

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ
VE
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



ÇOCUK ACİL POLİKLİNİĞİNE ATEŞ ŞİKAYETİ İLE
BAŞVURAN VE LOMBER PONSİYON YAPILAN
HASTALARIN BEYİN OMURİLİK SIVISI ÖRNEKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Merve Özkan

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Metin Uysalol

(İstanbul- 2020)

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine eklediğimi, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Merve Özkan



TEŞEKKÜR

Üyesi olma gururunu 2007'den beri duyduğum ve ömrüm boyunca bu onuru taşıyacağım kurumum İstanbul Tıp Fakültesi'ne

Bilgi ve tecrübeleri ile iyi bir hekimi olabilmem için emek veren ve her daim destekleyen İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü müdürü ve İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Mübeccel Demirkol başta olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Metin Uysalol'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, desteklerini hep hissettiğim çok sevdiğim uzmanlarıma,

Bu yoğun ve zorlu asistanlık sürecinde hayatımı güzelleştiren başta Dr. Ceyda Öney, Dr. Tuğçe Göksu Yılmaz Kabil, Dr. Neslihan Özhan ve "1 kişi hariç" ekibi olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Farklı ailelerden gelsek de kendi güzel ailemizi kurduğumuz, çok sevdiğim lise arkadaşlarıma,

Desteklerini her daim hissettiğim, kendi ayaklarım üzerinde tereddütsüz durmamı sağlayan ve beni sevgi ile büyüten canım aileme içtenlikle teşekkür ederim.

Bu coğrafyada özgür bir kadın olarak bilim insanı olmamı sağlayan, ilkeleri ışında hiç tereddütsüz yürümeye devam edeceğim Ulu Önder Mustafa Kemal Atatürk'e sonsuz saygılarımla...

"Gençliği yetiştiriniz. Onlara ilim ve irfanın müspet fikirlerini veriniz. Geleceğin aydınlığına onlarla kavuşacaksınız."

Dr. Merve Özkan

İstanbul, 2020

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
KISALTMA LİSTESİ	vii
ÖZET	1
ABSTRACT.....	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. ÇOCUKLARDA ATEŞ.....	6
2.1.3. Ateşin Değerlendirilmesi	8
2.1.4. 90 Günden Küçük Ateşli Çocuk	8
2.1.4.2. Değerlendirme	12
2.1.4.2.1. Anamnez	12
2.1.4.2.2. Fizik Muayene	12
2.1.4.2.3. Tetkik	13
2.1.5. 3-36 Ay Arası Çocuklarda Odağı Bulunamayan Ateş.....	19
2.2. ÇOCUKLARDA MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ İNFEKSİYONLARI.....	21
2.2.1. Çocuklarda Menenjit.....	21
2.2.1.1. Bakteriyel Menenjit	21
2.2.1.2. Viral Menenjit	26
2.2.2. Çocuklarda Viral Ensefalit	27
2.4. BEYİN OMURİLİK SIVISI VE ÇOCUKLARDA LOMBER PONSİYON.....	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	32
3.2. SONUÇ PARAMETRELERİ.....	32
3.2.1. Klinik Parametreler	32
3.2.2. Laboratuvar Parametreleri.....	34

3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER.....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Genel Özellikler.....	36
4.2. Genel Popülasyondaki Fizik Muayene ve Laboratuvar Sonuçları	37
4.3. Genel Popülasyondaki Son Tanılar	40
4.4. Genel Popülasyondaki Son Taniya Göre Fizik Muayene Bulguları	42
4.5. Genel Popülasyondaki Son Taniya Göre Laboratuvar Bulguları.....	44
4.7. Bakteriyel ve Viral Menenjit Tanılı Hastaların Klinik Bulguları	47
4.8. Bakteriyel ve Viral Menenjit Tanılı Hastaların Laboratuvar Bulguları.....	48
5.TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	65
7. KAYNAKLAR	66
CURRICULUM VITAE.....	80
EK-1: ETİK KURUL KARARI	83

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Adım Adım Yaklaşım Algoritması

Şekil 2. Menenjit Durumuna Göre Akut Bilinç Değişikliği

Şekil 3. Menenjit Durumuna Göre Meningeal İrritasyon Bulgusu

Şekil 4. Tanılara Göre BOS WBC Dağılımı

Şekil 5. Bakteriyel ve Viral Menenjite Göre CRP Değeri

Şekil 6. Bakteriyel ve Viral Menenjitte BOS Total Protein Değeri



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. *Boston, Milwaukee, Philadelphia ve Rochester Kriterleri*

Tablo 2. *Çocuklarda Bakteriyel Menenjit Etkenleri*

Tablo 3. *Menenjitte BOS Biyokimya Özellikleri*

Tablo 4. *Bakteriyel Menenjit Skoru Kriterleri*

Tablo 5. *Genel Hasta Popülasyonunun Demografik ve Klinik Özellikleri*

Tablo 6. *Genel Popülasyondaki Akut Bilinç Değişikliği ve Meningeal İritasyon Bulgusu*

Tablo 7. *Genel Popülasyondaki Laboratuvar Değerleri*

Tablo 8. *Genel Popülasyondaki BOS Bulguları*

Tablo 9. *Genel Popülasyondaki Kültür Üreme Sonuçları*

Tablo 10. *Genel Popülasyondaki Viral Menenjit Paneli Sonuçları*

Tablo 11. *Menenjit Durumuna Göre Ön Tanılar*

Tablo 12. *Menenjit Durumuna Göre Fizik Muayene Bulguları*

Tablo 13. *Menenjit Durumuna Göre Laboratuvar Bulguları*

Tablo 14. *Menenjit Durumuna Göre BOS Analizleri*

Tablo 15. *Tanılara Göre BOS WBC Değerleri*

Tablo 16. *Tanılara Göre Dağılım*

Tablo 17. *Bakteriyel ve Viral Menenjite Göre Fizik Muayene Bulguları*

Tablo 18. *Bakteriyel ve Viral Menenjitte Demografik ve Laboratuvar Sonuçları*

Tablo 19. *BM ve VM'e göre CRP Değeri*

Tablo 20. *Bakteriyel ve Viral Menenjitte BOS Değerleri*

Tablo 21. *BM ve VM'te BOS Total Protein Değeri*

KISALTMA LİSTESİ

AOM: Akut Otitis Media

AS: Aseptik Menenjit

BM: Bakteriyel Menenjit

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CBİ: Ciddi Bakteriyel İnfeksiyon

CNS: Central Nervous System (Merkezi Sinir Sistemi)

CRP: C-Reaktif Protein

CSF: Cerebrospinal Fluid (Beyin Omurilik Sıvısı)

EV: Enterovirus

FK: Febril Konvülsiyon

GBS: Grup B streptokok

HHV-6: Human Herpesvirus-6

HHV-7: Human Herpesvirus-7

HiB: Haemophilus influenzae tip B

HSV: Herpes Simpleks Virus

IL: İnterlökin

İBİ: İnvaziv Bakteriyel İnfeksiyon

İYE: İdrar Yolu İnfeksiyonu/ Üriner Sistem İnfeksiyonu

KPA: Konjuge pnömokok aşısı

MRKNS: Metisilin Resistant Koagülaz Negatif Stafilokok

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

LP: Lomber Ponksiyon

PCT: Prokalsitonin

PG: Prostoglandin

PNL: Polimorf Nüveli Lökosit

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RBC: Eritrosit

RSV: Respiratuar Sinsityal Virus

TİT: Tam İdrar Tetkiki

TM: Timpanik Membran

VM: Viral Menenjit

VSP: Viral Solunum Paneli

VZV: Varicella Zoster Virus

WBC: Lökosit



ÖZET

Çocuk Acil Polikliniğine Ateş Şikayeti İle Başvuran ve Lomber Ponksiyon Yapılan Hastaların Beyin Omurilik Sıvısı Örneklerinin Değerlendirilmesi

Merkezi sinir sistemi infeksiyonları sıklıkla viral etkenlerle meydana gelse de bakteriyel etkenler nadir de olsa karşımıza çıkmaktadır. Bakteriyel menenjitte tedavinin gecikmesi ciddi mortalite ve morbidite riski taşıdığından kültür sonuçlarından önce hastalığın tanınması hayati önem taşır

Amaç: Çalışmamızın ilk amacı klinik ve laboratuvar bulgularının lomber ponksiyon kararı alma üzerindeki performansını değerlendirmek; ikincisi ise bakteriyel ve viral menenjit ayırımında kliniğimiz koşullarında prediktif eşik değerler elde etmektir.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Acil Bilim Dalı'na 01.01.2014 - 30.04.2019 tarihleri arasında ateş nedeniyle başvurup acil servis yatışı sırasında lomber ponksiyon yapılan 1 ay – 18 yaş arası hastalar İstanbul Üniversitesi'ne ait hastane bilgi yönetimi sistemleri (Ishop® ve ORACLE) ve hasta yatış dosyaları kullanılarak geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya dahil ettiğimiz 117 hastanın yaş, cinsiyet, ön tanı, dosyaya kaydedilen vücut sıcaklığı, akut bilinç değişikliği varlığı, fizik muayenede meningeal irritasyon bulgusu varlığı, tam kan sayımı sonuçları, serum ve BOS laboratuvar sonuçları, hemositometri ile BOS direkt hücre sayımı, BOS Gram boyama sonuçları, bakteriyolojik ve virolojik sonuçlar geriye dönük olarak kaydedildi.

Bulgular: Lomber ponksiyon yaptığımız hastalarımızın 13(%11.1)'ünde bakteriyel menenjit, 17(%14.5)'sinde viral menenjit, 37(%31.6)'sinde şüpheli menenjit (aseptik menenjit) saptanırken 50(%42.7) hastamızda menenjit saptanmamıştır. Bakteriyle menenjit tanılı hastalarda viral menenjit tanılı hastalara göre CRP ve BOS total protein değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı yükseklik mevcuttu.

Sonuç: BOS'ta lökositler hücre artışı MSS infeksiyonu tanısı için mutlak gerekliliktir; bu infeksiyonlar sıklıkla viral nedenlerle meydana gelse de PCT başta olmak üzere CRP, BOS

WBC ve n6trofil sayısı, BOS protein konsantrasyonu, BOS/kan glikoz düzeyi, Gram boyama sonuçları k6lt6r ıkmadan bakteriyel etkenleri tanımamıza yardımcı olurlar.



ABSTRACT

Evaluation of the Cerebrospinal Fluid Samples of the Patients Referred with Fever to Pediatric Emergency Department and Underwent to Lumbar Puncture

Even though central nervous system infections are frequently caused by viral agents, bacterial agents are rarely seen. Recognition of the bacterial meningitis before culture results is vital because delayed treatment may cause the risk of mortality and morbidity increase.

Aim: The first aim of our study is to evaluate the performance of clinical and laboratory findings on lumbar puncture decision making. The second is to obtain predictive thresholds for bacterial and viral meningitis under the conditions of our clinic.

Materials and Methods: We studied retrospectively the results of 117 patients aged between 1 month and 18 years old who referred to Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine Pediatrics Emergency Department with fever and underwent to lumbar puncture between the dates 01.01.2014 and 30.04.2019 by using Istanbul University hospital information systems (Ishop® and ORACLE) and patients' charts.

Results: From our 117 patients who underwent to lumbar puncture; 13(%11.1) were diagnosed with bacterial meningitis, 17(%14.5) were diagnosed with viral meningitis, 37(%31.6) were diagnosed with suspected meningitis (aseptic meningitis) and central nervous system infection hasn't seen in 50(%42.7) of 117 patients. It is found that CRP and CSF total protein levels are statistically higher in the patients diagnosed with bacterial meningitis than viral meningitis. There was a statistically significant increase in CRP and CSF total protein values in patients with bacterial meningitis compared to patients with viral meningitis.

Conclusion: Increase in the count of leukocytes in CSF is an absolute requirement to diagnose CNS infections. Even though these infections are frequently caused by viral agents; primarily PCT, CRP, CSF WBC and neutrophil counts, CSF protein level, CSF/serum glucose ratio, Gram stain help to recognise bacterial agents before the cultures result.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Lomber ponksiyon(LP) yapılarak örneklenen beyin omurilik sıvısı(BOS) incelemesi merkezi sinir sistemi infeksiyonlarının tanısında altın standart yöntemdir. Tüm popülasyondaki bakteriyel menenjit olguları göz önüne alındığında %80'i çocuklarda; sıklıkla da 1 yaş altında görülmektedir (1). Konjuge aşuların uygulamaya koyulmasıyla bakteriyel menenjit sıklığı belirgin azalma göstermiş olsa da tanı ve tedavinin gecikmesi mortalite ve morbidite oranlarını yükseltir (2). Buna karşın bakteriyel nedenlere göre daha selim seyirli olan viral menenjit ise sıklıkla tedavi gerektirmez. Ancak viral, bakteriyel, paraziter veya fungal tüm merkezi sinir sistemi infeksiyonları benzer klinik şikayetlerle kendini gösterdiğinden özellikle viral menenjitler uzun süreli hastane yatışı ve gereksiz antibiyotik kullanımına neden olmaktadır. Süt çocuklarında ateş, ağlama, beslenememe, uyandırılmama gibi nonspesifik şikayetler; daha büyük çocuklarda ateş, uykuya meyil, baş ağrısı gibi gene nonspesifik şikayetler ile klinik olarak ayırımın yapılması pek mümkün değildir (3). Laboratuvar sonuçları; özellikle periferik total nötrofil sayısı, C- Reaktif Protein (CRP), prokalsitonin (PCT) etken ayırımında bize ipucu sağlasa da kesin tanı kültür sonuçlarıyla koyulur (4). Bakteriyel etken varlığında bakterinin yoğunluğuna göre kültürlerde üreme sıklıkla ilk 72 saat içinde olsa da kültürlerin sonuçlanması 120 saati bulabilmektedir (5). Buna ek olarak bakteriyel menenjitli olgularda BOS kültür pozitifliği %40'lardadır (6). Tüm bu sebepler göz önüne alındığında hastanın klinik durumu ve fizik muayene bulgularına göre lomber ponksiyon kararı alınmalı; bu bulgular ve laboratuvar sonuçları birlikte değerlendirilerek, kültür sonuçları beklenmeden tedaviye hızlıca karar verilmelidir.

Merkezi sinir sistemi infeksiyonu, subaraknoid kanama, intrakranyal basınç artışı gibi hastalıklarda tanı ve bazı malignitelerde intratekal tedavi yöntemi olarak sıklıkla yapılan lomber ponksiyon, doğru bir teknikle deneyimli kişiler tarafından yapıldığında komplikasyon oranı çok az olsa da aileleri endişelendiren ve onay verme sırasında tereddütte kaldıkları bir işlemdir. Beyin ödemi, intrakranyal yer kaplayıcı lezyon ya da kanama diatezi varlığında ciddi nörolojik durumlara sebep olabilmektedir. Tüm bu sebepler göz önüne alınarak lomber ponksiyon kararı verilirken hasta seçimi dikkatlice yapılmalı, işlem ailelere etraflıca açıklanmalı ve sonuçlara göre tedavi kararı hızlıca verilmelidir.

Bu bağlamda merkezi sinir sistemi infeksiyonu şüphesiyle lomber ponksiyon yaptığımız

hastaların klinik ve laboratuvar sonuçlarını değerlendirdiğimiz bu çalışmamızın iki amacı vardır. Birincisi klinik ve laboratuvar bulgularının son tanı üzerindeki performanslarını değerlendirmek; ikincisi ise bakteriyel ve viral menenjit ayırımında kliniğimizin koşullarına göre öngörülebilir tanısal eşik değerler elde etmektir.

Araştırmamızın hipotezi, bazı klinik ve laboratuvar parametrelerinin daha net lomber ponksiyon kararı alınmasında ve uzun sürede sonuçlanan kültür testleri beklemeden son tanı üzerinde belirleyici olacağı ve tanısal doğruluğu iyileştireceğidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇOCUKLARDA ATEŞ

Ateş merkezi sinir sistemi tarafından kontrol edilen, spesifik bir biyolojik yanıtın parçası olarak ortaya çıkan, vücut sıcaklığının anormal yükselmesidir. Klinik pratikte en yaygın ateş ölçüm bölgeleri timpanik membran, aksilla, ağız ve rektumdur. Bu bölgelerin her birinin kendi normal değerleri vardır (7). Rektal ölçüm genellikle vücut sıcaklığının ölçülmesi için referans standart olarak kabul edilir (8). Ateşli bebeklerde ve küçük çocuklarda ciddi enfeksiyon riskini ortaya koyan çalışmaların çoğu, rektal sıcaklıklara dayanmıştır. Nötropenik hastalarda rektal ölçüm kontrendikedir. Oral ölçüm genellikle bilinci açık büyük çocuklarda tercih edilir. Ancak oral ölçüm rektal ölçüme göre ağız solunumundan dolayı 0.6 ° C daha düşüktür; bu fark taşipneik hastalarda daha fazladır (7,9). Aksiller ölçüm rektal ölçüme göre her zaman daha düşüktür ancak aralarındaki fark çevresel koşullara göre değişkenlik gösterebilir (10). Timpanik membran (TM) kızılötesi termometreler, TM tarafından üretilen ısı miktarını ölçer ve vücut iç sıcaklığına yakın değerleri gösterir (9). Kızılötesi temaslı ve temassız alın termometreleri temporal arterlerin ürettiği ısı miktarını ölçer. Bu tür ölçümlerin doğruluğu terleme veya vasküler değişikliklerden etkilenebilir (7).

2.1.1. Normal Vücut Sıcaklığı

Ortalama normal vücut sıcaklığın genel olarak 37 ° C olduğu düşünülmektedir (11). Normal vücut sıcaklığı, hastalıkların yanı sıra yaş, günün saati, aktivite düzeyi ve adet döngüsünün evresine göre değişir (7,9). Bebekler ve küçük çocuklar, büyük çocuklar ve yetişkinlere göre genellikle daha yüksek vücut sıcaklıklarına sahiptir. Bu, bebeklerin ve küçük çocukların daha büyük yüzey alanı/tartı oranına ve daha yüksek metabolik hıza sahip olmaları ile ilgilidir. Yenidoğan döneminde (0 - 28 gün arası), ortalama normal sıcaklık 37.5 ° C'dir (rektal), normal üst limit 38 ° C kabul edilir (12).

2.1.2. Artmış Vücut Sıcaklığı

Artmış vücut sıcaklığı ateş (hipotalamik ayar noktasının yükselmesiyle ile artan vücut sıcaklığı) veya hipertermi (normal hipotalamik ayar noktası ile artan vücut sıcaklığı) sonucu ortaya çıkabilir.

2.1.2.1. Ateş

Ateş, merkezi sinir sistemi tarafından kontrol edilen spesifik bir biyolojik yanıtın parçası olarak ortaya çıkan vücut sıcaklığının anormal yükselmesidir. Sağlıklı yenidoğan (0 ile 28- 30 gün) ve küçük çocuklar (1 ile 3 aylık) için endişe duyulan ateş genellikle 38.0 ° C (rektal) olarak tanımlanır. 3-36 aylık çocuklarda, genellikle ≥ 38.0 ila 39.0 ° C (rektal) arasında değişen sıcaklıklar ile tanımlanır; eğer fizik muayenede ateş odağı yoksa ≥ 39.0 ° C endişe duyulan ateştir. Daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde ateş ≥ 37.8 ° C (oral) sıcaklıklarla tanımlanabilir ve endişe duyulan ateş ≥ 39.5 ° C'dir (12).

2.1.2.2. Patogenez

Ateş, kan ve dokulardaki fagositik hücreler kaynaklı interlökin (IL)-1, IL-6, tümör nekroz faktörü, interferon-alfa ve diğer endojen pirojenik sitokinlerin sentezi ve salınımı ile periferik olarak başlayan, oldukça koordineli bir olaylar dizisinin sonucudur (13). Bu sitokinler kana girer ve prostaglandinlerin, özellikle prostaglandin E2'nin (PGE2) sentezinde ani bir artışa yol açtıkları anterior hipotalamusa taşınır. PGE2'nin beyine girişi, vücut sıcaklığı için olan hipotalamik ayar noktasını yükseltir. Pirojenik sitokinler ateşe neden olmanın yanı sıra, akut faz proteinlerinin karaciğer tarafından sentezini arttırırken serum demir ve çinko seviyelerini düşürür, lökositozu tetikler ve iskelet kası proteolizini hızlandırır. IL-1 ayrıca yavaş dalga uykusunu tetikleyerek ateşli hastalıklar ile sıkça ilişkilendirilen uykuya meyilin açıklaması da olabilir. Periferik PGE2'deki artış, sıklıkla ateşe eşlik eden miyaljiler ve eklem ağrılarına sebep olur. Artmış kalp hızı, ateşe normal bir fizyolojik cevaptır.

2.1.2.3. Hipertermi

Hipertermi, hipotalamustaki termoregülatör ayar noktasında bir değişiklik olmadan gerçekleşen vücut sıcaklığının anormal yükselmesidir. Hipertermik hastalarda vücut sıcaklığı antipiretik ajanlara cevap vermez. Hiperterminin karakteristik klinik özellikleri arasında çevresel ısıya maruz kalma öyküsü veya normal termoregülasyonu bozan ilaçların kullanımı (ör. Antikolinerjikler) bulunur.

2.1.3. Ateşin Değerlendirilmesi

Ateş, özellikle hasta görünümlü çocukta nedeninin araştırılması gereken altta yatan bir hastalığın belirtisidir. Ateşin antipiretiklere yanıtı olması enfeksiyonun bakteriyel ya da viral ayrımının yapılmasında yardımcı olmaz (14). Çoğu durumda, ateşli çocuğun akut enfeksiyonun sebebinin gösteren ek belirtileri vardır. Bununla birlikte özellikle altta yatan hastalığı olan çocuklarda daha ciddi ve hatta yaşamı tehdit edici bir sürecin işareti olabilir.

Ateş yönetiminde ilk adım nedenini saptamak olmalıdır. Neden saptandıktan sonraki adım çocuğun konforunu arttırmaktır.

2.1.4. 90 Günden Küçük Ateşli Çocuk

Üç aylıktan küçük bebeklerde ateşi tespit etmek için standart yöntem rektal ölçümdür ve 38 ° C ve üstü ölçümler ateş olarak değerlendirilir. Ateşli bebeği değerlendirirken amaç, invaziv bakteriyel enfeksiyon (İBİ: bakteriyemi ve / veya menenjit) veya ciddi viral enfeksiyon (*Herpes Simpleks Virus*) açısından yüksek risk altındaki, antimikrobiyal tedavi ve hastane yatışı gereken bebekleri tespit etmektir. Çalışmaların bir kısmı çocukluk çağı aşularının(konjuge pnömokok, *Haemophilus influenzae* tip B, varicella, rota virus gibi) ve perinatal grup B streptokok(GBS) profilaksisinin yaygınlaşmasından önce yapılmıştır. Bu nedenle bebeklerde ateşin enfeksiyöz etiolojisi konusundaki çalışmaların verilerini genelleştirmek doğru olmaz (15).

2.1.4.1. Etiyoloji

2.1.4.1.1. Viral Enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonlar bebeklerde en sık görülen ateş nedenidir. Spesifik patojene ve testin türüne bağlı olarak viral enfeksiyonlar ateşli bebeklerin %58'ine kadar belgelenebilirken bakteriyel enfeksiyonlar çocuklardaki ateşin %10 ile 15'ini oluşturmaktadır (16,17). 4000'ün üzerinde ateşli küçük bebekten viral solunum paneli (VSP) alınarak yapılan bir çalışmada *Rhinovirus* en sık etken olarak saptanırken bunu *Respiratuar Sinsityal Virus* (RSV), *Parainfluenza* ve *Influenza* virusları izlemiştir (17). Viral enfeksiyonu olan 28 günün altındaki yenidoğanlarda eşzamanlı invaziv bakteriyel hastalık riski de yüksektir. 29 ile 90 gün arası bebekler invaziv bakteriyel hastalık için daha düşük riski taşırlar; ancak idrar yolu enfeksiyonu için hala önemli risk altındadırlar.

Ateşli küçük bebeklerde ciddi infeksiyonlara neden olabilecek virusler şunlardır:

- *Herpes Simpleks Virus (HSV)*
- *Varicella-Zoster Virus (VZV)*
- *Enterovirus*
- *Influenza virus*
- RSV

Yenidoğan ve küçük bebeklerde T hücre kaynaklı immunité düşük olduğundan viral infeksiyondan kaynaklanan mortalite daha yüksektir.

2.1.4.1.2. İnvaziv Bakteriyel İnfeksiyon (İBİ)

Küçük bebeklerde ateş ile ilgili çalışmalarının bir çoğu invaziv bakteriyel infeksiyonu (İBİ) bakteriyemi, bakteriyel menenjit, bakteriyel pnömoni, cilt ve yumuşak doku infeksiyonu, osteomyelit, bakteriyel gastroenterit, septik artrit veya üriner sistem infeksiyonu gibi ciddi bakteriyel infeksiyonlar (CBİ) olarak tanımlamışlardır (18).

Yakın bir tarihte, ateşli bebeklerde bakteriyel enfeksiyonların prevalansının azalması nedeniyle spesifik infeksiyona odaklanma (üriner sistem infeksiyonu-İYE-, bakteriyemi veya menenjit) genel İBİ kavramının yerini almıştır. Bakteriyemi ve menenjit anlamına gelen İBİ daha yaygın bir terim haline gelmiştir.

2.1.4.1.2.1. Risk Faktörleri

- **Yaş, özellikle 28 günün altı-** Ateşli yenidoğanlarda bakteriyemi ve menenjit gibi infeksiyonlar 28-90 gün arasındaki bebeklere göre daha sıktır (19).
 - 0-1 aylık bebeklerde %3-1.1
 - 1-2 aylık bebeklerde %1.4-0.4
 - 2-3 aylık bebeklerde %0.7-0
- **Hasta görünüm-** Klinik deneyime ve çoklu gözlemsel çalışmalara dayanan kanıtlarda hasta görünümlü çocuklar daha yüksek İBİ riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (20). Bununla birlikte, fizik muayenede iyi görünen bebeklerde de İBİ olabilir.

- **Rektal ateşin $\geq 40^{\circ}\text{C}$ olması-** Hiperpreksi, 3 aydan küçük ateşli bebeklerde nadirdir; ancak ortaya çıktığında İBİ ile yüksek oranda ilişkilidir (21). Örnek olarak, 90 günden küçük 98 bebeğin alındığı gözlemsel bir çalışmada, $\geq 40^{\circ}\text{C}$ ateşli bebeklerde CBİ sıklığında yüzde 29 mutlak artış görülmüştür (%38'e karşılık %9) (22).
- **Rektal ateşin $\geq 38.6^{\circ}\text{C}$ olması-** Konjuge aşuların uygulanmasından sonraki her yaşta İBİ insidansı gittikçe azalsa da bakteriyel etiyoloji için risk artan ateşle beraber artmaktadır (23). Birçok uzman, $\geq 38.6^{\circ}\text{C}$ ateşi tam sepsis değerlendirmesi için ek bir risk faktörü olarak kullanır.
- **Aşısız olma (konjuge pnömokok ve *Haemophilus influenzae* tip B-HiB aşısının ilk dozlarını olmama)-** Konjuge pnömokok aşuları(KPA) ile immünizasyon, küçük bebeklerde ve çocuklarda bakteriyemi oranlarını önemli ölçüde azaltmıştır (24). Örnek olarak 3 yaşından küçük aşı 50 çocuk ve 90 günden küçük aşısız 67 çocuğun dahil edildiği gözlemsel bir kohort çalışmasında bakteriyel infeksiyon riskinin aşısız ateşli çocuklarda belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (%7 aşısız, %0 aşı ılı).
- **Prematürite (37 gestasyon haftasının altında doğma)-** İmmatür immun sistem nedeniyle, prematür bebekler İBİ için çok daha yüksek bir risk altındadır. Örneğin, preterm bebekler, geç başlangıçlı sepsis de dahil olmak üzere term doğan bebeklere göre yaklaşık 10 ile 12 kat daha fazla sepsis oranlarına sahiptir. Bununla beraber preterm bebekler düzeltilmiş gestasyon yaşı göz önüne alındığında term bebeklerle benzer riske sahiptirler (25).
- **Komorbite ya da kronik hastalık-** Perinatal cerrahi ya da infeksiyon geçiren bebekler, total parenteral nutrisyon ya da ev tipi ventilatör desteği alan bebekler ile konjenital veya kromozomal anomalisi olan bebekler bakteriyel infeksiyon açısından ek risk taşımaktadırlar.
- **3-7 gün öncesinde antibiyotik alma-** Küçük bebeklerde antibiyotiklerin yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle, değerlendirmeden 7 gün öncesine kadar alınan antibiyotik tedavisi İBİ'nin belirti ve semptomlarını maskeleyebilir.

- **Maternal infeksiyon riski-** Maternal ateş, uzamış erken membran rüptürü, maternal GBS taşıyıcılığı ve genital herpes öyküsü yenidoğanlarda infeksiyon riskini artırır. Maternal GBS taraması ve antibiyotik profilaksisi erken başlangıçlı yenidoğan sepsis riskini azaltır ama tamamen ortadan kadırmaz.
- **Hasta takibindeki sosyal engeller-** Sağlık çalışanının hastalığı saptamadaki tecrübesizliği, ulaşımdaki zorluk, iletişimdeki yetersizlik gibi nedenler İBİ riski ile direkt ilişkilendirilmese de ateşli bebeklerin yönetimini olumsuz etkilemektedir.

2.1.4.1.2.2. Bakteriyel Patojenler

- *Escherichia coli* (E.coli) ve GBS, 3 aydan küçük ateşli bebeklerde bakteriyemi ve bakteriyel menenjitte en sık neden olan patojenlerdir (26). Aynı zamanda bu yaş grubundaki İYE'lerin çoğunun da etkenidir.
- *Listeria monocytogenes* hala bakteriyel menenjitin önemli bir nedenidir; ancak ateşli bebeklerde patojen olarak görülme sıklığı azalmaktadır (26).
- Ateşli küçük bebeklerde CBİ'nun diğer etkenleri arasında *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, Salmonella türleri, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Moraxella catarrhalis*, Klebsiella türleri ve Citrobacter türleri yer almaktadır (27).

2.1.4.1.2.3. İnfeksiyon Odağı

İBİ olan 90 günden küçük 440 ateşli bebekle yapılan bir seride İYE'nun bakteriyel infeksiyonların yaklaşık %80'inden sorumlu olduğu görülmüştür (28). Bakteriyemi, selülit, menenjit ve pnömoni de diğer önemli bakteriyel infeksiyon kaynaklarını oluşturur (29). CBİ olan 3066 ateşli ve 3 aydan küçük çocukların alındığı, çok merkezli yapılan bir çalışmada İYE sıklığı bakteriyemi ve menenjit sıklığına göre belirgin olarak daha fazla bulunmuştur (%5.4'e %0.4); ancak bu çalışmada çocukların yarısından tam idrar tetkiki(TİT) bakıldığı için İYE oranının gerçekte olandan daha düşük çıktığı düşünülmektedir (30). 60 günden küçük, $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ateşli, 1025 bebeğin dahil edildiği çok merkezli yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada hastaların %9'u İYE tanısı almıştır. Bu çalışmada ateşin $\geq 39^{\circ}\text{C}$ olması İBİ ile anlamlı derecede ilişkiliydi (31).

Salmonella, özellikle diyaresi olan ve kakasında kan bulunan ateşli küçük bebeklerde düşünülmelidir. Bu hastaların nispeten az bir kısmında bakteriyemi olabilir; salmonella bakteriyemisi olan bebeklerde salmonella menenjitisi dışlanmalıdır (32).

2.1.4.2. Değerlendirme

Ateşli küçük çocuğu değerlendirirken esas amaç antimikrobiyal tedavi ve hastane yatışı gerektiren bakteriyemi, menenjit gibi İBİ veya HSV gibi ciddi viral infeksiyonları tanımak olmalıdır.

2.1.4.2.1. Anamnez

Eksiksiz bir anamnez ateşli küçük bebeklerin değerlendirilmesinde önemli bir parçadır. Doktor ilk önce ateş şikayetinin gerçek olup olmadığını rektal ölçüm yaparak tespit etmelidir. İBİ için yüksek risk oluştan şu durumlar tanınmalıdır:

- Emmede azalma, iritabilite, letarji ve uykuya meyil gibi bakteriyel menenjit ya da HSV ensefalitini düşündüren davranış değişiklikleri,
- Rektal ≥ 38.6 ° C ateş
- Son 7 gün içinde antibiyotik alma
- Preterm doğum öyküsü
- Yenidoğan bebekler için artmış vertikal geçişli maternal infeksiyon riski; maternal ateş, maternal GBS kolonizasyonu, annede HSV, gonore ve klamidya gibi cinsel yolla bulaşan hastalık varlığı, uzamış erken membran rüptürü
- Bebekte kronik hastalık ve komorbidite varlığı
- Aşılammamak (KPA ve HiB aşısının ilk dozları)
- Rinore, öksürük, hışıltı, kusma, ishal, dışkıda kan ya da mukus varlığı, döküntü
- Aktif infeksiyonu olan bir bireyle temas

2.1.4.2.2. Fizik Muayene

Solunum veya dolaşım depresyonu olan çocuklar hemen tanınmalı ve stabilize edilmelidir. Bu hasta görünümlü çocuklar İBİ için yüksek risk altında olduğundan tam

sepsis değerlendirmesi yapılmalı ve ampirik antibiyotik tedavisi hemen başlanmalıdır. İrritabilite, tonusun azalması ve letarji de İBİ bulgularındandır. Ateşli küçük bebeklerin çoğunluğunda muayenede infeksiyon odağı açısından belirgin bir odak olmadığından dolayı Şu odaklar açısından tam bir fizik muayene yapılmalıdır;

- Bakteriyel infeksiyonlar; akut otitis media, omfalit, artrit, osteomyelit, selülit ya da abse, menenjit
- Viral infeksiyonlar; vezikül, fasyal otomatizmalarla giden nöbetler, fokal nörolojik bulgular, progresif ilerleyen pnömoni, sepsis benzeri hastalık varlığında HSV infeksiyonu; taşıpne, öksürük, burun akıntısı, ral, hışıltı ve apne varlığında bronşiolit düşünölmelidir.

2.1.4.2.3. Tetkik

2.1.4.2.3.1. Hasta Görünömlü Bebek

Yüksek İBİ riskinden dolayı hasta görünömlü olan ateşli ya da ateşsiz her bebeğe yaşa bakmaksızın tam sepsis taraması yapılmalıdır (33):

- Hemogram
- Kan Şekeri
- İnflamatuvar belirteçler (PCT- ve/veya CRP; 60 dakika içinde ilk hangisi mümkünse)
- Kan költürü
- Tam idrar analizi
- İdrar költürü (sonda ya da suprapubik aspirasyon ile alınan idrar)
- Akciğer Grafisi
- Kanlı ya da mukuslu ishali olan bebeklerde dıŐk költürü
- BOS hücre sayımı
- BOS glikoz ve total protein konsantrasyonu
- BOS költürü ve Gram incelemesi
- BOS'ta pleositoz veya HSV bulguları varlığında BOS polimeraz zincir reaksiyonu(PZR) veya BOS viral költürü

Hastada septik Şok kliniği varsa ek olarak:

- Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve uluslararası normalleŐtirilmiŐ oran (INR)

- Fibrinojen ve D-Dimer
- Serum laktat
- Serum bilirubin ve alanin aminotransferaz
- İyonize kalsiyum

bakılmalıdır.

Hasta görünümlü bebeklerde bronşiolitin klinik bulguları varsa, RSV ve Influenza prevalansının yüksek olduğu sezonlarda bu viruslar için hızlı viral testler yapılmalıdır.

Mukokutanöz vezikül, konvülsiyon ve fokal nörolojik bulgular gibi HSV infeksiyonunu düşündüren bebeklerde :

- Konjunktiva, ağız, nazofarenks ve rektum yüzey viral kültür
- Veziküllerden direkt immunfloresans inceleme ve viral kültür
- Kandan HSV PZR
- HSV ilişkili hepatit riskine karşı transaminazlar

bakılmalıdır.

Konjenital kalp hastalıkları, konjenital adrenal hiperplazi, metabolik hastalıklar, volvulus gibi cerrahi nedenler hasta görünümlü bebeklerde karşılaşılabilecek diğer önemli hastalıklardır.

2.1.4.2.3.2. İyi Görünümlü Bebek

İyi Görünümlü Ateşli Yenidoğanlar (28 günden küçük bebekler)

İyi görünümlü ateşli yenidoğanların da önemsenecek düzeyde İBİ riski olduğu gösterilmiştir. Konjuge aşılardan uygulanmaya başlamasından sonra yapılan gözlemsel çalışmalar ateşli yenidoğanlardaki bakteriyel infeksiyon insidansının aşağıdaki gibi olduğunu belirtmiştir (34,35):

- Menenjit %0.3-3
- Bakteriyemi ve sepsis %1-5
- İYE %28

Ancak bu çalışmalarda ateşle gelen iyi görünümlü yenidoğanların yaklaşık %60'ına tam sepsis değerlendirmesi yapılmıştır. Tam sepsis değerlendirmesi yapılmayan hastaların kültür sonuçları negatif olarak kabul edildiğinden bu sonuçların genellenmesi tam doğru olmaz. Küçük gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, TİT'te İYE bulgusunun olması tüm yenidoğanlarda bakteriyel menenjit birlikteliğinin de yaklaşık %1-2 olduğunu göstermektedir (36,37).

İyi Görünümlü Ateşli 28-90 Günlük Bebekler

İyi görünen ateşli küçük bebeklerin değerlendirilmesi için birçok yaklaşım önerilmiştir. Bu çalışmalardan Çocuk Acil Bakım Uygulamalı Araştırma Ağı(PECARN) klinik tahmin kuralı ve "Adım-Adım Yaklaşım"(Step-by-Step Approach) yaklaşımları çok merkezli yapılan çalışmalardan onay almıştır. KPA ve HiB aşılarının uygulanmasından önce geliştirilen Rochester ve modifiye Philadelphia kriterleri gibi daha geleneksel kriterler tüm hastalar için rutin lomber ponksiyon gerektirmeden İBİ riski düşük olan bebeklerin belirlenmesi için en yüksek başarıyı göstermiştir (38,39)

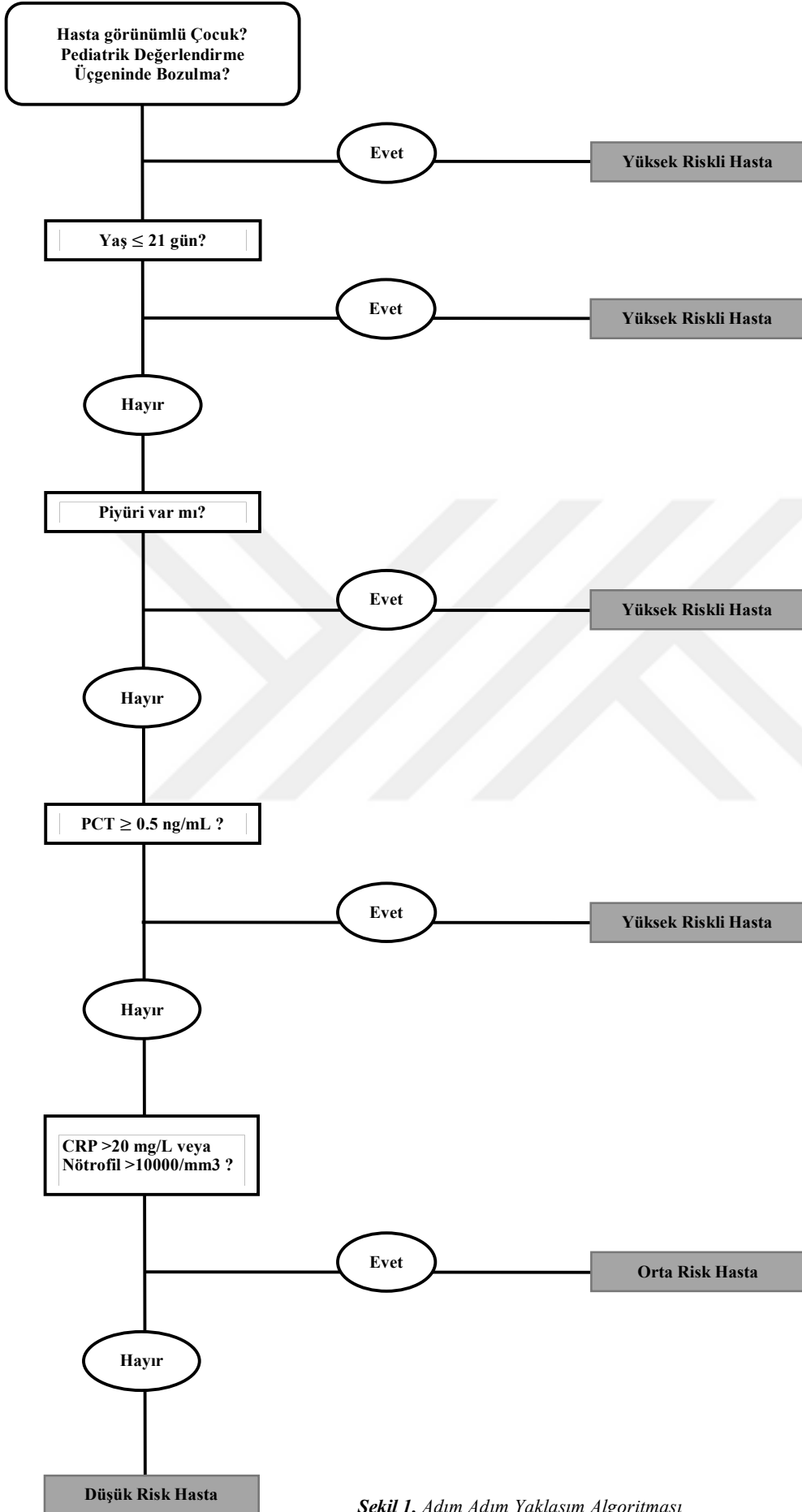
2.2.4.2.3.3. Çocuk Acil Bakım Uygulamalı Araştırma Ağı (PECARN) Yaklaşımı

PECARN yaklaşımı, CBİ (İYE, bakteremi ve menenjit) için düşük risk altındaki 60 günden daha küçük iyi görünen ateşli bebekleri tanımlamak ve doğrulamak için geliştirilmiştir. TİT'i normal, PCT ≤ 0.5 ng/mL, ve nötrofil sayısı ≤ 4000 /mikroL olan 1820 iyi görünümü ateşli küçük bebeğin dahil edildiği prospektif gözlemsel bir çalışmada; bu bebeklerin CBİ için çok düşük riske sahip olduğu görülmüştür. Doğrulama grubu için negatif olasılık oranı 0.04, negatif prediktif değer %99.6 (CBİ prevalansı: %9.3) ve özgüllük %60'tı. Kohorttaki 1820 hastadan yanlış düşük riskli olarak belirlenen 3 hastanın 2'sinde İYE, 1'inde de bakteriyemi vardı. Bu modelin İBİ öngörmek için kullanıldığında da tahmin oranları benzerdi. Bu tahmin modeli, CBİ riski düşük olan ateşli küçük bebekleri (29-60 gün arası), lomber ponksiyon uygulanmadan ve antibiyotik verilmeden ayaktan tedavi gören hastalar olarak tanımlanmasını öngörmektedir (40).

2.1.4.2.3.4. Adım Adım Yaklaşım (Step-by-Step Approach)

Bu yaklaşımda önerilen; tam kan sayımı, PCT, CRP ve TİT sonuçları normal olan; iyi görünümlü 22-90 günlük bebeklere rutin olarak lomber ponksiyon yapılmaması ve antibiyotik verilmeden 24 saatlik klinik gözlemdir. Eğer bu gözlem sonrası hala iyi görünüyorsa taburcu edilmesidir (41). Bu yaklaşım yukarıdaki kriterleri karşılayan iyi görünümlü ateşli bebeklerin prospektif gözlemsel çalışmasına dayanmaktadır ve bu kriterlere uyan bebeklerde menenjit riskinin %0.2'den az ve bakteriyemi riskinin %2'den az olduğunu göstermiştir. Çok merkezli yapılan prospektif validasyon çalışmasında bu yaklaşımın bakteriyemi veya menenjit tespitinde duyarlılığının ve özgüllüğünün %92 ve negatif prediktif değerinin %99.3 olduğu saptanmıştır (20,34,41).





Şekil 1. Adım Adım Yaklaşım Algoritması

2.1.4.2.3.4.5. Geleneksel Kriterler

KPA ve HiB aşılarının uygulamaya konulmasından önce, iyi görünen ateşli küçük çocuklar için İYE, pnömoni, bakteriyemi ve menenjit gibi CBİ riski düşük olan bebekleri tanımda “Boston”, “Milwaukee”, “Rochester” ve “Philadelphia” gibi kriterler geliştirilmiştir.

Tablo 1. Boston, Milwaukee, Philadelphia ve Rochester Kriterleri

	Boston	Milwaukee	Philadelphia	Rochester
Yaş	28-89 gün	28-56 gün	29-60 gün	≤ 60 gün
Ateş	≥38.0° C	≥38.0° C	≥38.2° C	≥38.0° C
Anamnez	-Son 48 saatte aşılanmamak -Son 48 saatte antibiyotik kullanmamak -Dehidrate olmamak	-Tanımlanmamış	-Tanımlanmamış	-Term -Perinatal antibiyotik öyküsü olmaması -Altta yatan hastalığın olmaması -Anneden daha uzun süre hastanede yatmamış olmak
Fizik Muayene	-İyi görünüm -Fokal infeksiyon bulgusu olmaması	-İyi görünüm -Dehidrate olmamak -Fokal infeksiyon bulgusu olmaması	-İyi görünüm -Fizik muayene bulgusu olmaması	-İyi görünüm -Fokal infeksiyon bulgusu olmaması
Laboratuvar	-BOS<10/mm ³ -WBC 20000/mm ³ -TİT<10 WBC/hpf -PAAG'de infiltrasyon olmaması	-BOS <10/mm ³ -WBC<15000/mm ³ -TİT<5-10 WBC/hpf (negatif löksit esteraz/nitrit) -PAAG'de infiltrasyon olmaması	-BOS<8/mm ³ -WBC<15000/mm ³ -TİT<10 wbc/hpf -Negatif idrar Gram boyama -Negatif BOS Gram boyama -PAAG'de infiltrasyon olmaması -Dışkıda kan ve WBC olmaması -Bant/nötrofil oranı <0.2	-BOS: Lomber Ponksiyon gerekli değil -WBC >5000 ve <15000/mm ³ -Bant sayısı <1500 -TİT≤ 10 WBC/hpf -Dışkı≤5 WBC/hpf (gerekli ise)
Düşük Risk Yönetimi	-Ev/ayaktan izlem -Ampirik antibiyotik -Takip gerekli	-Güvenilir takip şart -50 mg/kg IM seftriakson ve 24 saat içinde tekrar değerlendir	-Ev/ayaktan izlem -Antibiyotik verme -Takip gerekli	-Ev/ayaktan izlem -Antibiyotik verme -Takip gerekli
Yüksek Risk Yönetimi	-Yatır -Ampirik antibiyotik başla	-Tanımlanmamış	-Yatır -Ampirik antibiyotik başla	Yatır -Ampirik antibiyotik başla

2.1.5. 3-36 Ay Arası Çocuklarda Odağı Bulunamayan Ateş

Rektal olarak ölçülen ≥ 39 ° C ateş, fizik muayenede herhangi bir infeksiyon odağı bulunmayan 3-36 aylık çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu (İYE) dahil olmak üzere gizli bir bakteriyel infeksiyon kaynağı olabileceğini gösteren eşik değerdir (42). 39 ° C'nin üzerindeki ateşler ek değerlendirme gerektirse de bu derecenin altındaki ateşli çocuklarda da CBI riski vardır. Gizli bir infeksiyona ek olarak 5 günün üzerinde uzamış ateşte atipik Kawasaki Hastalığı gibi hastalıklar için ek değerlendirme yapılması şarttır. Ateşle başvuran çocukların yaklaşık %55-60'ında bakteriyel ya da viral infeksiyon odağı olarak fizik muayene bulgusu genellikle vardır. Bu çocukların çoğunda akut otitis media(AOM) kliniği olsa da aşısız veya aşıları tamamlanmamış, AOM kliniğinde ve ateşi ≥ 39 ° C olan çocuklar hala gizli bakteriyemi riski altındadır (43). 3-36 ay arası ateşli çocuklarda menenjit, sepsis, pnömoni, septik artrit ve selülit gibi CBI'lar görülebilir. KPA ve HiB aşıları bulunmadan önce, 36 aydan küçük ateşli 996 çocukla yapılan bir çalışmada menenjit riski $< 1\%$, yumuşak doku enfeksiyonu riski %10 ve pnömoni riski %30 olarak bulunmuştur (44). Aşı reaksiyonları, Kawasaki Hastalığı, ilaç ateşi, merkezi sinir sistemi disfonksiyonları, malignite ve kronik inflamatuvar hastalıklar odağı bulunamayan ateşte olabilecek diğer noninfeksiyöz nedenlerdir. Diş çıkarma da ateş yüksekliği ile ilişkilendirilebilse de 38°C'nin üzerindeki ateşlerde ateş odağı olarak değerlendirilmemelidir.

Öncesi sağlıklı, iyi görünümlü, rektal ateşi ≥ 39 ° C olan 3-36 aylık çocuklarda tam bir anamnez ve fizik muayene ile ateş odağı saptanamazsa bu odağı olmayan ateş olarak tanımlanır (42). Bu çocukların yarısı İYE, gizli bakteriyemi ve gizli pnömoni gibi infeksiyonların riskini taşımaktadır.

İyi görünümlü ve ateş odağı olmayan çocukların çoğunluğunda kendini sınırlayan viral infeksiyon bulunmaktadır (43,45).

Üriner sistem infeksiyonları (İYE), ≥ 39 ° C ateşli bebekler ve küçük çocuklarda %8-10 sıklıkla en sık görülen gizli bakteriyel infeksiyondur (46,47).

İyi görünümlü ateşli çocuklardan alınan kan kültüründe patojen izole edilmesi gizli bakteriyemi olarak tanımlanır. Gizli bakteriyemi riski hastanın aşılama durumuna göre değişir. Ciddi bakteriyel infeksiyonu olan hastalarda meydana gelen bakteriyemi kolayca tanınabilir.

Alt solunum yolu infeksiyonu olan ateşli çocukların çoğunda burun akıntısı, öksürük, taşipne, dinleme bulgusu gibi fizik muayene bulguları vardır. Ancak güvenilir bir fizik muayene bu yaş grubu için bazen zor olabilir ve pnömoni atlanabilir. Muayene ile pnömoni bulgusu olmayan , periferik WBC>20000/mikroL olan, 5 yaşın altındaki, ateşli 270 çocukla yapılan bir çalışmada radyolojik olarak pnömoni bulgusu sıklığı %20-30 bulunmuştur (48). Buna benzer olarak WBC>25000/mikroL olan 3-36 ay arası çocukla yapılan gözlemsel bir çalışmada lobar/segmental pnömoni oranı %41 bulunmuştur (49). Lökositoz ve pnömoni arasındaki bu ilişki KPA aşısından sonra da güçlü kalmıştır (50).

Aşıları tamamlanmış ateşli çocuklardaki gizli bakteriyemi riski %1'in altındadır (51). Buna karşın 39° C'nin üzerindeki ateşlerde aşılammamış 3-36 aylık çocukların gizli bakteriyemi riski %3-11'dir (50). Bu gruba dahil olan hastalarda AOM ve üst solunum yolu infeksiyonları(ÜSYE) bulguları $\geq 39^{\circ} C$ ateşli çocuklarda gizli infeksiyonun riskini düşüren sebepler olarak düşünülmemelidir.

Konjuge aşıların uygulanmasından önceki dönemde 3-36 aylık $\geq 39^{\circ} C$ ateşli olup >15000/mikroL lökositozu olan hastalarda gizli bakteriyemi riski %5'in üzerindeydi. (52,53). HiB aşısının bulunmasından sonra yapılan gözlemsel bir çalışmada gizli bakteriyemi için total nötrofil sayısının 10000/mikroL'nin üzerinde olması total lökosit sayısından daha iyi bir gösterge olduğu saptanmıştır (54,55). Aşılama oranı yüksek olan hasta grubunda tek başına WBC sayısının CBI'lar için düşük özgüllük ve duyarlılıkta olduğu görülmüştür (54,56).

Bakteriyel infeksiyonlarda PCT cevabı CRP, WBC ve total nötrofil sayısı gibi diğer belirteçlerden daha hızlıdır (57). 12 çalışmanın alındığı bir meta analizde (çoğunluğu 3 ay altı yaklaşık 7300 çocuğun değerlendirildiği) PCT'in 0.5 ng/mL limitinin İBİ için %82 duyarlılık ve %86 özgüllükte olduğu görülmüştür (58). Bu nedenle 3-36 ay arası aşısız ya da aşıları tamamlanmamış çocuklarda PCT ölçümü bakteriyel infeksiyonu tanımda makul bir yaklaşımdır.

2.2. ÇOCUKLARDA MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ İNFEKSİYONLARI

Ensefalit, nörolojik fonksiyon bozukluğu ile giden beyin parankiminin inflamasyonudur. Karakteristik klinik bulguları arasında ateş, baş ağrısı, bulantı ve kusmayla giden bilinç değişikliği (bilinç bulanıklığı, letarji, kişilik değişikliği, davranış bozukluğu), konvülsiyon ve fokal nörolojik bulgular vardır.

Menenjit, tipik olarak ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, ense sertliği ve fotofobi ile seyreden meninkslerin inflamasyonudur.

Rombensefalit, miyoklonik kasılmalar, tremor, ataksi, kraniyal sinir bozukluğu, şok ve komayla giden beyin sapının inflamasyonudur.

Miyelit, kas gücünde azalma, inkontinans, flask paralizi ve derin tendon reflekslerinin azalması ile seyreden spinal kordun inflamasyonudur.

Radikülit, kas gücünde azalma, nöropatik ağrı, dizestezi ve derin tendon reflekslerinde azalma ile seyreden sinir kökü inflamasyonudur.

Özellikle bazı viral patojenler, klinik ayrımın net yapılamadığı meningoensefalit ve ensefalomiyelit gibi infeksiyonlara yol açabilir.

2.2.1. Çocuklarda Menenjit

2.2.1.1. Bakteriyel Menenjit

Menenjit, beyin ve spinal kordun saran dokular olan leptomeninkslerin inflamatuvar bir hastalığıdır. Üç dokudan oluşur; pia mater, araknoid mater ve dura mater. Menenjit özellikle subaraknoid ile serebral ventriküllerde dolaşan beyin-omurilik sıvısındaki(BOS) inflamasyonu gösterir. Özellikle tedavisiz vakalarda mortalite ve morbidite oranı çok yüksek olduğundan şüpheli olgular önemli medikal aciller arasındadır.

Kesin insidansı bilinmemekle birlikte Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre batı ülkelerinde yıllık olarak bakteriyel menenjit 100.000'de 3, viral menenjit 100.000'de 10.9 olarak bildirilmiştir. Centers for Disease Control (CDC) surveyans verileri ile 1998-2007 yılları

arasında Amerika'da toplam 3188 menenjit vakası incelenmiş ve bakteriyel menenjit insidansının çocuk yaş grubunda genel olarak %31 oranında azaldığı (2/100.000'den 1.38/100.000'e gerilediği), 2 ay altındaki yaş grubunda değişiklik olmadığı, diğer çocuk yaş gruplarında ise %51-%64 arasında azalma olduğu tespit edilmiştir. Mortalite oranının ise %15.7'den %14.3'e gerilediği ancak istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. KPA ve HiB aşılama uygulamalarından sonra menenjit insidansı 1 ay altı grup hariç tüm yaş grubunda düşmüştür (1).

Menenjitin epidemiyolojisinde etkili olan başlıca faktörler; yaş, cinsiyet, anatomik defektler (kafa travmaları, meningosel, meningomyelose), çevre doku infeksiyonları (otitis media, sinüzit), bağışıklık durumu (immün yetersizliğe yol açan hastalıklar, neoplaziler, ilaçlar, splenektomi, aşılama durumu), bazı kan hastalıkları (orak hücreli anemi, diğer hemoglobinopatiler), mevsim, iklim ve coğrafi özellikler, sosyoekonomik koşullar, tıbbi açıdan yeterlilik, sağlık hizmetine ulaşılabilirlik olarak sayılabilir (59,60).

2001-2004 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 hastanenin acil biriminde yapılan ve 1 ay-18 yaş arasındaki bakteriyel menenjitli olgularla yapılan çalışmada en sık görülen patojenler Tablo-2'deki gibi bulunmuştur (61):

Tablo 2. Çocuklarda Bakteriyel Menenjit Etkenleri

1-3 ay arası	<ul style="list-style-type: none"> • GBS- %39 • Gram negatif basil- %32 • <i>S.pneumoniae</i>- %14 • <i>N.meningitidis</i>- %32
3-36 ay arası	<ul style="list-style-type: none"> • <i>S.pneumoniae</i>-%45 • <i>N.meningitidis</i>- %34 • GBS- %11 • Gram negatif basil- %9
3-10 yaş arası	<ul style="list-style-type: none"> • <i>S.pneumoniae</i>-%47 • <i>N.meningitidis</i>- %32
10-19 yaş arası	<ul style="list-style-type: none"> • <i>N.meningitidis</i>- %55

Amerika Birleşik Devletleri'nde HiB aşılmasının yaygınlaşmasından önce, Hib çocuklarda bakteriyel menenjitin ana nedeni idi [60]. *S.pneumoniae* aşılmasının yaygınlaşmasından sonra pnömokok menenjit insidansı %55-60 kadar düşse de bu patojen çocukluk çağı menenjitlerinin hala en sık etkenidir (1,61,62).

Akut bakteriyel menenjit kendini iki farklı şekilde gösterebilir. İlkinde, menenjit ateşli durumdan bir veya birkaç gün önce gelişebilir. İkincisinde birkaç saat içinde akut ve fulminan ilerleyen sepsis ve menenjit ile gelişebilir (63). Hastaların çoğu ateş ve bulantı, kusma, irritabilite, baş ağrısı, şuur bulanıklığı, ense sertliği gibi meningeal inflamasyon bulgularıyla kendini gösterir. Ancak bu nonspesifik bulguların hiçbiri patognomik değildir (3). 1 yaşın altındaki çocuklarda ateş, hipotermi, letarji, solunum sıkıntısı, sarılık, beslenmede azalma, kusma, ishal, konvülsiyon, huzursuzluk ve fontanel bombeliği görülebilir. Daha büyük çocuklarda ateş, baş ağrısı, fotofobi, bulantı/kusma, şuur bulanıklığı, uykuya meyil ve huzursuzluk görülebilir. Bakteriyel menenjitli çocuklarda genel olarak bir huzursuzluk vardır. Bakteriyel menenjitli 103 çocukla yapılan bir çalışmada hastaların 4'te 3'ünde toksik görünüm saptanmıştır (64).

Meningeal irritasyon bulgusu hastaların çoğunda olmasına rağmen bazı hastalarda bulunmayabilir. 1 aydan büyük 1064 bakteriyel menenjitli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada %1.5 hasta tüm hastane yatışı boyunca hiç meningeal irritasyon bulgusu göstermemiştir (65). Buna ek olarak ense sertliği özellikle küçük çocuklarda geç dönem bulgusu olabilir. Ense sertliği başın fleksiyona gelmesindeki kısıtlılık ve Kernig ile Brudzinski bulgularıyla tanımlanır. Meningeal irritasyon bulgusu olan vakaların %60-80'inde bakteriyel menenjit tablosu vardır (66). Vertebral infeksiyonlar, kollajen vasküler hastalıklar, mastoidit, epiglotit, servikal lenfadenit, beyin absesi, retrofarengeal abse, beyin ve spinal kord kütleleri ve vertebral osseöz patolojiler gibi durumlarda da ense sertliği muayene bulgusu olabilir.

Konvülsiyon, bakteriyel menenjitli hastalarda tipik olarak jeneralize, hastaneye başvurudan önceki ilk 48 saat içinde veya hastane başvurusundan sonra görülür. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde fokal nöbetler görülebilir ve bu beyin hasarının göstergesi olabilir (67).

235 bakteriyel menenjit tanılı çocukla yapılan bir çalışmada tüm vakaların %16'sında, pnömokok vakalarının da %34'ünde hemiparezi, fasyal paralizi ve görme alanı defekti gibi fokal nörolojik bulgular bulunmuştur (68).

Peteşi ve purpura gibi kutanöz bulgular herhangi bir patojenle birliktelik gösterebilse de en sık meningokok menenjitinde görülür.

Laboratuvar

Başlangıç olarak hemogram, inflamatuvar belirteçler, koagülasyon testleri, uygun miktarda kan ile kan kültürü, sıvı tedavisi gereksinimine karşı serum elektrolitleri, kan üre nitrojeni(BUN), kreatinin ve BOS glikozuyla oranlamak için serum glikozu bakılmalıdır. Bakteriyel menenjitli hastaların yarısında hemokültür pozitifliği olduğundan hemokültür de mutlaka alınmalıdır (69).

BOS analizi, menenjit tanısı ve bakterilerin diğer etiyolojilerden ayrımı için çok kritiktir. BOS analizi, nötrofil sayımı ile beraber WBC sayımı, glikoz ve protein konsantrasyonu, Gram boyama ve kültürü içermelidir. BOS kültürü, menenjitten şüphelenilen her olguda BOS hücre sayısına bakılmaksızın yapılmalıdır. Hastalığın erken evrelerinde BOS'ta pleositoz olmadan BOS kültüründe üreme saptanabilir (70).

BOS'ta nötrofil hakimiyetindeki pleositoz, BOS protein konsantrasyonunda artış, glikoz konsantrasyonunda düşüş, Gram boyamada mikroorganizma, BOS ve kan kültüründe üreme bakteriyel menenjit için esastır. Ancak bu testlerin herhangi birinin negatif olması bakteriyel menenjit tanısını dışlamaz. Hastalığın ilk evresinde, henüz inflamatuvar yanıt başlamadan alınan örneklerde BOS kültüründe üreme olmasına rağmen BOS hücre sayısının artmadığı görülmüştür (70). Bazı vakalarda pleositoz ve hemokültürde üreme olmasına rağmen BOS'ta üreme olmadığı görülmüştür. Bu yüzden BOS kültüründe üreme olmaması bakteriyel menenjiti dışlamaz (6,71). BOS kültürü steril kalsa da BOS'ta pleositoz varlığında hemokültürde üreme olması da bakteriyel menenjiti doğrular.

Akut bakteriyel menenjitte BOS WBC sayısı genellikle ≥ 1000 /mikroL ve nötrofil hakimiyetindedir. Hastalığın başlangıcında BOS'ta çok az sayıda lökosit görülebilir ya da hiç lökosit görülmeyebilir. 3 aydan büyük çocuklarda >6 WBC/mikroL anormal sayılırken 29-90 gün arası bebeklerde >9 WBC/mikroL anormal sayılmaktadır (68,72,73). Travmatik lomber

ponksiyon uygulamaları BOS'ta kanamaya sebep olarak hücre sayımını bozabilir. BOS'ta eğer büyük miktarda kanama yoksa her pratik değerlendirme için her 1000 RBC/mikroL için 1 WBC eklenebilir. BOS'ta tek bir nötrofil varlığı bile anormal bir bulgudur ancak bakteriyel menenjit için patognomik değildir; viral menenjitin ilk evrelerinde de BOS'ta nötrofil görülebilir (6) .

Tablo 3. Menenjitte BOS Biyokimya Özellikleri

	Glikoz(mg/dL)		Protein(mg/dL)		Total Lökosit Sayısı(/mikroL)		
	<10	10-40	100-500	50-300	>1000	100-1000	5-100
Etken	Bakteriyel	Bakteriyel	Bakteriyel	Viral	Bakteriyel	Bakteriyel veya Viral	Erken Bakteriyel veya Viral

Akut bakteriyel menenjitli vakaların yarısında BOS glikozu <40mg/dL'dir (68). Ek olarak BOS glikozu kan glikozuna oranla 0.6'nın altındadır (74). Akut bakteriyel menenjitte BOS proteini tipik olarak 100 ila 500 mg/dL aralığındadır (68). Travmatik lomber ponksiyon uygulamalarında eritrosit lizisinden açığa çıkan proteinlerden dolayı protein konsantrasyonu yükselir. Pratik değerlendirme için her 1000 RBC/mikroL için 1mg/dL protein eklenebilir (75).

BOS Gram boyamada mikroorganizma saptanması kültür sonuçlarından önce muhtemel patojen hakkında bilgi verdiği için çok değerlidir ancak Gram boyamada mikroorganizma yokluğu tanıyı dışlamaz (76).

BOS kültüründen bakteriyel bir patojenin izole edilmesi, bakteriyel menenjit tanısını doğrular. Bununla birlikte, belirli bir zaman içinde BOS kültürünün negatif olması, menenjitin saatler veya günler sonra gelişmeyeceği anlamına gelmez (70,71).

PZR ve lateks agglutinasyon testleri bakteriyel tanımlama için yapılabilen diğer tanısal testlerdir.

Bakteriyel Menenjit Skoru (BMS) BOS'ta pleositoz (BOS WBC \geq 10/mikroL) varlığında bakteriyel menenjit riskini gösteren bir skorlama sistemidir:

Tablo 4. Bakteriyel Menenjit Skoru Kriterleri

• Gram boyamada mikroorganizma görülmesi	2 Puan
• BOS nötrofil sayısı ≥ 1000 /mikroL	1 Puan
• BOS Proteini >80 mg/dL	1 Puan
• Kan Nötrofil sayısı ≥ 10000 /mikroL	1 Puan
• Konvülsiyon varlığı	1 Puan

- **0 puan:** Aseptik Menenjit çok olası
- **1 Puan:** Aseptik Menenjit az olası
- **2-6 Puan:** Bakteriyel Menenjit çok olası

Bu skorumaya sisteminine göre 0 puan aseptik menenjit için, 2 puan ve üstü BM için yüksek risk iken bu skorumaya sisteminin duyarlılığı %99.3 iken özgülüğü %62.1'dir (77).

2.2.1.2. Viral Menenjit

Aseptik menenjit, bakteriyel patojenlerin rutin kültürlerde üretilmediği, BOS'ta pleositozla seyreden, meninkslerin inflamasyonunu ifade eden klinik bir durumdur. Aseptik menenjit infeksiyöz ve noninfeksiyöz nedenlerden dolayı olabilir. İnfeksiyöz nedenler arasında en sık viruslar (genellikle *Enteroviruslar*) vardır. Aseptik menenjitin en sık nedeni viruslar olduğundan viral menenjit ve aseptik menenjit sıklıkla eş anlamlı kullanılmaktadır.

Ensefalit kişilik değişikliği, uykuya meyil, motor hareketler ve duyu kaybı gibi nörolojik disfonksiyonlarla seyreden beyin parankiminin inflamasyonudur. Viral infeksiyon sırasında ya da sonrasında görülebilir. Anormal beyin fonksiyonlarının varlığı ensefaliti menenjitten ayırır.

Viral menenjit belirtileri genellikle bakteriyel menenjit ile benzerdir, ancak genellikle daha az şiddetlidir (78). Bebeklerde ve çocuklarda akut başlangıçlı ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, ense sertliği ve fotofobi ile birlikte ortaya çıkabilir (79,80). Yenidoğanlar özellikle HSV menenjitinde sistemik hastalık için risk altındadır. Sistemik HSV infeksiyonu pnömoni, akut viral hepatit, miyokardit ve nekrotizan enterokolit gibi fatal durumlar yaratabilir (81).

Poliovirus, Coxsackievirus, Echovirus gibi *Enteroviruslar* (EV) viral menenjitin en sık sebebidir. EV kaynaklı menenjit vakalarının yüzde 50'sinden fazlasında 38-40°C arasında değişen ateş eşlik eder. Ateşle beraber iştahsızlık, bulantı, kısıma, döküntü, miyalji, üst ve alt solunum yolu infeksiyonu bulguları gibi nonspesifik bulgular eşlik eder (80,82). HSV ensefaliti olan çocuklar ve erişkinlerde ateş, metal durumda bozulma, fokal nörolojik defisit ve konvülsiyon görülebilir. Viral menenjit yapabilen diğer etkenler arasında *Arboviruslar, Parechovirus*, kuduz virusu, Influenza, VZV ve Zika virusu vardır. İmmüsuprese hastalarda tüberküloz, HIV, *Cryptococcus* gibi nedenler de düşünülmelidir.

Menenjitten şüphelenilen hastalar bakteriyel menenjit dışlanana kadar veya viral etkenler bulunana kadar bakteriyel menenjit gibi tedavi edilmelidir.

Aseptik menenjitte genellikle BOS WBC sayısı 10-500/mikroL olsa da özellikle küçük çocuklarda olan EV menenjitinde pleositoz görülmeyebilir. BOS sıklıkla mononükleer hücre hakimiyetinde olsa da hastalığın ilk 24-48 saatinde PNL hakimiyeti de olabilir (83,84). BOS glikoz konsantrasyonu normal ya da hafifçe düşmüş olabilir ancak genellikle serum glikozunun %40'ından fazladır. BOS proteini normal veya hafifçe yüksek olabilir ancak genellikle 150 mg/dL'den düşüktür. BOS analizi, ilgili BOS bulgularında belirgin örtüşme olmadığından viral ya da bakteriyel infeksiyonun öngörüsü için her zaman yeterli değildir. BOS'ta mononükleer hücre hakimiyetindeki WBC<500/mikroL olması, BOS glikozunun normal olması, BOS proteininin<100 mg/dL olması, Gram boyamada patojen görülmemesi ve klinik bulgular viral menenjit tanısını destekler. PZR, viral menenjitte viral kültürün ve serolojik testlerin büyük ölçüde yerini alarak tanı doğruluğunu arttırmıştır (85,86).

BOS'ta pleositoz varlığında Bakteriyel Menenjit Skoru'nun kullanılması tanıya yardımcı olur. Ancak 2 ayın altındaki çocuklarda, immüsuprese, hasta görünümlü ve öncesinde antibiyotik tedavisi almış çocuklarda bu skorlama kullanılmamalıdır.

2.2.2. Çocuklarda Viral Ensefalit

Ensefalit akut, hayati tehlike arz eden bir acil durumdur. Acil tanıma ve uygun tedavi için sistematik bir yaklaşım gereklidir. Diğer infeksiyonlarda olduğu gibi yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde ensefalitin başlangıç bulguları spesifik değildir. Ateş, nöbet, beslenme bozukluğu, letarji veya hipotonisitesi olan yenidoğan veya küçük bebekte düşünülmelidir. Daha büyük

çocuklarda ve ergenlerde ensefalit ateş, davranış değişikliği, hareket bozukluğu, ataksi, nöbet, koma veya lokalize nörolojik değişiklikler (örneğin, hemiparezi, kranial sinir defekti) ile ortaya çıkabilir. Hasta stabilize edildikten sonra ayrıntılı bir öykü, fizik muayene, ilk laboratuvar testleri, lomber ponksiyon ve kranial görüntüleme yapılmalıdır. Mümkün olan en kısa sürede elektroensefalografi (EEG) çekilmelidir. Fizik muayenede var olabilecek fokal bulgulara ve olası viral etkenle ilgili karakteristik veziküler, makulopapüler cilt lezyonlarına özellikle dikkat edilmelidir. Ensefalit şüphesi olan her hastada eğer herhangi bir kontrendikasyon yoksa lomber ponksiyon mutlaka yapılmalıdır. BOS'tan hücre sayımı, BOS glikozu, protein, Gram boyama, bakteriyel kültür, HSV PZR ve Enterovirus PZR örnekleri gönderilmeli ve olası otoimmün ve metabolik nedenlere yönelik ek tetkikler için BOS ayrılmalıdır. Ancak ensefalit tanılı hastaların %5'inde BOS bulguları tamamen normal çıkabilir (87). Hastaların %60-70'inde kranial görüntülemelerinde beyin ödemi, serebral korteks, talamus veya bazal ganglionlarda inflamasyon gibi patolojik bulgular vardır ancak başvuru anında yapılan görüntülemelerde bu bulgular var olmayabilir.

Uluslararası Ensefalit Konsorsiyumu'na göre ensefalit tanısı kriterleri şunlardır (88):

- Başka bir sebep olmaksızın 24 saatten uzun süren mental durum değişikliği (bilinç bulanıklığı, letarji veya kişilik değişikliği)
- Yukarıdaki kritere ek olarak aşağıdaki kriterlerden 2 ya da daha fazlasının olması veya aşağıdaki kriterlerden 3 ya da daha fazlasının pozitif olması
 - Başvurudan 72 saat öncesine kadar ateşin ≥ 38 ° C olması
 - Varolan epilepsi tanısıyla açıklanamayan generalize ya da fokal nöbet
 - Yeni başlangıçlı fokal nörolojik bulgular
 - BOS WBC ≥ 5 hücre/mikroL
 - Kranial görüntülemelerde beyin parankiminde akut değişiklikler
 - Başka bir sebeple açıklanamayan pozitif EEG bulguları

2.3. FEBRİL KONVÜLSİYON

Küçük bebeklerde ve küçük çocuklarda en sık görülen nörolojik bozukluk olan febril konvülsiyon (FK), altta yatan intrakranial bir infeksiyonun olmadığı ateşli durumlarda, 5 yaş altı çocukların %2-4'ünde görülebilen nörolojik bir olaydır (89). 12-18 ay arası pik yapar ve

erkeklerde kızlara göre 1.6:1 oranında daha sık görülür. Ölçülen ateş çoğunlukla 39° C'nin üzerinde olsa da vakaların %25'inde ateş 38-39 ° C arasındadır. Nöbetler sıklıkla ateşin yükselmesi esnasında görülürken indükleyen faktör ateşin yükselme hızı değil ateş yüksekliğinin derecesidir.

FK epilepsinin bir formu değildir. Dolayısıyla daha önce ateşsiz nöbeti olan çocuklarda olan ateşli nöbetler bu tanıma uymaz. Genel kabul edilen FK kriterleri:

- 38° C üstü ateş
- 6 ay-5 yaş arası
- Merkezi sinir sistemi infeksiyonunun olmaması
- Metabolik anormallik olmaması
- Daha önce ateşsiz nöbet geçirmemiş olmak

En sık görülen tipi olan basit FK 15 dakikadan daha kısa süren, 24 saat içinde tekrarlamayan, generalize karakterli nöbetleri ifade eder. Komplike FK ise 15 dakikadan uzun süren, 24 saat içinde tekrarlayan veya fokal bulguları olan febril konvülsiyonlardır.

Bakteriyel infeksiyonlardan ziyade viral infeksiyonlar FK ile daha sık ilişkilendirilmiştir (90). *Human Herpesvirus-6* (HHV-6) febril konvülsiyonlarla en sık ilişkilendirilen virusken ABD'de ilk atak FK'ların 1/3'ünde HHV-6 tanımlandırılmıştır. Ayrıca HHV-6 infeksiyonu nedenli FK'larda nöbetin uzaması ve komplike olması riski artmıştır (91).

FK'larda BOS incelemesi menenjit ve ensefaliti dışlamak için yapılmalıdır. Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerileri:

- Meningeal irritasyon bulgusu ya da menenjit ve ensefalit düşündürecek diğer klinik bulgular varsa LP yapılmalıdır.
- Pnömonok ve HiB için aşılarını tamamlanmamış 6-12 ay arası bebeklerde LP düşünülmelidir.
- Antibiyotik tedavisi altındaki hastalarda meningeal irritasyon bulguları maskelenebileceğinden bu hastalarda LP düşünülmelidir.

2.4. BEYİN OMURİLİK SIVISI VE ÇOCUKLARDA LOMBER PONSİYON

Beyin omurilik sıvısı (BOS), lateral, üçüncü ve dördüncü ventriküllerde koroid pleksus tarafından üretilir ve araknoid mater ile pia mater arasındaki subaraknoid boşlukta dolaşır. Sağlıklı erişkinlerde BOS hacmi 125-150 cc'dir; %20'si ventriküllerde bulunurken geri kalanı kraniumda subaraknoid alanda ve spinal kord etrafında bulunur. Üst sagittal ve venöz sinüsler boyunca ve spinal sinir kökleri çevresinde bulunan araknoid villilerde reabsorbe olur. BOS sekresyonu ve reabsorbsiyonu çoğu sağlıklı bireyde BOS basıncını 150 mm H₂O'den düşük tutmak için dengede kalır. İnfeksiyon, kanama veya bir tümör gibi durumlar bu dengeyi değiştirerek intrakranyal hipertansiyona neden olabilir.

“Kan-Beyin Bariyeri” terimi beyin ve BOS'u kandan ayıran ve kandaki elektrolit ve diğer sıvıların pasif diffüzyonla BOS'a geçişini engelleyen bariyer sistemidir. Mikroorganizmaların kan-beyin bariyerini geçerek merkezi sinir sistemine ulaşma mekanizması hala net değildir.

Normal BOS berrak ve renksizdir. İnfeksiyöz ve noninfeksiyöz nedenler BOS rengini değiştirebilir. BOS normalde hücre içermez. LP ile alınan örnekte erişkinlerde 5 RBC ve 5 WBC, yenidoğanlarda 9 WBC/mikroL'ye kadar normal kabul edilir (72). BOS'ta lökositler hücre artışı anlamına gelen pleositozun infeksiyon anlamına gelmesi için klinik bulgularla korele edilmesi gerekir. BOS'ta nötrofil hakimiyetindeki pleositoz genelde bakteriyel menenjit göstergesiyken EV menenjitinin ilk saatlerinde nötrofil hakimiyeti bulunabilir. Buna ek olarak bakteriyel menenjitin erken fazlarında da lenfositik pleositoz görülebilir.

Serumdaki proteinlerin BOS'a geçişi kan-BOS bariyeri tarafından engellenir. Erişkinlerde normal BOS protein konsantrasyonu 23-38 mg/dL iken yenidoğanlarda bu 20-170 mg/dL'dir (73). Bu değer subaraknoid kanama, MSS infeksiyonu gibi durumlarda artar. Kan/BOS Immunglobulin G(Ig G) oranı normalde 500:1 iken multipl skleroz, otoimmün hastalıklar, beyin tümörleri ve lenfoproliferatif hastalıklarda artar.

BOS glikoz konsantrasyonunun düşmesi infeksiyöz ve noninfeksiyöz çeşitli nedenlerle meydana gelirken BOS glikoz konsantrasyonunun artışı sadece hiperglisemide olur. Bu konsantrasyondaki düşüşler bakteriyel menenjitte daha belirginken viral menenjitte belirgin bir düşme beklenmez. Salisilat zehirlenmesi, leptomeningial karsinomatozis, MSS lenfoması,

ciddi subaraknoid kanama gibi noninfeksiyöz durumlar da BOS'ta glikoz düşüklüğüne neden olabilir.

BOS laktat konsantrasyonu bakteriyel ve viral menenjit ayırımında kullanılsa da özgüllüğü düşüktür.

İlk kez 1895 yılında alman doktor Heinrich Iranaeus Quincke tarafından yapılan lomber ponksiyon işlemiyle beyin omurilik sıvısının (BOS) incelenmesi ve bir çok klinik durumda temel tanısal bilgi sağlanmıştır. Çocuklarda acil yapılan lomber ponksiyon sıklıkla MSS infeksiyonunu saptamak için yapılır. Diğer sebepler arasında subaraknoid kanama, intratekal kemoterapi uygulaması, idiopatik psödötümör serebri, Guillian-Barre Sendromu vardır.

Kanama diyatezi ve intrakranial basınçta artış lomber ponksiyonun kesin kontraendikasyonlarıdır. LP için trombosit sayısının $>50000/\text{mikroL}$ ve INR'nin <1.4 olması gerekir. İntrakranial basınç artışında LP yapılması durumunda serebral herniasyon riski olduğundan kaçınılmalıdır. Kardiyopulmoner instabilite ve uygulama alanında yumuşak doku infeksiyonu olması rölatif kontrendikasyonlardandır.

Lomber ponksiyon spinal kordun distalinden, cauda equina seviyesinden yapılmalıdır. Erişkinlerde spinal kordun alt ucu L1 seviyesindeyken yenidoğanlarda L3 seviyesindedir. Bu yüzden 12 aydan küçük bebeklerde uygulama L2-L3 aralığının distalinden yapılmalıdır. Her iki Spina İliaca Posterior Superior'u birleştiren hayali çizgi yaklaşık L4 seviyesine denk gelmektedir. Bu hayali çizgi sayesinde L3-L4 ya da L4-L5 aralığını bulabiliriz.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Acil Bilim Dalı'na 01.01.2014 - 30.04.2019 tarihleri arasında ateş nedeniyle başvurup acil servis yatışı sırasında lomber ponksiyon yapılan 1 ay – 18 yaş arası hastalar İstanbul Üniversitesi'ne ait hastane bilgi yönetimi sistemleri (Ishop® ve ORACLE) ve hasta yatış dosyaları kullanılarak geriye dönük olarak incelendi. Araştırmanın yapılabilmesi için gerekli etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'un 09.08.2019 tarih ve 13 sayılı toplantısından elde edildi. (Dosya Numarası: 992)

Arşiv taraması sonucu bu tarihler arasında Çocuk Acil Bilim Dalı tarafından 163 hastaya lomber ponksiyon işlemi yapıldığı saptandı. Bu hastaların dosya taramalarında 33 hastada ateş olmadığı, 6 hastanın ventriküloperitoneal şanti olduğu görüldüğü için bu hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kalan 124 hastanın 5'inin hastane bilgi yönetim sistemi, tıbbi hasta dosyaları ve poliklinik kayıtlarının geriye dönük incelenmesine rağmen çalışmamız için gerekli mikrobiyolojik sonuçlarına ulaşamadı. Kriterlere uyup lomber ponksiyon yapılan ancak örnek için BOS elde edilemeyen 2 hasta da çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil ettiğimiz 117 olgu lomber ponksiyon öncesi koagülasyon parametreleriyle beyin herniasyonuna sebep olabilecek nedenleri dışlamak için kranial görüntüleme sonuçlarıyla birlikte değerlendirildi. Bu olgular yaş, cinsiyet, yatışa ve lomber ponksiyon yapılmasına dair ön tanı, dosyaya kaydedilen vücut sıcaklığı, akut bilinç değişikliği, fizik muayenede meningeal irritasyon bulgusu varlığı, tam kan sayımı sonuçları, serum ve BOS laboratuvar sonuçları, hemositometri ile BOS direkt hücre sayımı, BOS Gram boyama sonuçları, bakteriyolojik ve virolojik sonuçlar geriye dönük olarak kaydedildi.

3.2. SONUÇ PARAMETRELERİ

3.2.1. Klinik Parametreler

- Vücut sıcaklığı: Covidien® Genius 2 kızılötesi timpanik ateş ölçer ile yapılmış ölçüm sonuçlarına ulaşıldı. 38°C'nin üzeri ateş olarak kabul edildi.

- Akut bilinç değişikliği: Öyküde hasta dosyasına kaydedilen emmede bozulma, uykuya meyil, uyandırılmama, hareketlerin ve kas tonusunun azalması, huzursuzluk ve kişilik değişikliği gibi bulgular akut bilinç değişikliği olarak kabul edildi. Postiktal dönem olarak değerlendirilen bulgular dışlandı.
- Meningeal irritasyon bulgusu: Ön fontaneli açık hastalarda ön fontanelin bombe ve pulsatil olması; daha büyük hastalarda ense sertliği, Kernig veya Brudzinski bulgularının var olması pozitif olarak kabul edildi.
- Lomber ponksiyonun travmatizasyonu: İşlem sırasında subaraknoid alandaki venöz pleksusun zedelenmesi sonrası makroskopik olarak hemorajik BOS örneği elde edilmesi olarak tanımlanmıştır. Kanama olmayan, berrak elde edilen BOS nontravmatize olarak kabul edilmiştir.
- BOS pleositoz varlığı: Hemositometrik olarak Thoma® lamıyla mikroskopik hücre sayımı, Gram boyamada polimorf nüveli lökosit (PNL) varlığı ve Cell-Dyn 3700® ile otomatik hücre sayımı korelasyonuna göre değerlendirilmiştir.
- Menenjit tanısı: BOS'ta pleositoz varlığında,
 - Hemokültürde ve/veya BOS kültüründe bakteriyel patojen üremesi “bakteriyel menenjit”
 - Viral menenjit panelinde etken saptanması “viral menenjit”
 - Viral ya da bakteriyel herhangi bir patojen saptanamaması “şüpheli menenjit” olarak tanımlanmış olup BOS örneğinde pleositoz olmaması “negatif” olarak değerlendirilmiştir.
- Bakteriyel Menenjit Skoru: BOS'ta pleositoz varlığında BOS Gram boyama, BOS nötrofil sayısı, BOS proteini, kan nötrofil sayısı ve konvülsiyon varlığı sonuçlarına göre hesaplanmıştır (78).

3.2.2. Laboratuvar Parametreleri

Hastaların başvurularına ait tam kan sayımında toplam lökosit(WBC), nötrofil, lenfosit sayısı, C-Reaktif Protein(CRP), parmak ucu kan şekeri, BOS'a ait glikoz ve protein konsantrasyonu, Thoma® lamıyla hemositometrik olarak mikroskopta direkt hücre sayımı, BOS Gram boyama, BOS otomatik hücre sayımı, kan kültürü, BOS kültürü, BOS viral menenjit paneli sonuçları kaydedildi. Kliniğimizde bu laboratuvar tetkiklerinin çalışılma yöntemlerinden aşağıda bahsedilmiştir.

- Tam kan sayımı: Lazer ve reaktif empedans 29 yöntemlerine dayanan Cell-Dyn 3700® isimli cihazda çalışılmıştı.
- CRP (mg/L): Toshiba Accute® otoanalizörü kullanılarak immunoturbidimetrik yöntem ile çalışılmıştı. 0-5 mg/L arası normal kabul edilir
- Parmak ucu kan şekeri: Accu-Check® isimli cihazla LP'den hemen önce ölçülmüştür.
- BOS glikoz konsantrasyonu: Toshiba Accute® otoanalizörü kullanılarak immunoturbidimetrik yöntem ile çalışılmıştı ve parmak ucu kan şekeri ile oranlamasında %60'ın altı anlamlı kabul edilmiştir.
- BOS protein konsantrasyonu: Toshiba Accute® otoanalizörü kullanılarak immunoturbidimetrik yöntem ile çalışılmıştı. 15-40 mg/L arası normal kabul edilmiştir.
- Hemositometre ile mikroskopik direkt hücre sayımı: BOS örneği alındıktan ilk 10 dakika içinde Thoma® lamıyla yapılan mikroskopik direkt incelemedir. 1 mm x 1mm x 0.1 mm boyutlarındaki alanın birbirine paralel çizgilerle oluşan 16 orta boy kare içindeki hücrelerin 10X oküler ile sayılması esasına dayanır. Hesaplanan hücre sayısı 0.1 mm³(0.1 mikroL)'lük hacimdeki hücre sayısını verir.
- BOS Gram boyama: Alkolden geçirilmiş lam üzerine 1-2 damla örnek damlatılarak dağıtılmadan kurutulmuş, üzerine tüm yüzeyi kaplayacak şekilde Jansiyen moru dökülerek 2 dakika beklenmişti. Sulu lugol eriyiği konarak boya artıkları uzaklaştırılıp tekrar lugol konularak 2 dakika bekletilip dökülmüştü. Alkol damlatılarak renk

giderilmiş, su ile yıkanmıştı. Sulu fuksin eriyiğinde 1 dakika boyanıp, su ile yıkanarak kurutulmuştu. Gram preparatları, mikrobiyoloji uzmanları tarafından incelenerek mikroorganizma ve PNL görülüp görülmediği raporlanmıştı.

- BOS otomatik hücre sayımı: Lazer ve reaktif empedans 29 yöntemlerine dayanan Cell-Dyn 3700® isimli cihazda çalışılmıştı. Ancak tam kan sayımı için özelleştirilmiş olan bu cihaz diğer vücut sıvılarının hücre sayımında net sonuçlar vermemektedir.
- Kan kültürü: Pediatrik aerob BACTEC şişesine en az 0.5 mL örnek alınarak steril olarak ekim yapıldı.
- BOS kültürü: İntravenöz antibiyotik tedavisine başlanılmadan önce en az 0,5 ml olarak örnek alınarak, pediatrik aerob BACTEC şişesine steril olarak ekim yapıldı. Örnekler otomatize, her gün okuyan sistem tarafından 35°C’de etüvde 5 gün boyunca takip edildi. Sistemden pozitif sinyal alındığında Gram, EZN boyama ve özel besiyerlerine (koyun kanlı agar, çikolatamsı agar, Saboroud-dekstroz agar, MacConkey agar) ekim yapılarak bakteri tanımlaması yapıldı.
- BOS Viral Menenjit Paneli: Multiplex Real-Time PCR yöntemi ile çalışılmıştır.

3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov Test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-Kare test, Ki-Kare Test koşulları sağlanmadığında Fischer Test kullanıldı. Analizlerde SPSS 26.0® programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Araştırmaya dahil edilen 117 olgunun 51'i (%43.6) kız, 66'sı (%56.4) erkekti. Hastaların başvuru anındaki ortanca yaşı 10 ay olup, yaş dağılımları 1.1 ay ile 204 ay arasındadır.

Tablo 5. Genel Hasta Popülasyonunun Demografik ve Klinik Özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş (Ay)	1,1 - 204,0	10,0	34,7 ± 49,4
Cinsiyet			
	Kız		51 43,6%
	Erkek		66 56,4%
Ön Tanı			
	Komplike Febril Konvülsiyon		32 27,4%
	Sepsis		30 25,6%
	MSS İnfeksiyonu		29 24,8%
	Odağı Bulunamayan Ateş		20 17,1%
	Baş Ağrısı		2 1,7%
	Akut Bilinç Değişikliği		1 0,9%
	Ensefalopati		1 0,9%
	Lenfadenit		1 0,9%
	Papilödem		1 0,9%
	Yok		50 42,7%
	Şüpheli		37 31,6%
	Bakteriyel		13 11,1%
	Viral		17 14,5%

Hastaların yatış anındaki ön tanılarına baktığımızda 32'si(%27.4) komplike febril konvülsiyon, 30'u(%25.6) sepsis, 29'u(%24.8) MSS infeksiyonu, 20'si(%17.1) odağı bulunamayan ateş, 2'si(%1.7) baş ağrısı, 1'i(%0.9) akut bilinç değişikliği, 1'i(%0.9) ensefalopati, 1'i(%0.9) lenfadenit, 1'i(%0.9) papilödem olduğu görülmüştür. Yapılan tetkikler sonucunda hastaların 50'sinde(%42.7) menenjit saptanmamıştır. 37'sinde(%31.6) BOS'ta pleositoz olmasına rağmen herhangi bir patojen saptanmadığı için şüpheli menenjit, 13(%11.1) hasta bakteriyel menenjit, 17(%14.5) hasta viral menenjit tanısı almıştır.

4.2. Genel Popülasyondaki Fizik Muayene ve Laboratuvar Sonuçları

Tablo 6. Genel Popülasyondaki Akut Bilinç Değişikliği ve Meningeal İritasyon Bulgusu

Akut Bilinç Değişikliği	(-)	56	47,9%
	(+)	61	52,1%
Meningeal İritasyon Bulgusu	(-)	92	78,6%
	(+)	25	21,4%
	Ense Sertliği	19	16,2%
	ÖF Bombe ve Pulsatil	5	4,3%
	Kernig, Brudzinski	2	1,7%

Hastaların 56'sında(%47.9) akut bilinç değişikliği gözlenmezken 61'inde(%52.1) akut bilinç değişikliği saptanmıştır. Fizik muayenede meningeal iritasyon bulgusu hastaların 25'inde(%21.4) saptanmıştır. Meningeal iritasyon bulgusu olan hastalardan 19'unda (%16.2) ense sertliği, 5'inde(%4.3) bombe ve pulsatil ön fontanel, 1'inde(%0.9) Kernig ve Brudzinski, 1'inde(%0.9) hem ense sertliği hem de Kernig ve Brudzinski mevcuttu.

Tablo 7. Genel Popülasyondaki Laboratuvar Değerleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Ateş (°C)	38,0 - 41,0	38,5	38,7 ± 0,6
Kan WBC (/mikroL) (x10 ³)	2,1 - 49,8	12,2	13,3 ± 7,3
Kan Nötrofil (/mikroL) (x10 ³)	0,1 - 40,0	6,3	8,1 ± 5,9
Kan Lenfosit (/mikroL) (x10 ³)	0,5 - 23,3	3,1	3,9 ± 3,0

Tablo 8. Genel Popülasyondaki BOS Bulguları

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%	
BOS Gram PNL	(-)			95	81,2%
	(+)			22	18,8%
BOS Gram	(-)			117	100,0%
Mikroorganizma	(+)			0	0,0%
BOS Pleositoz	(-)			50	42,7%
	(+)			67	57,2%
BOS Glikoz (mg/dL)		28,0 - 106,0	64,0	66,7 ± 15,0	
Bos/Kan Şekeri Oranı		0,2 - 1,3	0,6	0,6 ± 0,2	
BOS Total Protein (mg/dL)		0,6 - 336,0	27,0	43,9 ± 44,8	
BOS WBC (/mikroL)		20,0 - 10600	100,0	331,3 ± 1055,8	
BOS RBC (/mikroL)		0,0 - 1500,0	10,0	28,3 ± 138,8	
Hemositometri Hücre	(-)			57	48,7%
	(+)			60	51,2%
Travmatizasyon	(-)			108	92,3%
	(+)			9	7,7%

Hastaların 22'sinde(%18.8) Gram boyama ile BOS'ta polimorf nüveli lökosit görülürken hiçbirinde mikroorganizma görülmemiştir. Hastaların 67'sinde(%57.2) pleositoz saptanmıştır. BOS'ta pleositoz olan 67 hastanın 60'ında(%51.2) hemositometride hücre görülürken 5 hastanın hemositometride hücre görülmemesine rağmen otomatik hücre sayımında WBC>500/mikro/L olduğu için ve 2 hastanın da hemositometride hücre görülmemesine rağmen Gram boyamada PNL görüldüğü için pleositoz var kabul edilmiştir. Otomatik hücre sayımında hastaların medyan BOS WBC değeri 100/mikroL(20-10600/mikroL) bulunmuştur.

LP yaptığımız 117 hastanın 9'unda (%7.7) makroskopik kanama görüldüğü için travmatize kabul edilmiştir. Otomatik hücre sayımında hastaların medyan BOS RBC değeri 10/mikroL(0-1500/mikroL) bulunmuştur. Minör kanamalar değerlendirilmemiştir.

Tablo 9. Genel Popülasyondaki Kültür Üreme Sonuçları

Kan Kültürü		
Steril	104	88,9%
<i>Brucella</i>	1	0,9%
<i>Escherichia Coli</i>	2	1,7%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0,9%
MRKNS	5	4,3%
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	0,9%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	2,6%
BOS Kültürü		
Steril	109	93,2%
Gram Negatif Çomak	1	0,9%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Escherichia Coli</i>	1	0,9%
MRKNS	3	2,6%
<i>Neisseria meningitidis</i>	2	1,7%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0,9%

Tüm hastalarımızdan gönderdiğimiz kan kültürlerinin 104'ü(%88.9) steril sonuçlanırken örneklerin 5'inde(%4.3) metisilin resistant koagülaz negatif stafilokok(MRKNS), 3'ünde(%2.6) *Streptococcus pneumoniae*, 2'sinde(%1.7) *Escherichia Coli*, 1'inde(%0.9) *Neisseria meningitidis*, 1'inde(%0.9) *Brucella*, 1'inde(%0.9) *Klebsiella pneumoniae* üremesi saptanmıştır.

Tüm hastalarımızdan gönderdiğimiz BOS kültürlerinin 109'u(%93.2) steril sonuçlanırken 3'ünde(%2.6) MRKNS, 2'sinde(%1.7) *Neisseria meningitidis*, 1'inde(%0.9) *Klebsiella pneumoniae*+ *Escherichia Coli*, 1'inde(%0.9) *Pseudomonas aeruginosa* ve 1'inde(%0.9) tiplendirilmesi sonuçlandırılmayan Gram Negatif Çomak üremesi olmuştur.

BM kabul ettiğimiz 1 hastamızın hem kan kültüründe hem de BOS kültüründe MRKNS üremesi, 1 hastamızın hem kan kültüründe hem de BOS kültüründe *Neisseria meningitidis*, 1 hastamızın hem kan kültüründe hem de BOS kültüründe *Escherichia Coli* (BOS kültüründe ek olarak *Klebsiella pneumoniae*) üremesi olmuştur.

Tablo 10. Genel Popülasyondaki Viral Menenjit Paneli Sonuçları

Viral Menenjit Paneli		
<i>Adenovirus</i>	3	2,6%
<i>Cytomegalovirus</i>	2	1,7%
<i>Enterovirus</i>	4	3,4%
<i>Human Herpes Virus 6</i>	3	2,6%
<i>Human Herpes Virus 7</i>	2	1,7%
<i>Parechovirus+Enterovirus</i>	1	0,9%
<i>Influenza A</i>	2	1,7%
Negatif	99	84,6%

Tüm hastalarımızdan gönderdiğimiz viral menenjit panellerinin 4'ünde(%3.4) *Enterovirus*, 3'ünde(%2.6) *Adenovirus*, 3'ünde(%2.6) *Human Herpes Virus 6*, 2'sinde(%1.7) *Cytomegalovirus*, 2'sinde(%1.7) *Human Herpes Virus 7*, 2'sinde(%1.7) *Influenza A*, 1'inde(%0.9) hem *Parechovirus* hem de *Enterovirus* antijeni pozitif gelmiştir; 99(%84.6) hastada herhangi bir antijen saptanmamıştır.

4.3. Genel Popülasyondaki Son Tanılar

Tablo 11. Menenjit Durumuna Göre Ön Tanılar

	Menenjit yok		Menenjit Şüpheli		BM veya VM		P
	n	%	n	%	n	%	
Ön Tanı							
Komplike Febril Konvülsiyon	14	28,0%	10	27,0%	8	26,7%	
Sepsis	12	24,0%	8	21,6%	10	33,3%	
MSS İnfeksiyonu	11	22,0%	11	29,7%	7	23,3%	
Odağı Bulunamayan Ateş	11	22,0%	5	13,5%	4	13,3%	
Baş Ağrısı	0	0,0%	1	2,7%	1	3,3%	
Akut Bilinç Değişikliği	0	0,0%	1	2,7%	0	0,0%	
Ensefalopati	1	2,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Lenfadenit	1	2,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Papilödem	0	0,0%	1	2,7%	0	0,0%	

Bakteriyel veya viral menenjit saptadığımız 30 hastanın 10'u(%33.3) sepsis, 8'i(%26.7) komplike febril konvülsiyon, 7'si(%23.3) merkezi sinir sistemi infeksiyonu, 4'ü(%13.3) odağı bulunamayan ateş, 1'i(%3.3) baş ağrısı ön tanısıyla yatırılmıştır.

Komplike febril konvülsiyon ön tanısıyla yatırdığımız hastaların 8'inde(%25) bakteriyel veya viral menenjit saptanırken 10'unda(%31.2) menenjit tanısı herhangi bir patojen saptanamadığı için şüpheli kalmıştır, 14'ünde(%43) menenjit saptanmamıştır.

Sepsis ön tanısıyla yatırdığımız hastaların 10'unda(%33.3) bakteriyel veya viral menenjit saptanırken 8'inde(%26.6) menenjit tanısı herhangi bir patojen saptanamadığı için şüpheli kalmıştır,12'sinde(%40) menenjit saptanmamıştır.

Merkezi sinir sistemi infeksiyonu ön tanısıyla yatırdığımız hastaların 7'sinde(%24.1) bakteriyel veya viral menenjit saptanırken 11'inde(%37.9) menenjit tanısı herhangi bir patojen saptanamadığı için şüpheli kalmıştır,11'inde(%37.9) menenjit saptanmamıştır.

Odağı bulunamayan ateş ön tanısıyla yatırdığımız hastaların 4'ünde(%20) bakteriyel veya viral menenjit saptanırken 5'inde(%25) menenjit tanısı herhangi bir patojen saptanamadığı için şüpheli kalmıştır,11'inde(%55) menenjit saptanmamıştır.

4.4. Genel Popülasyondaki Son Tanıya Göre Fizik Muayene Bulguları

Tablo 12. Menenjit Durumuna Göre Fizik Muayene Bulguları

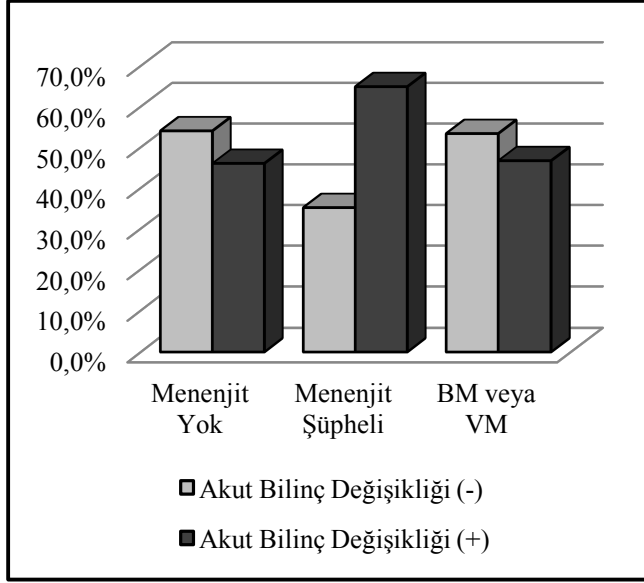
		Menenjit yok		Menenjit Şüpheli		BM veya VM		P
		n	%	n	%	n	%	
Akut Bilinç Değişikliği	(-)	27	54,0%	13	35,1%	16	53,3%	0,172 ^{x²}
	(+)	23	46,0%	24	64,9%	14	46,7%	
Meningeal İritasyon Bulgusu	(-)	41	82,0%	25	67,6%	26	86,7%	0,123 ^{x²}
	(+)	9	18,0%	12	32,4%	4	13,3%	
	<i>Ense Sertliği</i>	7	14,0%	9	24,3%	3	10,0%	
	<i>Öf Bombe</i>	2	4,0%	2	5,4%	1	3,3%	
	<i>Öf Pulsatil</i>	2	4,0%	2	5,4%	1	3,3%	
<i>Kernig, Brudzinski</i>	1	2,0%	1	2,7%	0	0,0%		

^{x²} Ki-kare test

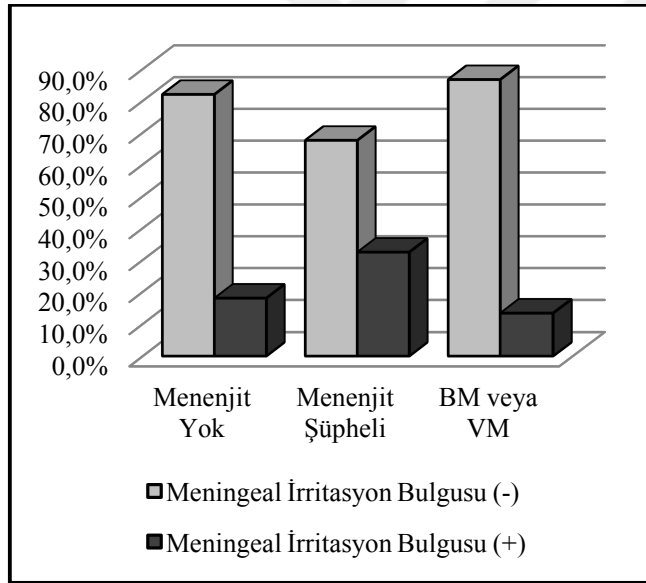
Bakteriyel veya viral menenjit saptanan 30 hastanın 14'ünde(%46.7) akut bilinç değişikliği varken 16'sında(%53.3) saptanmamıştır. Bakteriyel veya viral menenjit saptanan 30 hastanın 4'ünde(%13.3) meningeal iritasyon bulgusu varken 26'sında(%86.7) saptanmamıştır.

Akut bilinç değişikliği olan hastaların 14'ünde(%22.9) bakteriyel veya viral menenjit saptanırken, 24'ünde(%39.3) menenjit tanısı şüpheli kalmıştır, 23'ünde(%37.7) menenjit saptanmamıştır.

Meningeal iritasyon bulgusu olan 25 hastanın 4'ünde(%16) bakteriyel veya viral menenjit saptanırken, 12'sinde(%48) menenjit tanısı şüpheli kalmıştır, 9'unda(%36) menenjit saptanmamıştır.



Şekil 2. Meningitis Durumuna Göre Akut Bilinç Değişikliği



Şekil 3. Meningitis Durumuna Göre Meningeal İritasyon Bulgusu

4.5. Genel Popülasyondaki Son Tanıya Göre Laboratuvar Bulguları

Tablo 13. Menenjit Durumuna Göre Laboratuvar Bulguları

	Menenjit Yok		Şüpheli Menenjit		Bakteriyel veya Viral Menenjit		P
	Ort.±s.s./n-%	Med	Ort.±s.s./n-%	Med	Ort.±s.s./n-%	Med	
Yaş (Ay)	28,1 ± 43,1	10	47,5 ± 59,1	16	30,0 ± 44,5	8	0,199 ^K
Cinsiyet	Kız	17 34,0%	19 51,4%		15 50,0%		0,194 ^{X²}
	Erkek	33 66,0%	18 48,6%		15 50,0%		
Ateş (°C)	38,8 ± 0,6	39	38,7 ± 0,6	39	38,5 ± 0,5	38	0,052 ^K
Kan WBC (x10 ³)	12,9 ± 7,7	11	12,4 ± 5,4	11	15,1 ± 8,5	14	0,401 ^K
Kan Nötrofil (x10 ³)	7,7 ± 6,6	6,2	8,0 ± 5,1	7,3	8,8 ± 5,6	7,6	0,460 ^K
Kan Lenfosit (x10 ³)	3,8 ± 2,3	3,2	3,3 ± 2,2	3,0	4,6 ± 4,4	3,4	0,498 ^K
CRP (mg/L)	66,4 ± 95,4	36	48,2 ± 75,9	13	51,5 ± 77,9	15	0,334 ^K

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{X²} Ki-kare test

Menenjit olmayan, şüpheli menenjit olan ve bakteriyel veya viral menenjit olan grupta hastaların yaşları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Bakteriyel veya viral menenjit saptanan hastaların ortanca yaşı 8 ay, şüpheli menenjitte 16 ay olarak hesaplanmıştır.

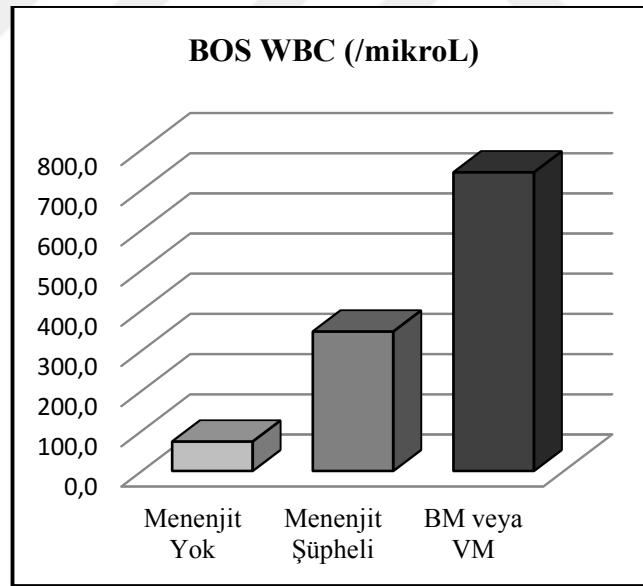
Menenjit olmayan, şüpheli menenjit olan ve bakteriyel menenjit veya viral menenjit olan grupta cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Menenjit olmayan, şüpheli menenjit olan ve bakteriyel veya viral menenjit olan grupta hastaların ateşi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermese de menenjit olan ve olmayan grubun medyan ateş değeri menenjit olmayan grupta 1°C daha yüksektir. Menenjit olmayan, şüpheli menenjit olan ve bakteriyel veya viral menenjit olan grupta periferik WBC değeri, nötrofil değeri, lenfosit değeri ve CRP değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Tablo 14. Menenjit Durumuna Göre BOS Analizleri

		Menenjit Şüpheli		Menenjit		P
		Ort.±s.s./n-%	Md	Ort.±s.s./n-%	Md	
BOS Gram PNL	(-)	27	69,2%	20	66,7%	0,002 ^{x²}
	(+)	12	30,7%	10	33,3%	
BOS Glikoz (mg/dL)		67,4 ± 14,6	63	64,0 ± 17,9	64	0,458 ^K
Bos/Kan Şekeri Oranı		0,6 ± 0,1	0,6	0,6 ± 0,2	0,6	0,195 ^K
BOS Total Protein (mg/dL)		54,8 ± 60,0	35	43,6 ± 38,3	30	0,224 ^K
BOS WBC (/mikroL)		346,8 ± 440,6	200	743,0 ± 1981	225	0,000 ^K
BOS RBC (/mikroL)		18,7 ± 23,8	13	64,2 ± 271,6	10	0,142 ^K
Bakteriyel Menenjit Skoru		1,3 ± 1,3	1,0	1,4 ± 1,3	1,0	0,636 ^K

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{x²} Ki-kare

**Şekil 4.** Tanılara Göre BOS WBC Dağılımı**Tablo 15.** Tanılara Göre BOS WBC Değerleri

	Menenjit Yok	Menenjit Şüpheli	BM veya VM
BOS WBC (/mikroL)	72,9	346,8	743,0

Şüpheli menenjit ve bakteriyel veya viral menenjit olan grupta BOS WBC değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemese de ortalama değerleri arasında belirgin fark vardır.

4.6. Ön Tanılara Göre Bakteriyel ve Viral Menenjit Dağılımı

Tablo 16. Tanılara Göre Dağılım

Ön Tanı	Bakteriyel Menenjit		Viral Menenjit		p
	n	%	n	%	
Komplike Febril Konvülsiyon	2	15,4%	6	35,3%	
Sepsis	5	38,5%	5	29,4%	
MSS İnfeksiyonu	4	30,8%	3	17,6%	
Odağı Bulunamayan Ateş	1	7,7%	3	17,6%	
Baş Ağrısı	1	7,7%	0	0,0%	
Akut Bilinç Değişikliği		0,0%		0,0%	
Ensefalopati		0,0%		0,0%	
Lenfadenit		0,0%		0,0%	
Papilödem		0,0%		0,0%	

Bakteriyel menenjit tanısı alan hastalarımızın 5'i sepsis, 4'ü MSS infeksiyonu, 2'si komplike FK, 1'i odağı bulunamayan ateş, 1'i de baş ağrısı ön tanılarıyla yatırılmıştı.

Viral menenjit tanısı alana hastalarımızın 6'sı komplike FK, 5'i sepsis, 3'ü MSS infeksiyonu, 3'ü odağı bulunamayan ateş ön tanılarıyla yatırılmıştı.

Bakteriyel menenjit ve viral menenjit olan grupta akut bilinç pozitifliği anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Bakteriyel menenjit tanısı alana hastalarımızın yalnızca 1'inde(%7.7) meningeal irritasyon bulgusu vardı. Viral menenjit tanısı alan hastalarımızın 3'ünde(%17.6) meningeal irritasyon bulgusu vardı. Bakteriyel menenjit ve viral menenjit olan grupta meningeal irritasyon bulgusu varlığı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

4.7. Bakteriyel ve Viral Menenjit Tanılı Hastaların Klinik Bulguları

Tablo 17. Bakteriyel ve Viral Menenjite Göre Fizik Muayene Bulguları

		Bakteriyel Menenjit		Viral Menenjit		p
		n	%	n	%	
Akut Bilinç Değişikliği	(-)	7	53,8%	9	52,9%	0,961 ^{x2}
	(+)	6	46,2%	8	47,1%	
Meningeal İritasyon Bulgusu	(-)	12	92,3%	14	82,4%	0,613 ^{x2}
	(+)	1	7,7%	3	17,6%	
	<i>Ense Sertliği</i>	0	0,0%	3	17,6%	
	<i>Öf Bombe</i>	1	7,7%	0	0,0%	
	<i>Öf Pulsatıl</i>	1	7,7%	0	0,0%	

^{x2} Ki-kare test

Bakteriyel menenjit ve viral menenjit olan grupta akut bilinç pozitifliği anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Bakteriyel menenjit ve viral menenjit olan grupta meningeal iritasyon bulgu anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

4.8. Bakteriye ve Viral Menenjit Tanılı Hastaların Laboratuvar Bulguları

Tablo 18. Bakteriye ve Viral Menenjitte Demografik ve Laboratuvar Sonuçları

	Bakteriye Menenjit		Viral Menenjit		P
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş (Ay)	22,2 ± 32,9	8,0	35,9 ± 51,8	9,0	0,476 ^m
Cinsiyet	Kız	7 53,8%	8 47,1%		0,713 ^{x²}
	Erkek	6 46,2%	9 52,9%		
Ateş (°C)	38,4 ± 0,5	38,2	38,6 ± 0,5	38,5	0,283 ^m
Kan WBC (x10 ³)	16,3 ± 8,2	15,9	14,2 ± 8,9	13,1	0,414 ^m
Kan Nötrofil (x10 ³)	10,5 ± 6,3	9,6	7,5 ± 4,7	5,8	0,161 ^m
Kan Lenfosit (x10 ³)	4,4 ± 2,7	4,0	4,8 ± 5,5	3,1	0,601 ^m
Crp (mg/L)	100,9 ± 98,0	51,0	13,7 ± 16,8	8,9	0,001 ^m

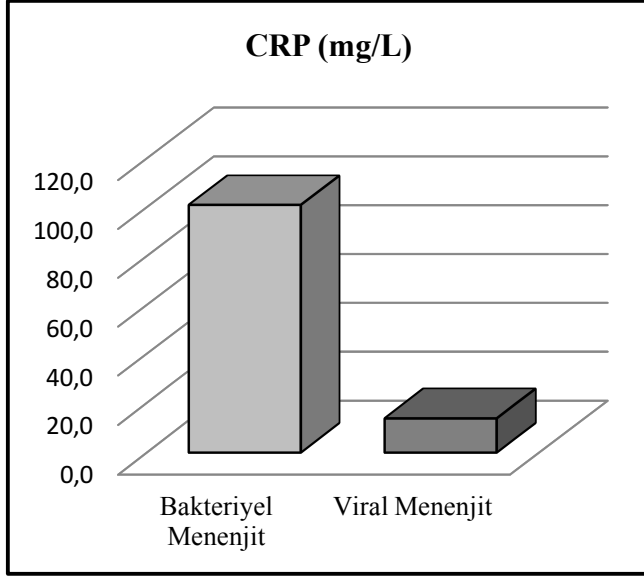
^mMann-whitney u test / ^{x²}Ki-kare test

Bakteriye menenjit ve viral menenjit olan grupta hastaların yaşları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Bakteriye menenjit ve viral menenjit olan grupta cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Bakteriye menenjit ve viral menenjit olan grupta hastaların ateşi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Bakteriye menenjit ve viral menenjit olan grupta WBC değeri, nötrofil değeri, lenfosit değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir



Şekil 5. Bakteriyel ve Viral Menenjite Göre CRP Değeri

Tablo 19. BM ve VM'e göre CRP Değeri

	Bakteriyel Menenjit	Viral Menenjit
CRP (mg/L)	100,9	13,7

Bakteriyel menenjit olan grupta CRP değeri viral menenjit olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

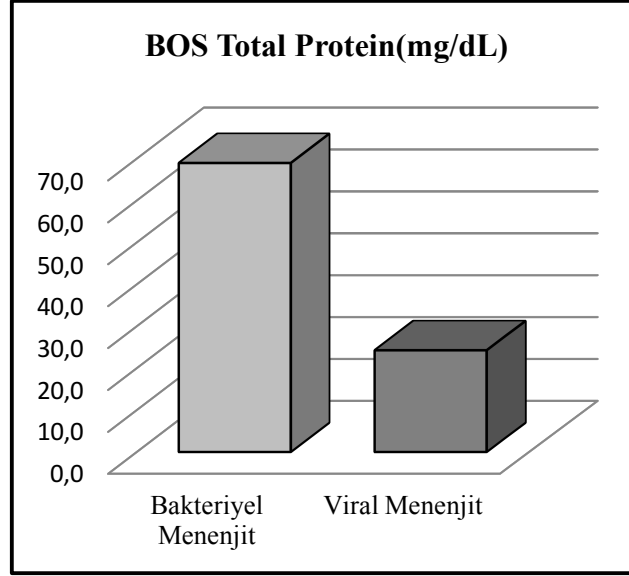
Tablo 20. Bakteriyel ve Viral Menenjitte BOS Değerleri

	Bakteriyel Menenjit		Viral Menenjit		P
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
BOS Gram PNL (-)	7	53,8%	13	76,5%	0,193 ^{x2}
BOS Gram PNL (+)	6	46,2%	4	23,5%	
BOS Gram Mikroorganizma (-)	13	100%	17	100,0%	1,000 ^{x2}
BOS Gram Mikroorganizma (+)	0	0,0%	0	0,0%	
BOS Glikoz	60,5 ± 19,9	62,0	66,7 ± 16,4	64,0	0,600 ^m
Bos/Kan Şekeri Oranı	0,6 ± 0,2	0,6	0,7 ± 0,2	0,6	0,217 ^m
BOS Total Protein (mg/dL)	68,9 ± 46,4	49,0	24,3 ± 11,2	22,0	0,000 ^m
BOS WBC (/mikroL)	1413,1 ± 2930,8	350,0	230,6 ± 174,9	170,0	0,086 ^m
BOS RBC (/mikroL)	136,1 ± 410,3	15,0	9,2 ± 5,5	10,0	0,056 ^m
Bakteriyel Menenjit Skoru	1,9 ± 1,2	2,0	1,1 ± 1,2	1,0	0,038 ^m

^mMann-whitney u test / ^{x2}Ki-kare test

Bakteriyel menenjit ve viral menenjit olan grupta BOS/kan şekeri oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Bakteriyel menenjit ve viral menenjit olan grupta otomatik sayımla BOS WBC sayısı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermese de medyan değeri ve ortalaması bakteriyel menenjitte belirgin olarak daha fazladır.



Şekil 6. Bakteriyel ve Viral Menenjitte BOS Total Protein Değeri

Tablo 21. BM ve VM'te BOS Total Protein Değeri

	Bakteriyel Menenjit	Viral Menenjit
BOS Total Protein(mg/dL)	68,9	24,3

Bakteriyel menenjit olan grupta BOS total protein değeri viral menenjit olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

5.TARTIŞMA

Kılavuzlarda çocuklarda ateş ölçüm standardı olarak rektal ölçüm belirlense de hastanemiz koşullarında bu yöntem çok uygulanabilir değildir. Uzun süredir kullandığımız timpanik ateş ölçer ile iyi bir performansla çalışmaktayız. TM tarafından üretilen ısı miktarını ölçen bu yöntemle vücut iç sıcaklığına yakın değerlerin ölçüldüğü ve vücut iç sıcaklığını gösteren rektal ölçüme göre anlamlı farkın olmadığı bilindiğinden timpanik ölçüm bizim kliniğimiz için halen uygun tercih gibi görünmektedir (9). Nigrovic ve ark.larının BM tanılı çocuklarla yaptığı bir çalışmada hastaların ateş ortalaması 38.4 (37.5-39.3) ° C bulunmuştur (61). Bilavsky ve ark.larının yaptığı başka bir çalışmada da, BM tanısı alan 11 olgunun (%28) ateşinin 38° C'nin altında olduğu ve yalnızca 4 (%10) olgunun ateşinin 39 ° C'nin üzerinde olduğu görülmüştür (92). Biz hastalarımızı seçerken kriter olarak 38° C'nin üzerini belirlediğimiz için ateşsiz menenjit vakalarını çalışmamıza dahil etmemiş olduk. Bizim BM veya VM tanısı alan hastalarımızın ateş ortanca değeri 38 ° C iken menenjit olmayan ve şüpheli menenjit olan grupta 39 ° C 'dir. Menenjit tanısı alan gruba baktığımızda ise bu değer BM'te 38.2 ° C ve VM'te 38.5° C 'dir. Bu yüzden ateşin derecesi menenjit tanısı koymakta bir kriter olmamalıdır. Çalışmalar da gösteriyor ki ateş varlığı menenjit için mutlak bir bulgu olmadığı gibi bir sepsis kriteri olan hipotermi de menenjit tanılı hastalarda bir bulgu olabilir.

2013-2014 yıllarında Türkiye'de 12 çocuk kliniğinin katıldığı çok merkezli bir menenjit çalışmasında 665 hastaya LP yapılmış; bu çalışmada çocukların yaş ortalaması 3.5 yaş ve erkek:kız oranı 1.29:1 olarak bulunmuştur (93). Bizim genel hasta popülasyonumuzda ortanca yaş 10 ay (1.1-204 ay) ve erkek:kız oranı 1.29:1 olarak saptanmıştır; ancak bu BM tanısı alan hastalarımızda 8 ay, VM tanısı alan hastalarımızda 9 aydır. Nigrovic ve ark.larının 1 ay- 19 yaş arası 125'i BM, 571'i AM olan toplam 696 hastayla yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalaması 5 ay bulunmuştur (61). Bu sonuçlardan da anlaşılacağı gibi 1 yaş altı çocukların menenjit riski daha büyük çocuklara göre belirgin daha yüksektir.

Hastalarımızın yaklaşık yarısında emmede bozulma, uykuya meyil, uyandırılmama, hareketlerin azalması, huzursuzluk ve kişilik değişikliği olarak tarif ettiğimiz akut bilinç değişikliği vardı. Bu oran BM, VM ve menenjit olmayan hasta grubunda yaklaşık aynı kalırken şüpheli menenjit olarak tanımladığımız grupta %64.9 olarak saptanmıştır. Konjuge aşılardan rutin yapılmadığı dönemde Finlandiya'da 286 BM olgusuyla yapılan bir çalışmada hastaların %79'unda akut bilinç bozukluğu saptanmış; bunların %36'sı hafif, %36'sı orta, %7'si ağır

düzeyde olduğu görülmüştür (94). Başka bir çalışmada 1 ay- 4 yaş arası 75 BM tanılı hastanın %71'inde, 5 yaş- 17 yaş arası 28 BM tanılı hastanın %46'sında mental durumlarında bozulma görülmüş (95). 78 aseptik menenjit tanılı çocukla yapılan bir çalışmada hastaların ise %44'ünde akut bilinç değişikliği görülmüş (96). Yukarıda tarif edilen klinik değişiklikler özellikle küçük yaş grubundaki birçok hastalıkta görülebilir. Menenjite spesifik bir durum olmadığı gibi bakteriyel ve viral menenjit ayrımında da yol gösterici bir bulgu değildir; ancak özellikle BM'te %80'lere kadar varan birliktelik olduğundan, akut bilinç değişikliği varlığında durumu açıklayabilecek başka bir neden bulunamadıysa ve herhangi bir kontrendikasyon yoksa LP yapmaktan kaçınmamalıyız.

Van de Beek ve ark.larının erişkinlerle yaptığı bir çalışmada 696 akut BM olgusu incelenmiş ve BM'in klasik triadı olan ateş, ense sertliği ve bilinç bulanıklığı hastaların %44'ünde görülmüş (97). Boston Çocuk Hastanesi Acil Servisi'nde 2001-2004 yılları arasında BM tanısı almış 29 gün- 19 yaşındaki 231 olguyla yapılan bir çalışmada hastaların ancak %40'ında meningeal irritasyon bulgusu saptandığı bildirilmiştir (61). Bizim genel hasta popülasyonumuzda meningeal irritasyon bulgusu ancak %21.4 hastada mevcutken BM veya VM tanısı alan grubun %13.3'ünde mevcuttu. Meningeal irritasyon bulgusu var olan yalnızca 1 hastada BM saptanırken ense sertliği olan yalnızca 3 hastada VM saptanmıştır. Meningeal irritasyon bulguları arasında ense sertliği, Kernig ve Brudzinski bulgularından Kernig bulgusunun varlığı BM için en yüksek özgülüğe sahiptir olduğu bildirilmiştir (92). Kernig ve Brudzinski bulguları pozitif olan 2 hastamızın menenjit tanısı herhangi bir patojen saptanamadığı için şüpheli kalmıştır. Pulsasyon veren ön fontanel varlığı küçük bebeklerde menenjit riskini 3.5 kat artırırken ön fontanelin pulsatil olmaması menenjit riskini hafifçe düşürür (98). Ön fontanel bombeliği ve pulsasyonu gösteren 5 hastamızın yalnızca 1'inde BM saptanmıştır; nitekim pulsasyon veren ÖF ağlayan süt çocuklarında sıklıkla görülebilen bir bulgudur. Menenjit ve diğer intrakranial patolojiler dışında lenfadenit, üst lob pnömonisi, otit, farenjit de ense sertliğini taklit edebilir (66). Lenfadenit ön tanısıyla yatırdığımız bir hastada ense sertliği saptanması üzerine LP yapılmış ve MSS enfeksiyonu dışlanmıştır. Bu örneklerde de görüleceği üzere meningeal irritasyon bulgusu ve MSS enfeksiyonu birlikteliği çok güçlü değildir; olmaması MSS enfeksiyonunu dışlamadığı gibi var olması MSS enfeksiyonu için spesifik değildir.

Kanda total lökosit, nötrofil ve bant nötrofil sayınının hem LP kararı alınmasında hem de BM öngörülmesinde yeri vardır. 3 ay altı ateşli bebeklerde sepsis riskini öngören ve yaklaşım

önerilerinde bulunan “Adım-Adım Yaklaşım” ve daha klasik kriterlerden olan “Boston”, “Milwaukee”, “Philadelphia”, “Rochester” gibi kriterlerin hepsinde bu parametreler kullanılmaktadır. Boston Kriteri’nde $WBC > 200000/mm^3$ olması tek başında yüksek risk kabul edilmiş ve LP yapıp ampirik antibiyotik başlanması önerilmiştir. Milwaukee, Philadelphia ve Rochester kriterleri $WBC > 15000/mm^3$ olmasını yüksek risk kabul etmiştir. Daha güncel ve daha konservatif bir yaklaşım olan “Adım-Adım Yaklaşım”da ise 2015 yılında 2185 hasta ile valide edilmiştir. Bu yaklaşımda periferik total nötrofil sayısının $> 10000/mm^3$ olması tek başına hastayı orta risk sınıfına dahil ederek LP yapılmasını önerir. BOS’ta pleositoz varlığında BM riskini öngören Bakteriyel Menenjit Skoru’nda ise periferik total nötrofil sayısının $> 10000/mm^3$ olması risk puanını 1 arttırır. Hastalarımızın periferik total lökosit ve lökosit alt gruplarıyla son tanıları arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. BM tanısı alana hastalarımızdan 9’unda ve VM alan hastalarımızın 9’unda lökositoz yoktur. Menenjit tanısı alan grupta WBC ortalama ve ortanca değeri (15100 ve 14000 /mikroL) menenjit olmayan grubun ortalama ve ortanca değerinden (12900 ve 11000/mikroL) daha yüksek saptanmıştır. Lökositozu olan ($WBC > 15000/mikroL$) hastalarımızdan 4’ü BM, 9’u VM ve 12’si de şüpheli menenjit tanısı almıştır. BM tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada 1 ay- 4 yaş arası hastaların %65’inde, 5 yaş- 17 yaş arası hastaların %24’ünde lökositoz saptanmıştır (95). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarda olduğu WBC sayısı ve alt grupları arasında istatistiksel anlamlı, bir kriter sayılabilecek eşik değer saptanmamıştır. Bu değerlerin tanı kriteri olarak kullanılması mümkün gözükmemekle beraber risk hesaplamada ve LP kararı almada kullanılabileceğine dair kriterler çeşitli yayınlarca kanıtlanmıştır.

Çalışma grubumuzu seçtiğimiz dönem içerisinde prokalsitonin (PCT) hastanemizde sadece mesai şartlarında çalışılabilen bir tetkik olduğu için çalışmamıza inflamatuvar belirteç olarak sadece C-reaktif protein (CRP)’i dahil edebildik. CRP ve PCT’nin tek veya kombine değerlendirilmesi WBC, total nötrofil sayısı ve bant nötrofil sayısının tek başına değerlendirilmesine göre ateşli bebeklerde CBİ ve İBİ saptama kabiliyetini arttırmaktadır (99). 1112 hastayla yapılan çok merkezli gözlemsel bir çalışmada $PCT \geq 0.5$ ng/mL olması iyi görünümlü bebeklerde İBİ riskini tek başına gösteren bir belirteç olmuştur (100). Küçük bebeklerde İBİ riskini öngören “Adım-Adım Yaklaşım”da sadece $PCT \geq 0.5$ ng/mL olması hastayı yüksek risk sınıfına sokarken sadece $CRP > 20$ mg/L ise hastayı orta risk sınıfına sokar ve her iki risk sınıfa da LP yapmayı önerir. BM ve VM karşılaştırması yapan bir çalışmada BM tanısı alana hastalarda CRP değeri ortalama 159 mg/L ve PCT değeri ortalama 17 ng/mL iken VM tanısı alan hastalarda CRP değeri ortalama 42 mg/L ve PCT değeri ortalama 0.09 ng/mL

saptanmıştır (101). Bizim genel hasta popülasyonumuzda menenjit olmayan, şüpheli menenjit olan ve BM veya VM olan hasta grubunda CRP değeri istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da BM ve VM grubu arasında anlamlı olarak fark vardır; BM’te ortalama 100.9 mg/L iken VM’te 13.7 mg/L’dir ($p<0.05$). Avrupa’da 5 ülkeden 6 çocuk acil servisiyle yapılan 198 hastanın dahil edildiği bir çalışmada PCT’in 0.5 ng/mL sınırıyla BM ve VM ayrımı için 99% duyarlılık ve 83% özgüllük gösterdiği saptanmıştır (4). CRP değeri BM’te belirgin olarak daha yüksek olsa da PCT, BM ve VM ayırımı daha iyi bir yol gösterici test gibi gözükmektedir. Hem de artık hastanemiz laboratuvarlarında günün her saatinde çalışlabilmektedir.

BOS’ta tümör nekroz faktör α ’nın, IL-1 ve IL-10’un pozitif olması BM’in VM’ten ayrımını sağladığını savunan çalışmalar olsa da rutin koşullarda yapılabilecek bir tetkik değildir (102,103). 2006 yılında yapılan bir çalışmada BOS laktat konsantrasyonunun BM’te >6 mmol/L, parsiyel tedavi edilmiş BM’te 4-6 mmol/L ve AM’te <2 mmol/L olduğundan BM ve VM ayrımı için güzel bir belirteç olduğu öne sürülmüştür (104). Ancak BOS laktat konsantrasyonunun BM için diğer klasik BOS belirteçlerinden daha anlamlı olmadığını da savunan çalışmalar vardır (105). 2010’da yayınlamış ve bu konuyla alakalı 25 makalenin incelendiği bir meta-analizde yüksek BOS laktat konsantrasyonu durumlarında BM için BOS glikoz, BOS/kan glikoz oranı, BOS protein konsantrasyonu ve BOS hücre sayısından daha anlamlı olduğu, ancak düşük konsantrasyonlarda da BM’in dışlanamayacağı ortaya koyulmuştur (106). Biz menenjit şüphesiyle LP yaptığımız hastalarımızın BOS örneklerinden rutin olarak laktat ölçümü yapmıyoruz ancak bu meta-analiz çalışmasıyla ortaya çıkan sonuca göre yüksek BOS laktat değerinde, şüphede kaldığımız sonuçlarda yol gösterici olarak kullanabiliriz.

Lomber ponksiyon işleminin travmatizasyonu çalışmalarda iki şekilde tanımlanmıştır:

- Minör travma: BOS’ta otomatik hücre sayımında $RBC>400/mm^3$ olması
- Makro travma: işlem sonrasında alınan BOS örneklerinde gözle görülebilir kanama ve otomatik hücre sayımında $RBC>1000/mm^3$ olması.

Otomatik hücre sayım cihazımızın kan dışı vücut sıvılarının tetkiki için özelleşmemiş olduğundan travmatizasyon olarak biz BOS’ta makroskopik kanamayı kabul ettik. 117 hastamızın 9’unda(%7.7) makroskopik olarak kanama gördük. Shah ve ark.larının erişkin ve çocuk karma bir popülasyonla yaptığı bir çalışmada LP yapılan hastaların %15.6’sında $RBC>400$ mm³; %10.5’inde $RBC>1000$ mm³ olduğu saptanmıştır. Şaşırtıcı bir şekilde acil

serviste yapılan LP'ların %13.3'ü travmatizeyken serviste yapılan LP'ların %20'sinin travmatize olduğu görülmüştür (107). Travmatize LP ile elde edilen BOS'ta protein konsantrasyonu ve lökosit sayısı hafif artış gösterebilir. Böyle örneklerde karışıklığı önleyebilmek için otomatik hücre sayımında her 1000 RBC için 1 WBC azaltılarak ve protein konsantrasyonu için her 1000 RBC için 1 mg/dL azaltılarak doğruya yakın bir hesaplama yapılabilir (75).

Boston Çocuk Hastanesi'nin 1992-2005 yılları arasında topladığı 17569 farklı BOS örneğiyle yaptıkları bir çalışmada BM olarak değerlendirilen 63 örneğin 42(%60)'sinde Gram boyamada mikroorganizma saptanmıştır. Ancak BM olarak değerlendirilmeyen 28 hastada da yanlış pozitif değer verdiği görülmüştür. Bu çalışmada Gram boyamada patojen görülmesinin duyarlılığı %67 olarak belirlenirken Nigrovic ve ark.ların yaptığı çalışmada %72 bulunmuştur (76,61). Bizim çalışma hastalarımızın hiçbirinde Gram boyamasında patojen görülmemiştir. Gram boyamada PNL görülmesi infeksiyöz bir belirti olsa da BM ya da VM'e spesifik değildir. Gram boyamalarında PNL görülen 22 çalışma hastamızın 6'sı BM, 4'ü VM, 12'si şüpheli menenjit tanısı almıştır.

Spanos ve ark.larının 134 BM tanılı hastayla yaptığı bir çalışmada olguların medyan BOS glikoz düzeyi 62 mg/dL, medyan BOS/kan glikoz oranını ise 0.23 olarak hesaplanmıştır (108). Viallon'un 218 VM tanılı hastayla yaptığı çalışmada da medyan BOS glikoz düzeyini 62 mg/dL hesaplanmış olup medyan BOS/kan glikoz oranını ise 0.51 olarak bulunmuştur (101). BM için klasik tanımlamalardan olan BOS/kan glikoz oranı bizim çalışmamızdaki BM tanılı hastaların 6'sında(%46.1) 0.6'nın altındaydı. Ayrıca bu oran 5 VM, 11 şüpheli, 21 negatif hastada da 0.6'nın altındaydı. 158 menenjit tanılı hastayla yapılan bir çalışmada BOS protein konsantrasyonu VM için ortalama 61.5 mg/dL ve BM için ortalama 242 mg/dL olarak saptanmıştır (83). Konjuge aşuların yaygınlaşmasından sonra Amerika'da 2001-20014 yılları arasında 20 çocuk acil biriminin katıldığı bir çalışmada 231 BM tanılı olgu değerlendirilmiş ve bu olguların medyan BOS protein konsantrasyonu 117 mg/dL(87-282) medyan BOS glikozu 32 mg/dL(10-53) olarak hesaplanmıştır (61). Menenjitte görülebilen BOS biyokimya değerleriyle ilgili görüldüğü gibi pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda BOS proteininin menenjit lehine arttığı görülmekle beraber bu artış BM'te daha yüksektir. Bir BMS kriteri olan BOS protein konsantrasyonunun 80 mg/dL'nin üzerinde olması bizim BM tanılı hastalarımızın yalnızca 3'ünde(%23) mevcuttu. Ayrıca 3 VM tanılı, 6 şüpheli menenjit tanılı

ve 6 negatif hastada da 80 mg/dL'nin üzerindeydi. BM olan grupta BOS total protein değeri 68.9 mg/dL'a karşı 24.3 mg/dL ile VM olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Hem BOS total proteini >80 mg/dL hem de BOS/kan glikoz oranı <0.6 olan 11 hastamızdan 2'si BM, 1'i VM, 3'ü şüpheli menenjit tanısı alırken 5 hastamızda menenjit negatif saptanmıştır. Bu kadar çok sayıda ve kapsamda çalışmaya rağmen BOS biyokimyasıyla ilgili bir üst limit ya da oran belirlemek mümkün gözükmemektedir. Çünkü ne glikoz ne de protein değeri kesin tanı koyduramayacağı gibi bunların normal sınırlardaki değerleri de menenjit tanısını dışlamayacaktır.

Normal BOS renksiz ve berrak görünümündedir. İnfeksiyöz ve noninfeksiyöz durumlar BOS görünümünü değiştirebilir. 200 WBC/mikroL veya 400 RBC/mikroL hücre varlığı BOS'un bulanık görünmesine sebep olur. BOS'ta normalde hücre görülmesi beklenmez ancak sağlıklı erişkinlerde lenfosit ve monositler oluşan 5 WBC/mikroL ve 5 RBC/mikroL'ye kadar, sağlıklı çocuklarda 10 WBC/mikroL'ye kadar ve sağlıklı yenidoğanlarda 30 WBC/mikroL'ye kadar normal olabilir. Thomas ve ark.ları tarafından Yale New Haven Hastanesi'nde çok sayıda hastayla yapılan bir çalışmada 6-100 WBC/mikroL hafif, 100-1000 WBC/mikroL orta ve ≥ 1000 WBC/mikroL ciddi pleositoz olarak tanımlanmıştır (109). BOS'ta tek bir nötrofil varlığı bile anormal bir bulgudur ancak bakteriyel menenjit için patognomik değildir; viral menenjitin ilk evrelerinde de BOS'ta nötrofil görülebilir (6). BM'te BOS WBC genellikle 1000/mikroL'nin üzerinde ve polimorfonükleer lenfosit(PNL) hakimiyetindedir. VM'te BOS WBC genellikle 50-500/mikroL arasındadır ve ilk 48 saatte PNL hakimiyeti olabilse de 48 saatten sonra lenfosit hakimiyeti görülür. Diğer menenjit etkenlerinden Lyme hastalığı ve tüberküloz menenjitte VM'te olduğu gibi lenfosit hakimiyetinde 50-500 WBC/mikroL pleositoz görülür (110). Parazitik MSS infeksiyonlarında, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia rickettsii* infeksiyonlarında BOS'ta eozinofil sayısında artış görülebilir (111). İnfeksiyon olmadan Guillain-Barre Sendromu, multipl skleroz, ventriküloperitoneal şant, maligniteler ve bazı ilaç yan etkileri de BOS'ta pleositoza neden olabilir (112). 1999'da yayınlanan çocuk hastalarla yapılmış bir çalışmada pleositoz BOS'ta 20/mikroL üzeri WBC görülmesi olarak tanımlanırken 2008'de yayınlanan benzer bir çalışmada BOS'ta 10/mikroL ve üzerinde WBC görülmesi pleositoz olarak tanımlanmıştır (83,61). Ancak bu değerlerin BM ve AM tanılı hastalarla yapılan çok sayıda çalışmada her iki hastalık grubu için de çok daha yüksek olduğu görülmüştür (61,83,113). 48 BM ve 1068 VM tanılı hastayla yapılan bir çalışmada BOS WBC ortalaması sırayla 5472/mikroL ve 288/mikroL bulunmuştur (113). Bakteriyel Menenjit Skoru'nun Avrupa'da yapılan validasyon çalışmasında

bir skor kriteri olan BOS nötrofil değerinin hastaların %54.6'sında 1000/mikroL'nin üzerinde olduğu görülmüştür (114). Çok merkezli yapılan bir başka çalışmada BOS bant nötrofil varlığının ve sayısının BM ile bağımsız olarak ilişkilendirilemeyeceği görülmüştür (113). Bizim hasta grubunun BOS örnekleri Cell-Dyn 3700® isimli otomatik hücre sayımı cihazıyla çalışılmıştı. Tam kan sayımı için özelleştirilmiş olan bu cihaz vücut sıvılarının hücre sayımında net sonuçlar vermemektedir; BOS, eklem sıvısı ve periton sıvısı gibi steril vücut sıvılarının hücre sayımı için özel geliştirilen Sysmex XE-5000® ve GloCyte® gibi cihazlar hastanemizde bulunmamaktadır. Özellikle Sysmex XE-5000® cihazı ile BOS için lökosit alt birimleri dahil gerçeğe yakın ölçümler elde edilebilmektedir (115). Buna rağmen çalışmamızda menenjit tanısı alan grup ile negatif olan grup arasında belirgin fark vardır; BM ve VM tanısı alan hastaların ort. BOS WBC 743/mikroL, şüpheli menenjitte 346/mikroL iken negatif olan grupta 72.9/mikroL'dir. Cell-Dyn 3700® isimli cihazla ölçtüğümüz en yüksek değer 10600 WBC/mikroL ile *Pseudomonas* menenjiti tanısı almıştır; ölçülen en düşük değer ise 20 WBC/mikroL ile negatif kalmıştır. Gram boyamada PNL görülüp hemositometride çok sayıda hücresi olan ama otomatik sayımda 100 WBC/mikroL'nin altında kalan olgular da vardır. Bu sebeple şuan halen kullanımda olan bu cihaz için bir üst ve alt limit belirlemek mümkün gözükmemektedir. Ayrıca klinik pratiğimizde tecrübe ettiğimiz kadarıyla örnekleri hızlıca laboratuvara ulaştırsak bile ilk 60 dakika içinde çalışılması laboratuvar şartlarından dolayı mümkün olmamaktadır. Bu da hücrelerin lizise uğrayıp yanlış negatif sonuç vermesine neden olmaktadır. Bizim koşullarımız için en doğru hücre sayım yöntemi şimdilik hemositometre ile mikroskobik hücre sayımı gibi gözükmemektedir. Bu yöntemde az bir miktar BOS örneği işlemden sonraki yaklaşık 10 dakika içinde, mikroskop ile 10X'luk büyütmede incelenir. Her biri 25 küçük kareden oluşan 16 orta boy karenin toplam hacmi 0.1 mikroL'dir ve bu alanda sayılan hücre sayısı 10'la çarpılarak 1 mikroL'deki hücre sayısına ulaşılır. Bu yöntemin kişiye bağlı olması, lökosit alt birimlerinin değerlendirilememesi, WBC ile RBC'nin bazı koşullarda net ayrılabilmesi gibi dezavantajları vardır. Bu yüzden BOS hücre sayısını net hesaplayamamış olmamız çalışmamızın en büyük kısıtlılığıdır.

BM tanısında altın standart BOS'ta pleositoz olmasıyla beraber BOS ve/veya kan kültüründe bakteriyel patojen üremesidir. Bazı vakalarda BOS'ta pleositoz ve hemokültürde üreme olmasına rağmen BOS'ta üreme olmadığı görülmüştür. Bu yüzden BOS kültüründe üreme olmaması bakteriyel menenjiti dışlamaz (6,71). BM tanılı hastaların yarısında hemokültür pozitifdir (69). Biz de hasta grubumuza son tanıyı belirlerken önce BOS'ta pleositoz varlığını değerlendirdik; pozitif olan hastaların BOS ve/veya kan kültüründe bakteri üremesi

varsa BM, VMP'de antijen saptandıysa VM, bu iki durum da yoksa şüpheli menenjit olarak tanımlandık. Eğer BOS'ta pleositoz durumu yoksa negatif olarak tanımlandık. Uygun sterilizasyon koşulları altında da kontaminasyon görülebilmekte ve bu tedavi kararında kafa karışıklığına, gereksiz antibiyotik kullanımına ve uzun hastane yatışlarına neden olabilmektedir. Boysen ve ark.ları 2000-2005 yılları arasında acil servislerinde yapılan 2057 lomber ponksiyon örneklerini retrospektif olarak incelenmiş ve 137 örneği kontamine kabul etmiştir. Bu 137 örneğin %38'sinde MRKNS, %24'ünde *Propionibacterium Acnes* üremesi görülmüştür. Kontamine örneklerde üreyen diğer patojenler ise *S.Viridans*, *Diphtheroidler*, *Peptostreptococcus*, anaerobik Gram-pozitif çomak, *Enterococcus* ve *S.Agalactiae*'dir. Kontamine örneklerde ortalama üreme süresi 3.1 gün, patojen tanımlanma süresinin 5.3 gün olduğu görülmüştür (116). 410 kültür pozitif BOS üremesiyle yapılan bir çalışmada üremelerin %87.1'i kontamine kabul edilmiş ve bu kontamine örneklerde de çok üreyen patojen MRKSN ve *Propionibacterium Acnes* olmuş. Üreme saatlerinin de hesaplandığı bu çalışmada gerçek üremelerin %81'inin 36 saatten önce olduğu görülmüş ve 36 saatten uzun süren üremelerin %96.8'inin kontamine olduğu görülmüş (5). Genel hasta grubumuzun laboratuvar sonuçlarına baktığımızda 5 olguda MRKS üremesi olduğunu gördük. Bunların 1'inde BOS'ta pleositoz olmadığı için kontaminasyon olarak değerlendirdik. Kalan 4 örneğin hepsinde BOS'ta pleositoz vardı; bunların 2'sinin hem kan kültüründe hem de BOS kültüründe, 1'inin sadece BOS kültüründe, 1'inin de sadece kan kültüründe MRKNS üremesi olduğu için BM kabul ettik. Çalışmalarda sık karşılaşılan MRKNS dışı kontaminasyona sebep olan diğer patojenler bizim hasta grubumuzda görülmemiştir. Kontaminasyon kararında üreyen patojenin türü kadar üreme süresinin de çok önemli olduğu çalışmalarla doğrulanmıştır. Toplam 410 pozitif kültürle yapılan bir çalışmada gerçek üreme olduğu düşünülen 53 örnekte ortalama üreme süresi 28.6 ± 16.8 saat olarak hesaplanmış olup gerçek üremelerin %81.1'inin 36 saatin altında ürediği gözlemlenmiştir (5). Ancak hastanemizin mikrobiyoloji laboratuvar ve hasta sonuç takip sisteminde üreme saatini kaydeden bir sistem olmadığı gibi kültür üreme sonucu takibi hastayı takip eden doktor tarafından yapılmaktadır. Mikrobiyoloji laboratuvarında üreme sinyali olsa bile bu takip eden doktor tarafından görülmemekte ve hatta üreme nöbet şartlarında olduğunda gözden kaçabilmektedir. Bu sebeple kültür alarm sistemlerinde bir iyileştirme yapılması karar sürecini olumlu yönde etkileyecektir.

Haemophilus influenzae tip B'ye karşı geliştirilen konjuge aşı 1987 yılında, *Streptococcus pneumoniae*'ye karşı geliştirilen konjuge aşı ise 2000 yılında süt çocuklarında kullanılmak üzere Amerika İlaç ve Gıda İdaresi'den lisans almıştır. Konjuge aşular öncesi

dönemde BM'te görülen en sık etkenler *Haemophilus influenzae* tip B, *Streptococcus pneumoniae* ve *Neisseria meningitidis* iken konjuge aşılardan sonra Hib'e ve pnömokoka bağlı menenjit insidansında belirgin bir azalma görülmüştür (68,117,118). Konjuge Hib aşısı 2006'da, 7 valanlı konjuge pnömokok aşısı 2009'da, 13 valanlı konjuge pnömokok aşısı ise 2011 yılında Türkiye Ulusal Aşılama Programı'na alınmıştır. Bu sebeple 2005'ten beri BM'e neden olan patojenler yakından takip edilmektedir. Konjuge aşılardan sonra 2005'ten 2014'e kadar Türkiye'de genel BM insidansı 3.5/100000'ten 0.9/100000'a, *Streptococcus pneumoniae*'ye bağlı BM insidansı ise 0.8/100000'den 0.08/100000'e kadar düştüğü sürveyans çalışmalarında görülmüştür (2). Türkiye'de 2013-2014 yıllarında yapılan 7 tıp fakültesi hastanesinin katıldığı bir sürveyans çalışması yapılmıştır. Menenjit şüphesiyle toplamda 665 çocuk hastanın değerlendirildiği bu çalışmada 94(%14.1) hastada BOS'ta PZR yöntemiyle bakteriyel menenjit saptanmıştır. Bu patojenlerden 85'i *Neisseria meningitidis*(36'sı serogrup W-135, 28'i serogrup B) 9'u *Streptococcus pneumoniae* olarak belirlenirken *Haemophilus influenzae* tip B hiçbir hastada saptanmamıştır (93). CDC(Centers for Disease Control and Prevention) verilerine baktığımızda ise konjuge aşılardan sonra 5 yaş altı BM'li çocuklarda etken olarak pnömokok ilk sırada, meningokok ikinci sıradadır. Adölesanlarda ve genç erişkinlerde meningokok daha sık görülür (119). Ancak Nigrovic ve ark.larının 231 BM tanılı çocukla yaptığı çalışmada 17(%7) hastada *Escherichia coli*, 10 (%4) hastada *Haemophilus influenzae* tip B, 11(%3) hastada Klebsiella, Pseudomonas, Salmonella gibi diğer Gram negatif çomaklar da saptanmıştır (61). Bizim çalışma grubumuzda 4 hastada MRKNS, 3 hastada *Streptococcus pneumoniae*, 2 hastada *Neisseria meningitidis*, 1 hastada *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*, 1 hastada *Pseudomonas aeruginosa*, 1 hastada *Brucella*, 1 hastada ise tiplendirilmesi yapılamayan Gram negatif çomak saptanmıştır. Hiçbir hastamızda HiB saptanmamıştır. BM sıklığının bu derece azalmasında ve etkenlerin neredeyse ortadan kalkmasındaki en büyük başarının aşılarla ait olduğu bir gerçektir. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri de hastaların aşılama durumlarıyla ilgili bilgilerin olmamasıdır. *Neisseria meningitidis* aslında aşısı olan bir bakteri olmasına rağmen rutin aşı takviminde olmayışı ve yüksek maliyetinden dolayı toplum hala invaziv meningokok infeksiyonu riski altındadır. Çeşitli nedenlerden ötürü aşı karışıklığının tüm dünyada giderek popüler olması, toplum sağlığında çok ciddi tehditler yaratacağından aşı karışıklığıyla ilgili önlemler ivedilikle alınmalıdır.

LP öncesi uygunlanan antibiyotik tedavisi kültür pozitifliğini azaltmaktadır. Kanegaye ve ark.larının 2001'de yaptığı çalışmada meningokok menenjitinde 3.kuşak sefalosporin

uygulamasından 15 dakika sonra, pnömokok menenjitinde ise beta-laktam antibiyotik uygulamasından 4.3 saat sonra BOS kültürünün steril sonuçlanabildiğini göstermişlerdir (120). Benzer bir çalışma 2015 yılında İsveç'te yapılmış ve antibiyotik uygulamasından sonra alınan hiçbir örnekte BOS kültüründe üreme olmadığı ancak yapılan BOS PZR çalışmasında 1.-3. günlerde %89, 4.6.-günlerde %70, 7.-10.günlerde %33 oranında antijen saptandığı görülmüştür (121). Türkiye en çok antibiyotik kullanan ülkeler arasındadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 yılında yayınladığı antibiyotik surveyans çalışmasında antibiyotik kullanımını Türkiye'de 38.1, Almanya'da 11.4, İngiltere'de 20.4 DDD("Defined Daily Dose" / Tanımlanmış Günlük Doz) bulunmuştur (122). Günlük klinik pratiğimizde de öncesinde antibiyotik kullanarak hastaneye başvuran hastalarla sıklıkla karşılaşmaktayız. Çalışmamıza ait diğer bir kısıtlılık da hastaların öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü bilgilerinin olmamasıdır. Şüpheli menenjit olarak tanımladığımız hastaların bir kısmında önceden kullandıkları antibiyotikler patojen üremesine engel olarak aslında var olan BM tablosunu bozmuş olabilir.

Aseptik menenjit, herhangi bir bakteriyel patojenin saptanamadığı meningeal inflamasyon olarak tanımlanır. 4 hastanın 1'inde tanımlayıcı etken bulunabilirken saptanan en sık etken virüslerdir. Viral menenjit her yaşta görülebilse de en sık çocukluk çağında görülür. Finlandiya'da geniş bir kohortla yapılan bir çalışmada yıllık viral menenjit insidansı 1 yaş altı çocuklar için 219 vaka/100000, 14 yaş altı çocuklar için 27.8 vaka/100000 bulunmuştur (123) Kabakulak, kızamık ve kızamıkçık aşılardan sonra Enteroviruslar en sık viral menenjit etkeni olarak kabakulağın yerini almıştır (124). %52.9'u VM tanısıyla sonuçlanan 295 hastanın incelemesinde hastaların %98.1'inde *Enterovirus*, %1.3'ünded *HSV-1* ve %0.6'sında *VZV* saptanmıştır (125). Cinsel yolla bulaşan hastalıklarla beraber genital herpes sıklığı da arttığından dolayı gelişmiş ülkelerdeki adölesanlarda ve erişkinlerde Herpes menenjiti viral menenjitler arasında 2. sıradadır (126). Viral tanımlama için BOS'ta Enterovirus, HSV, VZV için PZR çalışılmasının viral kültüre oranla 3-1000 kat daha hassas olduğu görülmüştür (127). Bizi hasta grubumuzda VM tanısı alan hastalarımızın 4'ünde *Enterovirus*, 3'ünde HHV-6, 3'ünde *Adenovirus*, 2'sinde *HHV-7*, 2'sinde *Influenza A*, 2'sinde *Cytomegalovirus* ve 1 hastada *Enterovirusla* beraber *Parechovirus* saptanmıştır. Kupila ve ark.larının yaptığı bir çalışmada *Enterovirusa* bağlı akut hastalıkta 2 günden sonra BOS PZR'da pozitifliği belirgin azalırken feçes örneklerindeki pozitiflik 2 günden sonra da devam etmektedir (86). Bu yüzden *Enterovirus* menenjiti düşünülen hastalarda BOS negatif saptansa da ilerleyen günlerde bile fekal PZR bakılabilir. VM'te kranial görüntüleme beyin parankiminde bir patoloji görülmesi beklenmez. BOS örneğinde HSV saptanması bazen menenjit ve ensefalit ayırımında bazen

tedirgin edici olabilir çünkü *Herpes* ensefaliti hayatı tehdit edici bir tabloyken *Herpes* menenjiti immunitesi normal hastalarda kendini sınırladığı bilinmektedir (128). Influenza ilişkili nörolojik hastalık(IAND) tanımı basit febril konvülsiyon, akut ataksi, transvers miyelit ve Influenza ilişkili ensefalit-ensefalopati(IAE) gibi geniş spektrumda nörolojik hastalıklara yol açan bir durumdur (129). BOS örneğinde *Influenza A* pozitif saptanan 2 çalışma hastamızda da Influenza A'ya bağlı komplike febril konvülsiyon görülmüştür; ancak Influenza PZR LP yapılan her hastadan değil sadece Influenza infeksiyonun pik aylarda, bazı hastalarda çalışılmıştır. Bu da çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Hall ve ark.larının yaptığı bir çalışmada *Human Herpes Virus-6*'nın febril konvülsiyon tanılı hastaların 3'te 1'inde pozitif olduğu ve bu virusun febril konvülsiyon rekürrens riskini anlamlı derecede arttırdığını saptanmıştır (130). Prospektif olarak yapılan çok merkezli "Çocukluk Çağındaki Febril Nöbetlerin Sonuçları" (FEBSTAT) çalışmasında HHV-6 ve HHV-7 infeksiyonlarının febril konvülsiyonun hem uzamasında hem de tekrar etmesinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (131). Bizim komplike febril konvülsiyon ön tanısıyla aldığımız hastaların 2'si CMV, 1'inde *Enterovirus*, 1'inde HHV-6, 1'inde *Enterovirus + Parechovirus*, 1'inde *Adenovirus* menenjiti saptanırken 2 hastada BM saptanmıştır. Status epileptikus ön tanısıyla yatırılan hastalarla yapılan diğer çalışmalar da göstermiştir ki postiktal dönemdeki pleositoz ve total protein artışı gibi BOS değişiklikleri sadece nöbet aktivitesine bağlanmamalı, özellikle pleositoz varlığında eşlik edebilecek infeksiyonlar araştırılmalıdır (132,133).

"Bakteriyel Menenjit Skoru"(BMS) 2003 yılında Nigrovic ve ark.larının Boston Çocuk Hastanesinde topladığı 125'i BM, 571'i VM olan toplam 696 hastayla geliştirdikleri bir risk hesaplama yöntemidir. BOS'ta pleositoz varlığında ($WBC \geq 10/\text{mikroL}$) kültür sonucu çıkmadan, kısa sürede ulaşılabilecek laboratuvar sonuçlarıyla bakteriyel ve viral menenjit olasılığını ortaya koyar. 0'dan 6'ya kadar puan alan bu sistemde 0 puan BM için "çok düşük risk", 1-6 puan "düşük risk değil" olarak belirlenmiştir. Skorlama sisteminde BOS Gram boyamada bakteri görülmesi 2 puan, BOS proteini $\geq 80\text{mg/dL}$ olması 1 puan, periferik nötrofil sayısının $\geq 10000/\text{mikroL}$ olması 1 puan, BOS nötrofil sayısının $\geq 1000/\text{mikroL}$ olması 1 puan ve başvurudan 24 saat önce veya başvurudan sonra nöbet geçirmiş olması 1 puan alır (61). 2003 yılında yayınlanan bu skorlama sistemi, geliştiren araştırmacı ekibi tarafından 2012 yılında 8 çalışma ve 4896 hastayla yapılan bir meta-analizde değerlendirilmiştir. Bu araştırma sonucunda BMS sisteminin genel duyarlılığının %99.3, "düşük riskli değil" sonucu için pozitif olasılık oranının (LR+) 2.6 ve "çok düşük risk" sonucu için negatif olasılık oranının (LR-) 0.01 olduğu

görülmüştür (134). BOS nötrofil sayısı hariç diğer 5 kriter ulaşabileceğimiz sonuçlar olduğu için parsiyel bir hesaplamayı klinik pratiğimizde kullanabiliriz. 2004'te Oostenbrik, 1989'da Spanos ve 1995'te de Hoen BOS'ta pleositoz varlığında klinik ve laboratuvar bulgulara göre BM riskini öngören skorlama sistemleri geliştirmişlerdir ancak en yaygın kabul gören ve farklı ülkelerde çok sayıda validasyon çalışması yapılan Nigrovic'in geliştirdiği skorlama sistemidir.

Kapsüllü mikroorganizmaların hızlı tespiti için kullanılan lateks agglütinasyon testi *Neisseria Meningitidis* serogrup A, B, C, Y, W135, *Escherichia coli*, *Streptococcus Pneumoniae* ve *Haemophilus Influenzae* tip b'yi saptayabilir (135). Tanı testi olarak rutinimizde kullanılmamaktadır.

Klinik olarak menenjit şüphesi bulduran hastada BOS biyokimya diğer laboratuvar sonuçları yol gösterici olabilse de esas tanı mikrobiyolojik testlerle koyulmaktadır. Ancak bu özellikle BM için en erken 24-48 saati bulabilmektedir ve tedavinin gecikmesi durumunda ağır nörolojik sekellere neden olabildiğinden daha hızlı sonuç verebilecek yeni moleküler yöntemler geliştirilmeye başlanmıştır. Qiagen firması tarafından Almanya'da üretilen LightMix® Multipleks RT-PZR *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae* ve *Listeria monocytogenes* patojenleri için 1 saat içinde BOS'ta antijen tanımlaması yapabilmektedir (136). bioMérieux firması tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde geliştirilen BioFire® FilmArray® menenjit/ensefalit paneli ise *Escherichia coli K1*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Cytomegalovirus*, *Enterovirus*, *Herpes Simplex virus 1 ve 2*, *Human Herpesvirus 6*, *Human Parechovirus*, *Varicella-Zoster Virüs* ve *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gatti* için 1 saat içinde moleküler çalışma yapabilmektedir (137). Çok kısa sürede sonuç vermesi, çok az BOS materyali(0.2-0.5 mL) ile çalışma yapabilmesi, en sık görülen bakteriyel/viral/fungal etkenleri kapsamı, antibiyotik kullanımından etkilenmemesi ve canlı patojene ihtiyaç duymaması gibi oldukça güzel yönleri vardır. Yüksek maliyetli olmalarının yanı sıra prediktif değerlerini tanımlamak için de daha çok analize ihtiyaç vardır.

Hastanemiz bilgi yönetimi sistemi ve hasta dosyaları üzerinden retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmamızda hiçbir hastamızın kranial görüntülemelerine ait radyoloji sonuçlarında ensefalit, abse gibi beyin parankimini etkileyen bir durum raporlanmamıştır. Tüm

hastalarımızın şifa ile taburcu olması da hiçbir hastamızda tüberküloz menenjit, Lyme hastalığı ya da paraziter MSS infeksiyonları gibi hastalıkların olmadığına kanaat getirtmiştir.



6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Ateş nedeniyle kliniğimizde yapılan lomber ponksiyon sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdiğimiz çalışmamızda bakteriyel veya viral merkezi sinir sistemi infeksiyonu olan hastaların her birinin çok farklı klinik ve laboratuvar bulgularıyla kendini gösterebilmektedir. Konjuge aşılardan sonrası insidansı belirgin azalmış olsa da görüldüğünde mortalitesi ve morbiditesi hala çok yüksek olan bakteriyel menenjit şüphelenip erkenden tanımak çok hayattır. Bunun için geliştirilmiş pek çok risk skorlama kriteri vardır; hatta bu kriterler içinde ateş, MSS infeksiyonu için bir kriter değildir. Skorlama sistemlerinin kriterlerine baktığımızda üst limitlerin yüksek olması henüz başlangıç aşamasındaki ya da çok alevli seyretmeyen infeksiyonları atlamamıza neden olur. BM tanısı alan hastalarımızın bir kısmına baktığımızda saptanan bu limitlerin altında kaldığını görmekteyiz. Bu nedenle kriterleri karşılamayan hastalarda BM dışlanamaz; ancak tereddütte kaldığımız hastalarda yol gösterici olabilir.

Kılavuzlar 3 ay altı bebekleri bakteriyel infeksiyonlar için daha riskli bulsa da aşılama sürecinin devam etmesinden dolayı 1 yaş altı çocuklara invaziv bakteriyel infeksiyonlar açısından daha dikkatli davranılmalıdır.

Meninkslerin inflamasyonu sonucu görülebilen meningeal irritasyon bulguları MSS infeksiyonları için spesifik olmadığı gibi akut bilinç değişiklikleri de çok farklı nedenlerle meydana gelebilmektedir. Endişelendiren bir akut bilinç değişikliği varlığında ya da ateş ile ense sertliği birlikteliğinde MSS infeksiyonlarının mutlaka dışlanması gerektiğinden bu olgulara herhangi bir kontrendikasyon yoksa lomber ponksiyon yapılmalıdır.

BOS'ta lökositler hücre artışı MSS infeksiyonu tanısı için mutlak gerekliliktir; bu infeksiyonlar sıklıkla aseptik menenjit tanısı olsa da PCT başta olmak üzere CRP, BOS WBC ve nötrofil sayısı, BOS protein konsantrasyonu, BOS/kan glikoz düzeyi, Gram boyama sonuçları bakteriyel nedenleri tanımamızda yardımcı olurlar. Bu değerlerle BM'ten şüphelenilen hastalarda, en erken 16-24 saatte sonuçlanan kültür sonuçları beklenmeden tedaviye başlanması mortalite ve morbidite oranlarını önemli ölçüde azaltacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med* 2011; 364:2016.
2. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(7):1089–1096.
3. Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, et al. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. *Pediatrics* 2010; 126:952.
4. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, Martinot A, Prat C, Galetto-Lacour A, Casado-Flores J, Taskin E, Leclerc F, Rodrigo C, Gervais A, Leroy S, Gendrel D, Bréart G, Chalumeau M. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008 Dec;162(12):1157-63.
5. Leazer R, Erickson N, Paulson J, Zipkin R, Stemmler M, Schroeder AR, Bendel-Stenzel M, Fine BR. Epidemiology of Cerebrospinal Fluid Cultures and Time to Detection in Term Infants. *Pediatrics*. 2017 May;139(5).
6. Feigin RD, McCracken GH Jr, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:785.
7. Ward MA, Hannemann NL. Fever: Pathogenesis and treatment. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed, Cherry JD, Harrison G, Kaplan SL, et al (Eds), Elsevier, Philadelphia 2018.
8. Niven DJ, Gaudet JE, Laupland KB, et al. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163:768.
9. Schmitt BD. Fever in childhood. *Pediatrics* 1984; 74:929.
10. Anagnostakis D, Matsaniotis N, Grafakos S, Sarafidou E. Rectal-axillary temperature difference in febrile and afebrile infants and children. *Clin Pediatr (Phila)* 1993; 32:268.

11. Mackowiak PA, Wasserman SS. Physicians' perceptions regarding body temperature in health and disease. *South Med J* 1995; 88:934.
12. Herzog LW, Coyne LJ. What is fever? Normal temperature in infants less than 3 months old. *Clin Pediatr (Phila)* 1993; 32:142.
13. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis* 1999; 179 Suppl 2:S294.
14. Weisse ME, Miller G, Brien JH. Fever response to acetaminophen in viral vs. bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:1091.
15. Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, et al. Management and outcomes of care of fever in early infancy. *JAMA* 2004; 291:1203.
16. Byington CL, Enriquez FR, Hoff C, et al. Serious bacterial infections in febrile infants 1 to 90 days old with and without viral infections. *Pediatrics* 2004; 113:1662.
17. Blaschke AJ, Korgenski EK, Wilkes J, et al. Rhinovirus in Febrile Infants and Risk of Bacterial Infection. *Pediatrics* 2018; 141.
18. Hui C, Neto G, Tsertsvadze A, et al. Diagnosis and Management of Febrile Infants (0-3 months). Evidence Report/Technology Assessment No. 205.
19. Ramgopal S, Walker LW, Vitale MA, Nowalk AJ. Factors associated with serious bacterial infections in infants ≤ 60 days with hypothermia in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2019; 37:1139.
20. Gomez B, Mintegi S, Bressan S, et al. Validation of the "Step-by-Step" Approach in the Management of Young Febrile Infants. *Pediatrics* 2016; 138.
21. Rosenfeld-Yehoshua N, Barkan S, Abu-Kishk I, et al. Hyperpyrexia and high fever as a predictor for serious bacterial infection (SBI) in children-a systematic review. *Eur J Pediatr* 2018; 177:337.
22. Stanley R, Pagon Z, Bachur R. Hyperpyrexia among infants younger than 3 months. *Pediatr Emerg Care* 2005; 21:291.

23. Davis J, Lehman E. Fever Characteristics and Risk of Serious Bacterial Infection in Febrile Infants. *J Emerg Med* 2019; 57:306.
24. Carstairs KL, Tanen DA, Johnson AS, et al. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department before and after the introduction of the heptavalent pneumococcal vaccine. *Ann Emerg Med* 2007; 49:772.
25. Inoue N, Kim TY, Birkbeck-Garcia AM, et al. Incidence of Serious Bacterial Infections in Ex-premature Infants with a Postconceptional Age Less Than 48 Weeks Presenting to a Pediatric Emergency Department. *West J Emerg Med* 2009; 10:37.
26. Mah V, Vanderkooi OG, Johnson DW. Epidemiology of Serious Bacterial Infections in Infants Less Than 90 Days of Age, Presenting to a Tertiary Care Emergency Department, 2010 to 2016. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38:e161.
27. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM. Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. *Pediatrics* 2012; 129:e590.
28. Biondi E, Evans R, Mischler M, et al. Epidemiology of bacteremia in febrile infants in the United States. *Pediatrics* 2013; 132:990.
29. Byington CL, Enriquez FR, Hoff C, et al. Serious bacterial infections in febrile infants 1 to 90 days old with and without viral infections. *Pediatrics* 2004; 113:1662.
30. Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, et al. Management and outcomes of care of fever in early infancy. *JAMA* 2004; 291:1203.
31. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics* 2005; 116:644.
32. Wittler RR, Bass JW. Nontyphoidal Salmonella enteric infections and bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:364.
33. Nigrovic LE, Mahajan PV, Blumberg SM, et al. The Yale Observation Scale Score and the risk of serious bacterial infection in febrile infants. *Pediatrics* 2017; 140:e20170695.

34. Garcia S, Mintegi S, Gomez B, et al. Is 15 days an appropriate cut-off age for considering serious bacterial infection in the management of febrile infants? *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:455.
35. Greenhow TL, Hung YY, Pantell RH. Management and Outcomes of Previously Healthy, Full-Term, Febrile Infants Ages 7 to 90 Days. *Pediatrics* 2016; 138.
36. Wallace SS, Brown DN, Cruz AT. Prevalence of Concomitant Acute Bacterial Meningitis in Neonates with Febrile Urinary Tract Infection: A Retrospective Cross-Sectional Study. *J Pediatr* 2017; 184:199.
37. Tebruegge M, Pantazidou A, Clifford V, et al. The age-related risk of co-existing meningitis in children with urinary tract infection. *PLoS One* 2011; 6:e26576.
38. Byington CL, Reynolds CC, Korgenski K, et al. Costs and infant outcomes after implementation of a care process model for febrile infants. *Pediatrics* 2012; 130:e16.
39. Aronson PL, Wang ME, Shapiro ED, et al. Risk Stratification of Febrile Infants ≤ 60 Days Old Without Routine Lumbar Puncture. *Pediatrics* 2018; 142.
40. Kuppermann N, Dayan PS, Levine DA, et al. A Clinical Prediction Rule to Identify Febrile Infants 60 Days and Younger at Low Risk for Serious Bacterial Infections. *JAMA Pediatr* 2019; 173:342.
41. Nijman RG, Moll HA, Smit FJ, et al. C-reactive protein, procalcitonin and the lab-score for detecting serious bacterial infections in febrile children at the emergency department: a prospective observational study. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:e273.
42. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source.
43. Finkelstein JA, Christiansen CL, Platt R. Fever in pediatric primary care: occurrence, management, and outcomes. *Pediatrics* 2000; 105:260.
44. McCarthy PL. Acute infectious illness in children. *Compr Ther* 1988; 14:51.

45. Wright PF, Thompson J, McKee KT Jr, et al. Patterns of illness in the highly febrile young child: epidemiologic, clinical, and laboratory correlates. *Pediatrics* 1981; 67:694.
46. Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics* 1998; 102:e16.
47. Hoberman A, Chao HP, Keller DM, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993; 123:17.
48. Bachur R, Perry H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med* 1999; 33:166.
49. Brauner M, Goldman M, Kozer E. Extreme leucocytosis and the risk of serious bacterial infections in febrile children. *Arch Dis Child* 2010; 95:209.
50. Rutman MS, Bachur R, Harper MB. Radiographic pneumonia in young, highly febrile children with leukocytosis before and after universal conjugate pneumococcal vaccination. *Pediatr Emerg Care* 2009; 25:1.
51. Craig JC, Williams GJ, Jones M, et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ* 2010; 340:c1594.
52. Yamamoto LT, Wigder HN, Fligner DJ, et al. Relationship of bacteremia to antipyretic therapy in febrile children. *Pediatr Emerg Care* 1987; 3:223.
53. Teach SJ, Fleisher GR. Efficacy of an observation scale in detecting bacteremia in febrile children three to thirty-six months of age, treated as outpatients. Occult Bacteremia Study Group. *J Pediatr* 1995; 126:877.
54. Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, et al. Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3- to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:293.
55. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-*Haemophilus influenzae* type b era. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152:624.

56. Peltola V, Mertsola J, Ruuskanen O. Comparison of total white blood cell count and serum C-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *J Pediatr* 2006; 149:721.
57. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ* 2011; 342:d3082.
58. Trippella G, Galli L, De Martino M, et al. Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15:1041.
59. Roos K, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, eds. *Infections of the Central nervous system*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:347-421.
60. World Health Organization. Control of epidemic meningococcal disease, practical guidelines. 2nd edition. WHO/EMC/BA/98. 1998;3:1-83.
61. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R, Bacterial Meningitis Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Children with bacterial meningitis presenting to the emergency department during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med* 2008; 15:522.
62. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004; 113:443.
63. Kilpi T, Anttila M, Kallio MJ, Peltola H. Severity of childhood bacterial meningitis and duration of illness before diagnosis. *Lancet* 1991; 338:406.
64. Johansson Kostenniemi U, Norman D, Borgström M, Silfverdal SA. The clinical presentation of acute bacterial meningitis varies with age, sex and duration of illness. *Acta Paediatr* 2015; 104:1117.
65. Geiseler PJ, Nelson KE. Bacterial meningitis without clinical signs of meningeal irritation. *South Med J* 1982; 75:448.

66. Levy M, Wong E, Fried D. Diseases that mimic meningitis. Analysis of 650 lumbar punctures. *Clin Pediatr (Phila)* 1990; 29:254.
67. Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, Feigin RD. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990; 323:1651.
68. Kim KS. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th, Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al (Eds), Elsevier, Philadelphia 2019. p.309.
69. Olarte L, Barson WJ, Barson RM, et al. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Meningitis in US Children. *Clin Infect Dis* 2015; 61:767.
70. Onorato IM, Wormser GP, Nicholas P. 'Normal' CSF in bacterial meningitis. *JAMA* 1980; 244:1469.
71. Klein JO, Feigin RD, McCracken GH Jr. Report of the Task Force on Diagnosis and Management of Meningitis. *Pediatrics* 1986; 78:959.
72. Kestenbaum LA, Ebberson J, Zorc JJ, et al. Defining cerebrospinal fluid white blood cell count reference values in neonates and young infants. *Pediatrics* 2010; 125:257.
73. Byington CL, Kendrick J, Sheng X. Normative cerebrospinal fluid profiles in febrile infants. *J Pediatr* 2011; 158:130.
74. Nigrovic LE, Kimia AA, Shah SS, Neuman MI. Relationship between cerebrospinal fluid glucose and serum glucose. *N Engl J Med* 2012; 366:576.
75. Nigrovic LE, Shah SS, Neuman MI. Correction of cerebrospinal fluid protein for the presence of red blood cells in children with a traumatic lumbar puncture. *J Pediatr* 2011; 159:158.
76. Neuman MI, Tolford S, Harper MB. Test characteristics and interpretation of cerebrospinal fluid gram stain in children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:309.
77. Nigrovic LE, Malley R, Kuppermann N. Meta-analysis of bacterial meningitis score validation studies. *Arch Dis Child* 2012; 97:799.

78. Fleisher GR. Infectious disease emergencies. In: Textbook of Pediatric Emergency Medicine, 5th ed, Fleisher GR, Ludwig S, Henretig FM (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, 2006. p.783.
79. Pérez Méndez C, Oña Navarro M, Ballesteros García S, et al. [Enteroviral meningitis. Clinical and laboratory findings in a series of 60 children]. *An Esp Pediatr* 2001; 55:11.
80. Singer JI, Maur PR, Riley JP, Smith PB. Management of central nervous system infections during an epidemic of enteroviral aseptic meningitis. *J Pediatr* 1980; 96:559.
81. Romero JR. Aseptic and viral meningitis. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th, Long SS, Pickering LK, Prober CG (Eds), Elsevier Saunders, Edinburgh 2012. p.292.
82. Logan SA, MacMahon E. Viral meningitis. *BMJ* 2008; 336:36.
83. Negrini B, Kelleher KJ, Wald ER. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000; 105:316.
84. Amir J, Harel L, Frydman M, et al. Shift of cerebrospinal polymorphonuclear cell percentage in the early stage of aseptic meningitis. *J Pediatr* 1991; 119:938.
85. Noordhoek GT, Weel JF, Poelstra E, et al. Clinical validation of a new real-time PCR assay for detection of enteroviruses and parechoviruses, and implications for diagnostic procedures. *J Clin Virol* 2008; 41:75.
86. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, et al. Diagnosis of enteroviral meningitis by use of polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid, stool, and serum specimens. *Clin Infect Dis* 2005; 40:982.
87. Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Engl J Med* 1990; 323:242.
88. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1114.

89. Millichap JG. The definition of febrile seizures. In: Febrile Seizures, Nelson KB, Ellenberg JH (Eds), Raven Press, New York 1981.
90. Shah SS, Alpern ER, Zwerling L, et al. Low risk of bacteremia in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:469.
91. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994; 331:432.
92. The diagnostic accuracy of the 'classic meningeal signs' in children with suspected bacterial meningitis. Bilavsky E(1), Leibovitz E, Elkon-Tamir E, Fruchtman Y, Ifergan G, Greenberg D.
93. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Gürler N, Karadag Oncel E, Camcioglu Y, Salman N, Celik M, Emiroglu MK, Akin F, Tezer H, Parlakay AO, Tuygun N, Tamburaci D, Dinleyici EC, Karbuz A, Uluca Ü, Alhan E, Çay Ü, Kurugol Z, Hatipoğlu N, Şiraneci R, İnce T, Sensoy G, Belet N, Coskun E, Yilmaz F, Hacimustafaoglu M, Celebi S, Celik Ü, Ozen M, Akaslan A, Devrim İ, Kuyucu N, Öz F, Bozdemir SE, Kara A. Bacterial agents causing meningitis during 2013-2014 in Turkey: A multi-center hospital-based prospective surveillance study. *Hum Vaccin Immunother.* 2016.
94. T. Kilpi, M. Anttila, M.J.T. Kallio, H. Peltola, Severity of childhood bacterial meningitis and duration of illness before diagnosis, *The Lancet*, Volume 338, Issue 8764, 1991, Pages 406-409.
95. Johansson Kostenniemi U, Norman D, Borgström M, Silfverdal SA. The clinical presentation of acute bacterial meningitis varies with age, sex and duration of illness. *Acta Paediatr.* 2015 Nov;104(11):1117-24. doi: 10.1111/apa.13149.
96. Tee WS, Choong CT, Lin RV, Ling AE. Aseptic meningitis in children--the Singapore experience. *Ann Acad Med Singapore.* 2002 Nov;31(6):756-60.
97. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. van de Beek D1, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M.
98. Weber MW, Herman J, Jaffar S, Usen S, Oparaugo A, Omosigho C, Adegbola RA, Greenwood BM, Mulholland EK. Clinical predictors of bacterial meningitis in infants and young children in The Gambia. *Trop Med Int Health.* 2002.

99. Bressan S, Gomez B, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, de la Torre M, Palacios M, Berlese P, Ruano A. Diagnostic performance of the lab-score in predicting severe and invasive bacterial infections in well-appearing young febrile infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Dec;31(12):1239-44.
100. Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, de la Torre M, Palacios M, Berlese P, Ruano A. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics*. 2012 Nov;130(5):815-22.
101. Viallon A, Desseigne N, Marjollet O, Birynczyk A, Belin M, Guyomarch S, Borg J, Pozetto B, Bertrand JC, Zeni F. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Crit Care*. 2011;15(3):R136.
102. Leist TP, Frei K, Kam-Hansen S, Zinkernagel RM, Fontana A. Tumor necrosis factor alpha in cerebrospinal fluid during bacterial, but not viral, meningitis. Evaluation in murine model infections and in patients. *J Exp Med*. 1988 May 1;167(5):1743-8.
103. van Furth AM, Roord JJ, van Furth R. Roles of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in pathophysiology of bacterial meningitis and effect of adjunctive therapy. *Infect Immun*. 1996 Dec;64(12):4883-90.
104. Cunha BA. Distinguishing bacterial from viral meningitis: the critical importance of the CSF lactic acid levels. *Intensive Care Med*. 2006 Aug;32(8):1272-3; author reply 1274. Epub 2006 Jun 13. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2006 Dec;32(12):2092.
105. Gästrin B, Briem H, Rombo L. Rapid diagnosis of meningitis with use of selected clinical data and gas-liquid chromatographic determination of lactate concentration in cerebrospinal fluid. *J Infect Dis*. 1979 May;139(5):529-33.
106. Huy NT, Thao NT, Diep DT, Kikuchi M, Zamora J, Hirayama K. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2010;14(6):R240.
107. Shah KH, Richard KM, Nicholas S, Edlow JA. Incidence of traumatic lumbar puncture. *Acad Emerg Med*. 2003 Feb;10(2):151-4.

108. Spanos A, Harrell FE Jr, Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA*. 1989 Nov 17;262(19):2700-7.
109. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis*. 2002 Jul 1;35(1):46-52. Epub 2002 Jun 5.
110. Wubbel L, McCracken GH Jr. Management of bacterial meningitis: 1998. *Pediatr Rev*. 1998 Mar;19(3):78-84. Review.
111. Weller PF, Liu LX. Eosinophilic meningitis. *Semin Neurol*. 1993 Jun;13(2):161-8. Review.
112. Fishman, Robert A. *Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system* 2nd Edition. Philadelphia : Saunders, 1992.
113. Kanegaye JT, Nigrovic LE, Malley R, Cannavino CR, Schwab SH, Bennett JE, Mohseni MM, Wang VJ, Katsogridakis YL, Herman MI, Kuppermann N; American Academy of Pediatrics, Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee. Diagnostic value of immature neutrophils (bands) in the cerebrospinal fluid of children with cerebrospinal fluid pleocytosis. *Pediatrics*. 2009 Jun;123(6):e967-71. doi: 10.1542/peds.2008-1742.
114. Dubos F, De la Rocque F, Levy C, Bingen E, Aujard Y, Cohen R, Bréart G; Bacterial Meningitis Study Group, Gendrel D, Chalumeau M. Sensitivity of the bacterial meningitis score in 889 children with bacterial meningitis. *J Pediatr*. 2008 Mar;152(3):378-82.
115. Sandhaus LM, Ciarlini P, Kidric D, Dillman C, O'Riordan M. Automated cerebrospinal fluid cell counts using the Sysmex XE-5000: is it time for new reference ranges? *Am J Clin Pathol*. 2010 Nov;134(5):734-8.
116. Boysen MM, Henderson JL, Rudkin SE, Burns MJ, Langdorf MI. Positive cerebrospinal fluid cultures after normal cell counts are contaminants. *J Emerg Med*. 2009 Oct;37(3):251-6.
117. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, Lefkowitz L, Perkins BA. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med*. 1997 Oct 2;337(14):970-6.

118. Albrich WC, Baughman W, Schmotzer B, Farley MM. Changing characteristics of invasive pneumococcal disease in Metropolitan Atlanta, Georgia, after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2007 Jun 15;44(12):1569-76. Epub 2007 May 8.
119. Mann K, Jackson MA. Meningitis. *Pediatr Rev*. 2008 Dec;29(12):417-29.
120. 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 Nov;108(5):1169-74. Erratum in: *Pediatrics* 2002 Sep;110(3):651.
121. Brink M, Welinder-Olsson C, Hagberg L. Time window for positive cerebrospinal fluid broad-range bacterial PCR and *Streptococcus pneumoniae* immunochromatographic test in acute bacterial meningitis. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(12):869-77.
122. https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf?ua=1.
123. Rantakallio P, Leskinen M, von Wendt L. Incidence and prognosis of central nervous system infections in a birth cohort of 12,000 children. *Scand J Infect Dis*. 1986;18(4):287-94.
124. Davison KL, Ramsay ME. The epidemiology of acute meningitis in children in England and Wales. *Arch Dis Child*. 2003 Aug;88(8):662-4. Review.
125. Águeda S, Campos T, Maia A. Prediction of bacterial meningitis based on cerebrospinal fluid pleocytosis in children. *Braz J Infect Dis*. 2013 Jul-Aug;17(4):401-4.
126. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 2006;66:75-80.
127. Read SJ, Kurtz JB. Laboratory diagnosis of common viral infections of the central nervous system by using a single multiplex PCR screening assay. *J Clin Microbiol*. 1999 May;37(5):1352-5.

128. Whitley RJ. Herpes simplex virus. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, eds. *Infections of the central nervous system* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:123-44.
129. Britton PN, Blyth CC, Macartney K, Dale RC, Li-Kim-Moy J, Khandaker G, Crawford NW, Marshall H, Clark JE, Elliott EJ, Booy R, Cheng AC, Jones CA; Australian Childhood Encephalitis (ACE) Study Investigators, Influenza Complications Alert Network (FluCAN) Investigators, and Paediatric Active Enhanced Disease Surveillance (PAEDS) Network. The Spectrum and Burden of Influenza-Associated Neurological Disease in Children: Combined Encephalitis and Influenza Sentinel Site Surveillance From Australia, 2013-2015. *Clin Infect Dis*. 2017 Aug 15;65(4):653-660.
130. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, Knott A, Dewhurst S, Insel RA, Epstein LG. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med*. 1994 Aug 18;331(7):432-8.
131. Harden C. Findings from the FEBSTAT Study: Can Observations After a Provoked Seizure Occurrence Have Broad Implications for Epileptogenesis?. *Epilepsy Curr*. 2013;13(3):143–145. doi:10.5698/1535-7511-13.3.143.
132. ong M, Schlaggar BL, Landt M. Postictal cerebrospinal fluid abnormalities in children. *J Pediatr*. 2001 Mar;138(3):373-7.
133. Johnson KB, Michelson KA, Lyons TW, Nigrovic LE, Landschaft A, Loddenkemper T, Kimia AA. Pediatric status epilepticus: how common is cerebrospinal fluid pleocytosis in the absence of infection? *Seizure*. 2014 Aug;23(7):573-5.
134. Nigrovic LE, Malley R, Kuppermann N. Meta-analysis of bacterial meningitis score validation studies. *Arch Dis Child*. 2012 Sep;97(9):799-805.
135. Zaidi AKM, Goldmann DA. Diagnostic Microbiology. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson textbook of pediatrics*, 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2007:1053-7.
136. Wagner K, Springer B, Pires VP, Keller PM. Pathogen Identification by Multiplex LightMix Real-Time PCR Assay in Patients with Meningitis and Culture-Negative

Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol.* 2018 Jan 24;56(2). pii: e01492-17. doi: 10.1128/JCM.01492-17. Print 2018 Feb.

137. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, Cullison J, Daly J, Holt S, Lephart P, Salimnia H, Schreckenberger PC, DesJarlais S, Reed SL, Chapin KC, LeBlanc L, Johnson JK, Soliven NL, Carroll KC, Miller JA, Dien Bard J, Mestas J, Bankowski M, Enomoto T, Hemmert AC, Bourzac KM. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol.* 2016 Sep;54(9):2251-61.

138. Alpern ER, Alessandrini EA, Bell LM, et al. Occult bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection, and outcome. *Pediatrics* 2000; 106:505.

139. Kuzdan C, Soysal A, Oberste MS, Bakır M Frequency of Enterovirus in Patient with Suspected Bacterial Meningitis in Turkey, *Nobel Med* 2016; 12(1): 49-54.

140. Glatstein MM, Zucker-Toledano M, Arik A, Scolnik D, Oren A, Reif S. Incidence of traumatic lumbar puncture: experience of a large, tertiary care pediatric hospital. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011 Nov;50(11):1005-9.

141. Wong PH, Maranich AM, Muench DF. Isolation of bacterial cerebrospinal fluid culture contaminants at a major military medical center. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013 Dec;77(4):357-61.

142. Mentis AF, Kyprianou MA, Xirogianni A, Kesanopoulos K, Tzanakaki G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in the differential diagnosis of acute bacterial meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016 Mar;35(3):397-403.

143. Chung B, Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child.* 2007;92(7):589–593.

CURRICULUM VITAE

Name, Surname: Merve Özkan

Date of Birth: 09.05.1988

Nationality: Turkish

Marital Status : Single

Current Position : Resident Doctor, Department of Pediatrics, Istanbul University, Institute of Child Health and Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine

Address: Seccadeci Cikmazi No:9 - 2 Sehremini Fatih Istanbul Turkey

Telephone: +905314361496

E-mail: merveozkan35@gmail.com

Languages: Turkish (native language), English (very good command), German (good command)

EDUCATION:

- *07/2015 – Current* Residency-Istanbul University, Institute of Child Health and Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatrics
- *10/2007 - 07/2013* Medical School- Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine
- *09/2002 - 06/2006* High School- Izmir Bornova Anadolu High School

PROFESSIONAL EXPERIENCE:

- *07/2015 – Current* Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine Hospital, Istanbul, Turkey: Department of Pediatrics, Resident Doctor
- *01.10.2019 - 31.10.2019* Columbia University Irving Medical School New York-Presbyterian Morgan Stanley Children's Hospital, New York City, NY, USA: Division of Neonatology, Observer Physician



- *03.09.2019 - 27.09.2019* Children's Hospital Los Angeles affiliated with University of California Keck School of Medicine, Los Angeles, CA, USA: Division of, Adolescent and Young Adult, Observer Physician
- *09/2013 - 02/2014* Turkish Ministry of Health Istanbul Yakacik Child Health Hospital, Istanbul, Turkey: Emergency Physician
- *08/2011 - 09/2011* Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA: Department of Bariatric & Minimally Invasive Surgery Observership Program, Medical Student
- *07/2010 – 08/2010* Friedrich Schiller University Hospital, Jena, Germany: Department of Maxillofacial Surgery Observership Program, Medical Student
- *08/2009 – 09/2009* Debrecen University Hospital, Debrecen, Hungary: Department of Dermatology Observership Program, Medical Student

TEST SCORES and GPAs:

- High School GPA: 4,98/5,00
- Medical Faculty GPA: 3,02/4,00
- Turkish Medical Licensing Examination (TUS) Score: 62
- English Language Proficiency Test Administered in Turkey (YDS) Score: 86/100

ACADEMIC HONORS AND AWARDS:

- Certificate of High Achievement- 2003, 2004, 2005, 2006
- Outstanding Achievement Scholarship – Turkish Education Foundation - 2008, 2009, 2010

NATIONAL AND INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONGRESSES, MEETINGS AND EDUCATIONS:

- 38th Pediatric Days, 2-6 April, 2016
- 39th Pediatric Days, 2-5 April, 2017
- Neonatal Resuscitation Program, 12-14 June 2017
- 40th Pediatric Days, 8-11 April 2018
- Pediatric Nutrition Course, 25 October 2018
- Emergency Pediatric First Aid Course, 15-16 January 2019
- 41th Pediatric Days, 7-10 April 2019

POSTER PRESENTATIONS:

- **Ozkan M,** Kardelen AD, Kurkcu Gunes D, Poyrazoglu S, Bas F, Demirkol M, Darendeliler F: Yenidoğanda Biyotine Bağlı Biyokimyasal Hipertiroidi, 39th Pediatric Days, 2-5 April, 2017, İstanbul, Türkiye.

REFERANCES:

- Mubeccel Demirkol, MD, Professor
Head of Department of Pediatrics, Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine
- Feyza Darendeliler, MD, Professor
Head of Division of Pediatric Endocrinology, Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine

HOBBIES

Scuba diving, Travelling, Yoga, Latin Dances

EK-1: ETİK KURUL KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 992
Konu: Doç. Dr. Metin UYSALOL hk.

Tarih : 15.08.2019

Sayın Doç. Dr. Metin UYSALOL
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

İlgi: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 19/07/2019 gün ve 145772 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Merve ÖZKAN' ın yürüteceği 2019/951 dosya numaralı "Çocuk Acil Polikliniğine Ateş Şikayeti ile Başvuran ve Lomber Ponksiyon Yapılan Hastaların Beyin Omurilik Sıvısı Örneklerinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 09/08/2019 tarih ve 13 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu