	2021.66.03.06		
	Araştırmanın Türü	Prospektif <input type="checkbox"/>	Retrospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer:
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ BAP <input type="checkbox"/>	Araştırmacı <input checked="" type="checkbox"/> Diğer:
	Araştırmanın Bütçesi	135 ₺		
	Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>	
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.			

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------------	--

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlişkili		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aysin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda bulunma.

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER

İmza: