



**T.C.**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**EPİDURAL MESAFE ÖLÇÜMÜNÜN TRAVMATİK  
LOMBER PONSİYONLARI ÖNLEMEDEKİ ÖNEMİ**

**Dr. Emre ÖZDAMAR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

**Doç. Dr. Ekrem GÜLER**

**KAHRAMANMARAŞ**

**2014**

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince sabrı ve ilgisini benden esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle bana her konuda ışık tutan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Ekrem GÜLER' e, Eğitimim boyunca hekim olmanın getirdiği yüksek sorumluluk bilincini kazanmamda büyük pay sahibi olan, engin bilgi ve deneyiminden her zaman faydalandığım, KSÜ Tıp Fakültesi başhekimisi değerli hocam Prof. Dr. Cengiz DİLBER' e,

Asistanlığım boyunca sahip olduğu akademik ve bilimsel vizyondan faydalandığım, yardımını ve desteğini benden hiç esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Şeref OLGAR' a Gerek bilgi ve deneyimiyle gerekse nezaketi ve yakınlığı ile her zaman yanımda olduğunu bana hissettiren değerli hocam Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU' na,

Bilgi ve becerileri ile bana yol gösteren, eğitimimiz için hiçbir fedakarlıktan çekinmeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Tevfik DEMİR' e, Doç. Dr. Mesut GARİPARDIÇ' a, Yrd. Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN' a, Yrd. Doç. Dr. Fatih TEMİZ' e, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Yaşar ÖZKARS' a, Yrd. Doç. Dr. Tahir DALKIRAN' a

Tezimin hazırlanmasında yardımcı olan bilgi ve tecrübesinden yararlandığım yol gösterici değerli hocam Radyoloji AD Doç. Dr. Fuat ÖZKAN' a,

Bilgi ve tecrübesi ile tezimin son halini almasında büyük pay sahibi olan değerli abim ve hocam Uzm. Dr. Yöntem YAMAN' a

Asistanlık sürem boyunca beraber çalıştığım her türlü zor anımda yanımda olan Uzm. Dr. Ahmet KÖSE' ye, Uzm. Dr. Özlem GÜL' e, Uzm. Dr. Olcay GÜNGÖR' e, Uzm. Dr. Kağan ÖZKAYA' ya İhtisas eğitimim boyunca beraber aynı çalışma ortamını paylaştığım değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Aslı MUTLUGÜN, Uzm. Dr. Ümit KORKMAZ, Uzm. Dr. Ayşe BENLİDAYI YILMAZ, Uzm. Dr. Esen İSPIROĞLU, Uzm. Dr. Adem SAYDAM, Uzm. Dr. Muhammed ÜDÜRGÜCÜ, Dr. Esra BEBEK, Dr. Oya KIREKER KÖYLÜ, Dr. Tuğba SEFEROĞLU, Dr. Nihal KARABEL, Dr. Yalçın GÖKSUGÜR, Dr. Kadir SÖYLEMEZ, Dr. Elif TEPE, Dr. Ali Rıza NAMLI, Dr. Derya CEVİZLİ, Dr. Burcu CANTAY, Dr. Kübra İRDAY, Dr. Fatih KARAOKUR, Dr. Zehra KILIÇ, Dr. Pınar KESİK, Dr. Tuğba LEBLEBİCİ, Dr. Büşra SEĞMEN, Dr. Mahmut CESUR, Dr. Hatice ÇEVİRİCİ ve Dr. Handan KEKEÇ' e,

Asistanlık eğitimim süresince hep yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD hemşireleri, personeli ve KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Dekanlık sekreteryasına,

Hayatım boyunca bana maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme,

Evlendiğimiz andan itibaren asistanlık hayatım bitene kadar daima yanımda olan ve geldiğim noktada fedakarlığı ve emeği çok büyük olan biricik eşim Neslihan ÖZDAMAR' a

Enerjileri ve güler yüzleriyle doğdukları andan itibaren hayatıma anlam katan çocuklarım Erdem ve Toprağa teşekkür ederim.

Dr. Emre ÖZDAMAR

## ÖZET

**AMAÇ:** Lomber ponksiyon (LP) bazı hastalıklarda tanı için ve bazı hastalıklarda da tedavi için sıkca kullanılan bir işlemdir. İşlem sırasında travmatizasyon istenmeyen bir komplikasyondur ve teşhis ve tedavide sıkıntıya neden olur. Bu çalışmada LP öncesi epidural mesafe ölçümünün travmatizasyon oranlarına olan etkisi prospektif olarak araştırıldı.

**YÖNTEM:** Çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil polikliniğine başvuran ve menenjit ya da ensefalit şüphesi ile LP yapılması planlanan hastalar alındı. Hastalar geliş sırasına göre rastgele tek ve çift olarak 2 gruba ayrıldı. 1. Gruba (tek) Ultrasonografi (USG) ile epidural mesafe ölçülerek , 2. Gruba (çift) isekonvansiyonel yöntemle LP yapıldı. LP yapılacak bölge (L4-L5) cildinden epidural aralığa kadar olan mesafeleri (epidural mesafe) ultrasonografik olarak longitudinal medyan olarak deneyimli bir radyolog tarafından ölçüldü. Bu hastalara, ciltten epidural aralığa kadar olan mesafe, tahmini olarak göz önünde bulundurularak tek kişi, 3. yıl Pediatri asistanı tarafından LP yapıldı. LP işlemi sırasında iğnenin stilesi çekildiğinde kan ya da kanlı BOS'un makroskopik olarak görülmesi durumunda işlem travmatik LP olarak değerlendirildi. LP için yenidoğanda 22-gauge stileli spinal iğne ve daha büyük çocuklarda 20-gauge stileli spinal iğne kullanıldı. Bütün hastaların epidural mesafesi aynı radyolog tarafından ölçüldü.

**BULGULAR:** Genel olarak ölçümlü ve ölçümsüz grup birlikte değerlendirildiğinde travmatizasyon oranı % 11,1 olarak bulundu. Travmatizasyon oranı ölçümlü grupta % 7,9, ölçümsüz grupta % 14,2 idi. İki grup arasında travmatizasyon açısından yüzdelik oran açısından farklılık olmasına rağmen istatistiki olarak farklılık yoktu (  $p>0.05$ ). Hastalar 0-5 yaş , 5-10 ve 10-15 yaş olarak 3 gruba ayrıldığında en fazla travmatizasyon oranına 0-5 ve 5-10 yaş aralığındaydı ( %42,9). Menenjit tanısı konulan toplam 61 hastadan 41'i ( % 67,2) erkek, 20'si (% 32,8) kız cinsiyetlendi, erkeklerin kızlara oranı (E/K=2) idi. Menenjit tanısı konulan erkek ve kızların oranları arasında istatistiki fark saptanmadı (  $p=0,308$ ).

**SONUÇ:** Çalışmamızda LP'larda epidural mesafe ölçümünün istatistiki olarak olumlu etkisi gösterilemesede, travmatizasyon oranlarını azalttığını düşünüyoruz. Bu konuda daha geniş popülasyonları kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Lomber ponksiyon, Travmatizasyon, Epidural mesafe

## **ABSTRACT**

**Background:** Lumbar puncture (LP) is a procedure that is used for the diagnosis and also for treatment of certain disease. Traumatization is an undesirable complication during the procedure and cause difficulties in diagnosis and treatment of diseases. In this study, the effectivity of epidural depth measurement to decrease the traumatization rate before lumbar puncture were prospectively investigated.

**Methods:** This study took place in Kahramanmaraş Sütçü Imam University Medical Faculty. Children who were admitted to the pediatric emergency department with suspected meningitis or encephalitis were included to the study. Considering the order of admission to hospital patients randomly divided into 2 groups as single and double. Lumbar puncture was performed after measuring epidural depth by ultrasonography (USG) for group 1 patients and by conventional method for group 2 patients. Distance from the skin of the region to do a LP (L4-L5) to the epidural space was measured by an experienced radiologist as median longitudinally. In group 1 patients, LP was made by considering USG measurement as estimated. All LP's were performed by the same assistant of pediatrics who was at this department for three years. Lumbar Puncture was considered traumatic if blood or bloody cerebrospinal fluid was seen after LP needle stylet is pulled. 22 gauge spinal needle with stylet was used for newborns, 20 gauge spinal needle with stylet was used for older patients. All patients epidural depths was measured by the same radiologist.

**Conclusion:** Even significant positive effect of epidural depths measurement before LP's are not demonstrable statistically in our study, we think that this process would reduce the rate of traumatization. In this regard further studies done with more patients are needed.

**Keywords:** Lumbar Puncture, Traumatization, Epidural depth

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER.....	X
V	
KISALTMALAR.....	X
ŞEKİL DİZİNİ.....	XXII
TABLolar DİZİNİ.....	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 ANATOMİ.....	2
2.2 BEYİN OMURİLİK SIVISI FİZYOLOJİSİ.....	6
2.3 LOMBER PONSİYON.....	7
2.3.1 Lomber Ponsiyon Endikasyonları.....	7
2.3.2 Lomber Ponsiyon Kontrendikasyonları.....	7
2.3.3 Lomber Ponsiyon Relatif kontrendikasyonları.....	8
2.3.4 Menejit Şühesi Olan ve LP öncesi Beyin BT Çekme Endikasyonları.....	8
2.3.5 Lomber Ponsiyon Komplikasyonları.....	8
2.3.5 a LP Sonrası Baş Ağrısı.....	9
2.3.5 b Kanama.....	9
2.3.5 c Dizestezi.....	9
2.3.5 d LP Sonrası Herniasyon.....	9
2.3.6 Lomber Ponsiyon Tekniği.....	10
2.4 BOS ANALİZİ.....	10

2.4.1 Protein Değerlendirilmesi .....	11
2.4.2 Glukoz Değerlendirilmesi .....	11
2.4.3 Ksantokromi .....	11
2.5 MENENJİT .....	12
2.5.1 Bakteriyel Menenjitler .....	12
2.5.1 a Epidemiyoloji .....	12
2.5.1.b Patogenez .....	13
2.5.1 c Klinik Bulgular .....	18
2.5.1 d Tanı .....	21
2.5.1 e Tedavi .....	24
2.5.1 f Komplikasyonlar .....	28
2.5.1 g Korunma .....	28
2.5.1.h Aşılama .....	29
2.5.1 i Antibiyotik Profilaksisi .....	29
2.5.2 VİRAL MENENJİTLER .....	29
2.5.2.1 Etyoloji ve Epidemiyoloji .....	30
2.5.2.1 a Enterovirüsler .....	30
2.5.2.1 b Poliovirüsler .....	31
2.5.2.1 c Koksaki Virüsler .....	31
2.5.2.1 d Echovirusler .....	31
2.5.2.1 e Kabakulak Virüsü .....	32
2.5.2.1 f Arbovirüsler .....	32
2.5.2.1 g Herpesvirüsler .....	32
2.5.2.1 h Lenfositik Koryomenenjit Virüsü .....	32
2.5.2.2 Patogenez ve Patofizyoloji .....	32



2.5.2.3 Klinik Bulgular.....	33
2.5.2.4 Labartuvar Bulguları.....	34
2.5.2.5 Ayırıcı Tanı.....	35
2.5.2.6 Tedavi.....	35
2.5.2.7 Korunma.....	35
2.5.3 TÜBERKÜLOZ MENENJİT.....	35
2.5.3 a Epidemiyoloji.....	35
2.5.3 b Patogenez.....	36
2.5.3 c Klinik Bulgular.....	36
2.5.3 d Tanı.....	36
2.5.3. e Tedavi.....	39
2.5.3 f BCG aşılması.....	42
2.6 ENSEFALİTLER.....	42
2.6.1 Patoloji.....	42
2.6.2 Epidemiyoloji.....	42
2.6.3 Etyoloji.....	43
2.6.4 Klinik Bulgular.....	43
2.6.5 Ensefalitli Bir Çocukta Önemli Muayene Bulguları.....	44
2.6.6 Labaratuvar.....	45
2.6.7 Mikrobiyoloji ve Seroloji.....	45
2.6.8 BOS analizi.....	46
2.6.9 Görüntüleme.....	46
2.6.10 EEG.....	47

2.6.11 Tedavi.....	47
2.6.12 Prognoz.....	48
3. MATERYAL VE METOD.....	49
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ.....	60
KAYNAKLAR.....	61

## KISALTMALAR DİZİNİ

ADA	Adenozin Deaminaz
ADEM	Akut Dissemine Ensefalomiyelit
ADH	Anti Diüretik Hormon
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Beyin Tomografisi
CMV	Cytomegalovirus
dl	Desilitre
EBV	Ebstein Barr Virüs
EEG	Elektroensefalografi
ELİSA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay testi
EV	Enterovirüs
fMLP	N-Formyl-L-methhionly-L-Leucyl-L-phenylalanine
GBS	Guillian Barre Sendromu
Hib	Haemophilus influenzae
HHV	Human Herpes Virüs
HSV	Herpes Simplex Virüs
IFN $\gamma$	İnterferon gama
JEV	Japon Ensefalit Virüsü
KC	Karaciğer
Kg	Kilogram
KBB	Kan beyin bariyeri
KİBAS	Kafa içi basınç artışı sendromu

LCV	Lenfositik koryomenenjit virüsü
LP	Lomber ponksiyon
MIC	Minumum inhibitör konsantrasyon
mg	Miligram
mm <sup>3</sup>	Milimetreküp
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMDA	N-metil-D-aspartik asit
PAF	Platelet aktive edici faktör
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PLED	Periyodik lateralize epileptik deşarj
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
PPD	Purified Protein Derivative
PRP	Poliribozil fosfat
RSV	Respiratuvar Sinsisyal Virüs
RES	Retikülo endotelyal sistem
SAK	Subaraknoit kanama
SSS	Sanral sinir sistemi
TB	Tüberküloz
TBM	Tüberküloz menenjit
TCT	Tüberkülin cilt testi
TNF	Tümör nekrotizan faktör
USG	Ultrasonografi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
WNV	Batı Nil Virüsü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1 Meninkslerin majör anatomik bölümleri .....	3
ŞEKİL 2 .Spinal kanalın beyni çevreleyen zarlarla olan ilişkisi .....	4
ŞEKİL 3 .Lomber bölgede ligamanlar .....	5
ŞEKİL 4. Beyin omurilik sıvısı dolanımı .....	7

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Yenidoğan, çocuk ve erişkinlerde normal BOS bulguları .....	12
Tablo 2: Neonatal menenjitin semptom ve bulguları .....	21
Tablo 3: Erken ve geç ortaya çıkan menenjitlerin klinik özellikleri .....	21
Tablo 4: Ülkemizde tüberkülin cilt testi değerlendirme kriterleri .....	37
Tablo 5: TB tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları .....	40
Tablo 6: Çocukluk çağında TB tedavisinde kullanılan ilaç kombinasyonları .....	41
Tablo 7: Viral ensefalitlerde etyoloji ile ilişkili risk faktörleri .....	44
Tablo 8: Çalışma gruplarının demografik özellikleri .....	51
Tablo 9: Çalışma gruplarının yaşları .....	51
Tablo 10: Çalışma gruplarının ağırlıkları .....	51
Tablo 11: Çalışma gruplarının BOS'ta mm <sup>3</sup> 'teki hücre sayıları .....	52
Tablo 12: Ölçümlü ve ölçümsüz grupta şikayetlerin dağılımı .....	52
Tablo 13: Ölçümlü ve ölçümsüz grupta travmatizasyon oranları .....	53
Tablo 14: LP'nu travmatize olan hastaların yaş aralıkları .....	53
Tablo 15: Ölçümlü ve ölçümsüz gruplarda menenjit tanısı alan hastaların oranları .....	54

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lomber ponksiyon (LP) günümüzde sık kullanılan tanı ve bazen tedavi yöntemidir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) alınmasını, biyokimyasal, sitolojik ve mikrobiyolojik inceleme yapma imkanı sağlar (1). Menenjit ya da ensefalit şüphesi, subaraknoit (SAK) kanama şüphesi, yenidoğan döneminde sepsis tanısı, bazı malignensiler, nöbetler ve metabolik bozukluklar, Guillian Barre sendromu (GBS) gibi bazı hastalıklarda tanı amaçlı olarak LP yapılmaktadır.

Halen önemli morbidite ve mortalitelere neden olan menenjitlerin teşhisinde LP ile elde edilen BOS örneğinin değerlendirilmesi standart yöntem olma özelliğini korumaktadır. İlk kez Heinrich Qincke tarafından meningokokkal menenjitli bir hastadan LP ile BOS örneği alınmıştır ve LP'nin tanımı yapılmıştır (2). LP'nun hangi hastalarda gerekli olduğuna hikaye, klinik ve fizik muayene yöntemleri ile karar verilmektedir.

Çocuklarda travmatik LP insidansı yaklaşık %15-20'dir (3). Travmatize LP ile ilişkili faktörlerin çoğu, lokal anestezi kullanılmaması, prosedürel yanlışlıklar gibi değiştirilebilir faktörlerdir. Travmatize veya başarısız LP, tanıyı güçleştirebilen bir durumdur. Gereksiz antibiyotik kullanımına ve morbiditeye yol açabilir. Bu nedenle son yıllarda radyolojik görüntüleme yöntemlerinden faydalanılarak LP yapılması düşünülmüştür. Klasik olarak LP yapılırken uygun interspinöz aralık elle palpe edilerek bulunur. Ultrasonografi eşliğinde LP yapılması buna örnektir.

Bu çalışmada, LP yapılmadan önce, ciltten epidural aralığa kadar olan mesafenin ultrasonografik olarak ölçülerek tahmini olarak LP yapılmasının travmatik işlemleri azaltıp azaltmayacağını araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

LP genellikle beyin omurilik sıvısı (BOS) hakkında bilgi edinmek için acil serviste gerçekleştirilen bir işlemdir (4). Çoğunlukla bakteriyel menenjit ya da subaraknoid kanama gibi hastalıkların tanısı için, terapötik olarak (örneğin, psödo tümör cerebri tedavisi) kullanılır.

Ayrıca BOS sıvısı analizi, demiyelinizan hastalıklar ve karsinomatöz menenjitlerin tanısında yardımcı olabilir.

### 2.1. ANATOMİ

Meninksler beyin ve spinal kordu saran üç katmandan oluşan bir yapıdır:

1-Dura mater: En dış katmandır, dens bağ dokusundan oluşur, kafatası ve omurgalara yapışıktır.

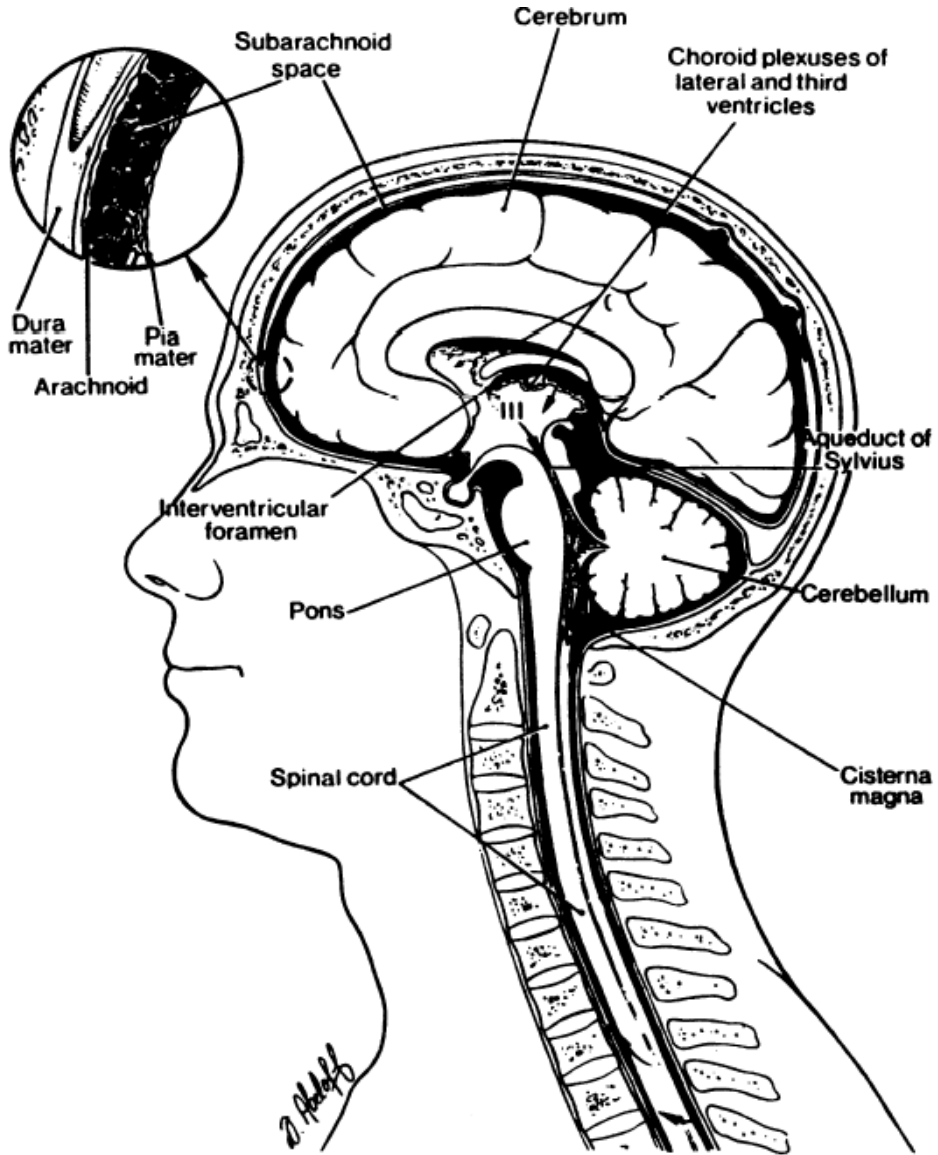
2-Araknoid: Ortada bulunan katmandır. Dura matere yapışıktır ve örümcek ağı benzeri trabeküla yapısıyla üçüncü katman olan pia matere bağlanır.

3-Pia mater: En içte bulunan katmandır. Gevşek kolajenöz ve elastik bağ dokusundan oluşur. Pia mater santral sinir sistemiyle direkt teması olan meningeal katmandır. Beyin ve omuriliği saran ve dördüncü ventrikül ile ilişki halindedir. Pia mater ve araknoid birlikte leptomeninks olarak adlandırılırlar (5).

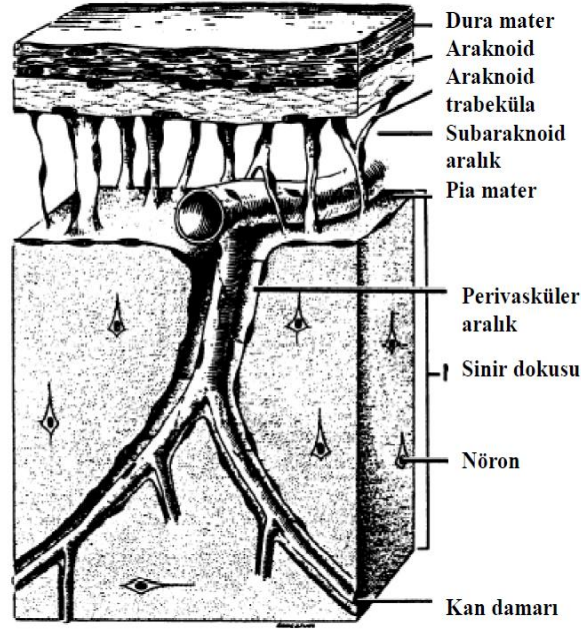
Meninks yapısı beyin ve spinal kord yüzeyini kaplar. Menenjit subaraknoid boşlukta oluşan bir enfeksiyondur. Subaraknoid boşluk aynı zamanda BOS'un bulunduğu boşluktur. Bu aralıkta oluşan enfeksiyon leptomeninksin beyin ve beyin sapını saran bütün yüzeyine yayılabilir ve Luschka-Magendie deliklerinden geçerek ventrikülite oluşturabilir. Enfeksiyon, araknoid ve dura mater veya dura mater ve kemik doku arasında da gelişebilir. Subdural enfeksiyonlar çabuk yayılarak subdural ampiyem oluşturma eğilimindedirler. Epidural enfeksiyonlar daha çok ince epidural abseler şeklinde görülürler. Bu parameningeal enfeksiyonlar daha çok travma ve nöroşirürjik girişimler sonucu oluşmaktadır (6).



Beyin kapiller damarlarının endoteli ve koroid pleksusun epitelyum hücreleri birbirleri ile sıkıca birleşerek bir bariyer oluşturmuşlardır. Bu, kan-beyin bariyeri (KBB) olarak adlandırılır. KBB seçici geçirgen bir yapıdır ve geçirgenliği molekül büyüklüğü ile ters, yağda çözünürlük ile doğru orantılıdır. BOS'tan kana doğru geçiş daha fazladır. KBB ayrıca SSS'ni potasyum, kalsiyum, magnezyum, hidrojen gibi iyonların ve glisin, norepinefrin, asetilkolin gibi eksitator maddelerin zararlı etkilerinden korumaktadır. KBB'nin immunoglobulinlere, komplemanlara ve antibiyotiklere karşı seçici geçirgenliği önemlidir (7).



Şekil 1. Meninkslerin majör anatomik bölümleri (5).



Şekil 2. Spinal Kanalın Beyni Çevreleyen Zarlarla İlişkisi (5).

Vertebral kolon spinal kordu çevreleyen 33 vertebradan oluşmaktadır.

Bunlar:

7 servikal vertebra,

12 torasik vertebra,

5 lumbal vertebra,

5 sakral vertebra,

ve 4 koksigeal vertebradan oluşur.

Bir vertebranın anterior bölümü cisim (corpus), posterior bölümü arkus'dan(lamina) oluşur. Pediküller ve vertebral arkusun birleşim yerinde processus transversuslar bulunur. Birleşen laminaların dorsal çıkıntısı processus spinosustur. Vertebra cisminin arka yüzü, intervertebral diskler, vertebra arkusları ve bunları birleştiren bağlar spinal kanalı meydana getirirler. Spinal kanal, medulla spinalis ve onu örten zarları içerir. Spinal sinirlerin vertebral kanalı terk ettiği intervertebral foramenler, yanlarda vertebra arkusları üzerindeki çentiklerin birleşmesi ile meydana gelir (8). Arkada laminalar arasında oluşan interlaminal foramenler ise iğnenin epidural veya subaraknoid aralığa ulaşmasına olanak verir.

Vertebral kolonun bütünlüğünü sağlayan ve spinal kordun korunmasına yardımcı olan ligamentler aynı zamanda LP sırasında iğnenin geçtiği katların bir kısmını oluşturur. Bu ligamentler önden arkaya doğru anterior longitudinal ligament, posterior longitudinal ligament, ligamentum flavum, interspinoz ligament ve supraspinoz ligament şeklinde sıralanır. Spinal kanalı saran zarlar, beyni saran zarların devamıdır. Bunlar dura mater, araknoid ve pia materdir. Spinal kord foramen magnum hizasında başlar. Konus medullaris halinde sonlanır (9).

Spinal kordla vertebral kolon arasındaki farklı gelişim sonucu spinal segmentlerle vertebra aynı seviyede bulunmaz. Ön ve arka köklerin birleşmesi ile 31 çift spinal sinir oluşur. Spinal kordun sonlanma hizasından sonra lomber ve sakral sinirler kauda equinayı oluştururlar. Dural kılıf 2. sakral segment hizasında sonlanır ve filum terminale olarak devam eder (9). Sagittal planda orta hattın girildiğinde epidural aralığa ulaşmak için iğnenin geçtiği dokular sırasıyla; cilt-ciltaltı, supraspinöz ligament, interspinöz ligament ve ligamentum flavumdur (şekil 3).

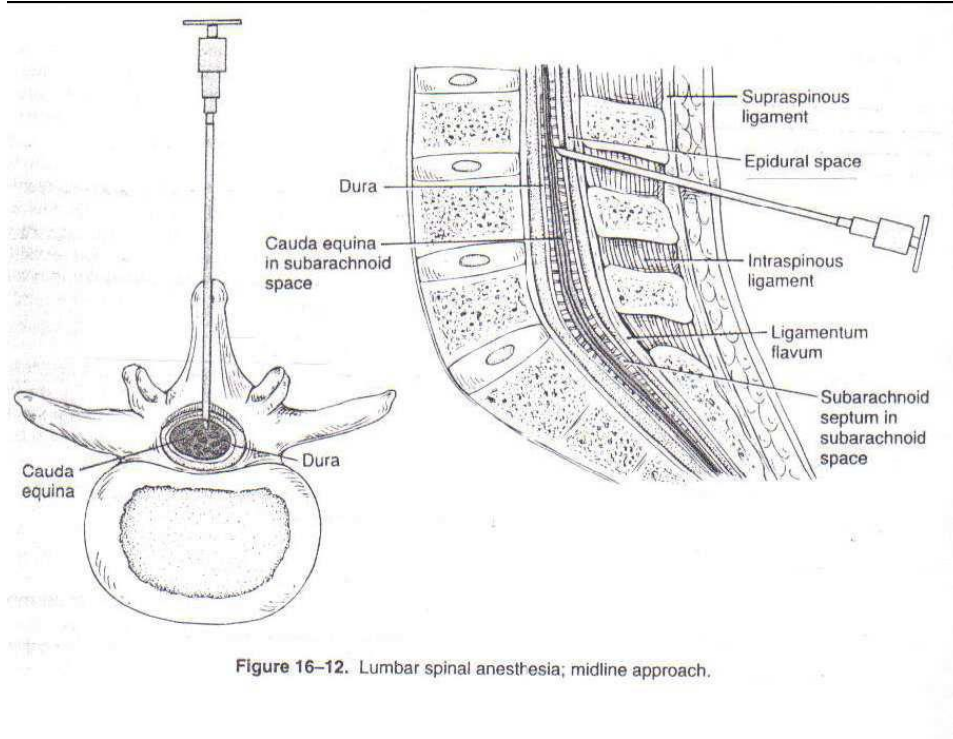


Figure 16-12. Lumbar spinal anesthesia; midline approach.

Şekil 3. Lumbar Bölgede Ligamanlar (9).

Epidural aralık, spinal meninksler ile vertebral kanalın kenarları arasında yer alır. Epidural aralıktan sonra dura mater yer alır. Bu da geçildiğinde subaraknoid aralığa ulaşılmaktadır.

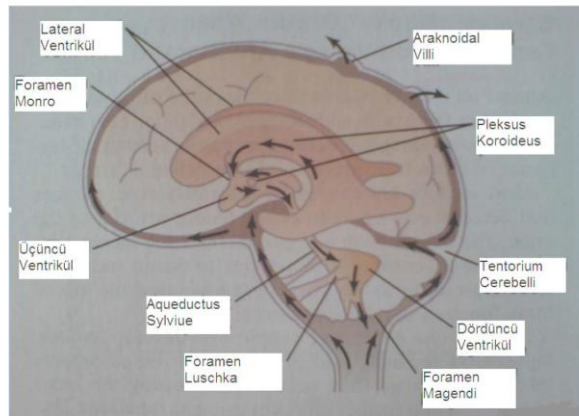
Spinal kord erişkinlerin %90'ında birinci lomber vertebranın alt sınırında sonlandığından, ikinci lomber vertebra hizasından sonra dura sadece kauda equinayı içerir. Bu sayede konus medullarisin iğne ya da kateter ile zedelenme riski, L2 seviyesinin altından yapılan dural ponksiyonlarda çok azdır. Dural kılıf 2. sakral segment hizasında sonlanır ve filum terminale olarak devam eder. Ciltten epidural aralığa kadar olan mesafe genç erişkinlerde L3-4 aralığından girildiğinde 4-7 cm aralığında değişir. Teknik olarak çocuklarda ponksiyon için en uygun bölge L3-L4 ve L4-L5 intervertebral aralıklardır (10)

## 2.2. BEYİN OMURİLİK SIVISI FİZYOLOJİSİ

Pia materin yüksek oranda vasküler yapı içeren villus yapısı, beyin yapısının içinde bulunan ve endoneural hücrelerle kaplı boşluklar olan ventriküllerle temastadır. Bu yapılar koroid plexus olarak adlandırılırlar.

Burada kan içindeki birtakım komponentler modifiye edilip absorbe edilirler ve ventriküller içine salınırlar. Oluşan sıvının adı beyin omurilik sıvısıdır.

Beyin omurilik sıvısının %85'i üçüncü, dördüncü ve lateral ventriküllerde koroid pleksuslar tarafından oluşturulurken %15'i meninksler arasından difüzyon ile oluşmaktadır. Lateral ventriküllerden salgılanan beyin omurilik sıvısı Monro deliklerinden üçüncü ventriküle, oradan Aqueductus Sylvii ile dördüncü ventriküle geçer, sonra Luschka ve Magendie deliklerinden Sisterna Magna'ya açılır. Sisterna magna subaraknoid aralıkla devam etmektedir. BOS ventriküller ve spinal kord etrafındaki subaraknoid boşluk içerisinde dolaşır ve superyör sagittal sinüse açılan subaraknoid villüs yapıları ile tekrar kan dolaşımına katılır.(şekil 4)



Şekil 4. Beyin Omurilik Sıvısı Dolanımı (12).

Dinlenme durumunda kafa içi basıncın normal değeri yaklaşık 10mmHg (136mmH<sub>2</sub>O)'dur. 20mmHg'den büyük basınçlar anormaldir. Çocukluk çağında kafa kemikleri kapandığında, kafatası, içeriğini koruyan değişmez bir kutu gibidir. Bu durumda kafa içi basıncı, beyin, kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) tarafından ortaya konan bireysel basınçların toplamıdır (12).

### **2.3. LP**

LP beyin omurilik sıvısı (BOS) hakkında bilgi edinmek için amacıyla, genellikle acil serviste gerçekleştirilen bir işlemdir. Herhangi bir yaş grubunda, subaraknoid kanama, hidrosefali, psödötümör serebri ve diğer birçok tanı LP ile desteklenir ya da bu test ile dışlanır. LP, intratekal tedavi amacıyla özellikle spinal anestezi veya kemoterapi'de, karsinomatöz menenjit veya medulloblastom varlığında malign hücrelerin BOS içinde varlığını tespit etmek için de kullanılabilir (1).

#### **2.3.1. LP ENDİKASYONLARI**

- 1-Menenjit ve ensefalit şüphesi
- 2- Subaraknoid Kanama şüphesi (SAK)
- 3- Guillian Barre sendromu ve karsinomatöz menenjit gibi santral sinir sistemi hastalıkları
- 4- Psödötümör Serebri'nin teröpotik tedavisi (13)

#### **2.3.2. KONTRENDİKASYONLAR**

LP için mutlak kontraendikasyonlar iğne giriş bölgesinde deri enfeksiyonu, supratentorial ve infratentorial kompartmanlarda basınç farkının olmasıdır. İkincisi genellikle BT de aşağıdaki bulguların olmasıdır.

1. Midline shift
2. Suprakiazmatik ve basiler sistemlerin kaybolması
3. Posterior fossa da kitle
4. Süperior serebellar sistemin kaybı
5. Quadrigeminal bölge sistern kaybı (14)

### **2.3.3. RELATİF KONTRENDİKASYONLAR**

1. İntrakranial basınç artışı
2. Koagulopati
3. Beyin absesi

### **2.3.4. MENENJİT ŞÜPHESİ OLAN VE LP ÖNCESİ BEYİN BT ÇEKME ENDİKASYONLARI (15)**

1. 60 yaşından büyük hastalar
2. İmmünoyetersiz hastalar
3. Bilinen MSS lezyonu olan hastalar
4. Son 1 hafta içinde konvulziyon geçiren hastalar
5. Bilinç değişikliği olan hastalar
6. Fokal nörolojik bulgusu olan hastalar
7. Papil ödem saptanan ve intrakranial basınç artışı şüphesi olan hastalar.

Ayrıca, şüpheli subaraknoid kanaması olan hastalarda devam eden aşırı kanamayı veya herhangi bir intrakranial kitle etkisini ekarte etmek için, nörolojik bulgusu normal olan hastalarda da çekilmelidir (16,17).

### **2.3.5. KOMPLİKASYONLAR**

LP ile ilişkili komplikasyonlar şunlardır (18,19,20,21);

1. LP sonrası baş ağrısı
2. Enfeksiyon
3. Kanama
4. Disestezi

LP'nun , faydaları, riskleri, komplikasyonları ve alternatif seçenekleri açısından hastaya veya refakatçisine gerekli bilgiler verilmeli, imzalı onayları alınmalıdır. LP sırasında veya LP öncesi yapılacak hazırlık sürecinin i.v. antibiyotik uygulamasını geciktirmesine izin verilmemelidir. Nörolojik bulgusu olan hastalarda (bilinç değişikliği, pupil değişikliği, solunum düzensizliği ve konvulziyon) LP'dan kaçınılması gereklidir (22,23).

LP iğnesi ne kadar küçük olursa LP sonrası baş ağrısında o kadar az olduğu gösterilmiştir. Bazı yazarlar her zaman 22-gauge iğne kullanılmasını önermektedir (24).

### **2.3.5 a LP SONRASI BAŞ AĞRISI**

Baş ağrısı LP sonrası görülen en sık komplikasyondur. Muhtemel sebep LP bölgesinden devam eden BOS sızıntısıdır(25). Baş ağrısı genellikle fronto-okspitaldir ve supin pozisyonda artar. %20-70 hastada görülür. Genellikle 24-48 saat sonra başlar ve genç erişkinlerde sıktır. Bu durum genellikle kendini sınırlar. LP yapılacak bölgede selülit, deri absesi, epidural abse, spinal abse olması veya kontamine iğne kullanımı sonucunda enfeksiyon oluşabilir. Steril tekniğe uyulması , eldiven , galoş, yüz maskesi kullanılması ve derinin temizlenmesi enfeksiyon riskini azaltır.

### **2.3.5 b KANAMA**

Epidural, subdural ve subaraknoid kanamalar nadir komplikasyonlardır. Koagülopatili hastalarda yüksek morbidite ve mortalitelere neden olur.

LP, platelet sayısı düşük (<50,000/ $\mu$ L) hastalarda yapılmamalı veya hemofili ve INR yüksekliği olan hastalarda da düzeltilmeden yapılmamalıdır (26).

### **2.3.5 c DİZESTEZİ**

Sinir liflerinin veya sinir köklerinin spinal iğne tarafından irrite edilmesi alt ekstremitelerde dizesteziye neden olabilir. Stilet geri konmadan iğnenin çekilmesi sinir ve ya araknoid dokunun epidural aralığa aspire edilmesine neden olabilir. Bunu önlemek için iğne çıkarılmadan önce her zaman stilet yerine konmalıdır.

### **2.3.5 d LP SONRASI HERNİASYON**

Serebral herniasyon en ciddi komplikasyondur. Literatürde genel kabul gören bir nedeni yoktur. Tanı amaçlı yapılan LP'nun intrakranial basınç artışı olan hastalarda bile güvenli olduğuna dair deliller var olmasına rağmen kesin bir sonuç yoktur. Yeni bilgiler edinene kadar mantıklı olan yaklaşım nörolojik bulgusu olan hastalarda LP' dan kaçınmaktır (15,16).

### 2.3.6. LOMBER POKSİYON TEKNİĞİ

Öncelikle hastaya uygun pozisyon verilmeli. Özellikle bebeklerde sol yana yatırarak, büyük çocuklarda ise çocuk oturur durumda yapılır (27). LP yaparken sert bir zemin kullanılmalıdır. Çocuk yan yatarken, vertebral kolon yüzeye paralel ve sırtın transvers eksenini dik olacak biçimde yatırılmalıdır. Ponsiyonu yapacak kişi steril olarak giyinir ve hastayı mümkün olduğunca steril olarak örter. Hastayı uygun pozisyonda sabit tutmak için deneyimli birisi daha gereklidir. İntervertebral aralığın iyice açılabilmesi için hastaya boyun, kalça ve dizden fleksiyon yaptırılır. Ponsiyon için en uygun aralık L3-L4 ve L4-L5 intervertebral aralıklardır. Bu aralıkları pratik olarak belirlemek için her iki anterior superior spina iliaka'dan geçirilen hayali bir çizginin vertebral kolumnu kestiği nokta bulunur. Stileli spinal iğnenin geçeceği cilt ve cilt altı dokunun lidokain veya prilokain içeren lokal anesteziyle hissizleştirilmesi uygundur (28).

### 2.4. BEYİN OMURİLİK SIVISI (BOS) ANALİZİ

Normal sağlıklı yenidoğanlarda BOS'ta genellikle  $30 \text{ lökosit} < \text{mm}^3$  normaldir. Daha büyük çocuklarda lökosit sayısı  $\text{mm}^3$ 'te 5' in altındadır.

Her iki yaş grubunda da lenfosit ya da monosit hakimiyeti vardır (29). BOS normalde berrak görünümündedir. Mililitre küpde 200'den fazla lökosit, 400' den fazla eritrosit veya  $10^5$ 'ten fazla bakteri bulunması veya protein miktarının fazla olması BOS'un bulanık görünümde olmasına yol açar (30).

BOS örneğinden mikrobiyolojik çalışmalar yapılabilir. Boyalar, kültürler, ve immunglobulin titreleri elde edilebilir. Bütün örnekler hemolizi ve örnek hatasını önlemek için acilen laboratuvara götürülmelidir. Çünkü eritrositler (RBC) birkaç saat içinde hemolize uğrar. Lenfosit sayısı normal bir BOS'ta  $5 / \mu\text{L}$ 'e kadar yükselebilir. Lökosit sayısının normalden yüksek olması enfeksiyonu düşündürülebilir. Bazı inflamatuvar hastalıklarda da (MSS vaskülit) lökosit sayısı yüksek olabilir. Daha nadir, lösemik infiltrasyonlarda da bu durum olabilir. Bakteriyel enfeksiyonlarda genel olarak parçalı (PMN) hakimiyetine sebep olsa da, viral menenjitlerin ve ensefalitlerin çoğunda da parçalı hakimiyeti hastalığın akut döneminde olabilir (30).

Travmatik lumbar ponsiyon menenjit tanısını zorlaştırır. Travmatik bir LP'da doğal olarak lökositler ve eritrositler BOS içine karışır. Bir beyaz küre için



yaklaşık 1000 kırmızı küre olabilir, hızlı bir şekilde tekrar LP yapılması tercih edilebilir. Bu durumda bir üst aralıktan tekrarlanan lumbal ponksiyon ile daha az hemorajik beyin omurilik sıvısı örneği elde edilebilir fakat bu örnekte de eritrosit olabilir. Travmatik LP'lerde gram boyama, kültür ve glukoz düzeyi etkilenmeyebilir. Travmatik LP'lerde beyin omurilik sıvısı hücre ve proteinden çok bakteriyolojik özelliklerin yorumu daha doğru sonuçlara götürecektir (30).

#### **2.4.1 PROTEİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Normalde BOS proteini 15-45 mg/dl'dir. LP travmatize olduğunda beyin omurilik sıvısındaki her 750 eritrosit için 1 mg/dl protein artışı olduğu göz önüne alınmalıdır. BOS protein seviyesinin yüksek olması enfeksiyonun yanında demiyelinizan polinöropatiler veya postenfeksiyöz bazı hastalıklar hakkındada bilgi verebilir.

#### **2.4.2 GUKOZ DEĞERLENDİRMESİ**

Normal BOS glukoz konsantrasyonu 45 mg/dl'den fazladır. Hipoglisemi varlığında beyin omurilik sıvısı glukozu düşük, hiperglisemi olduğunda yüksek bulunacağından lumbal ponksiyondan hemen önce kan alınarak beyin omurilik sıvısı /serum glukoz oranı değerlendirilmelidir. BOS glukoz seviyesi normal olarak LP yapıldığı andaki kan glukoz seviyesinin yaklaşık % 60' ına karşılık gelir. LP ile eş zamanlı kan glukoz ölçümü (özellikle BOS glukoz seviyesi düşük olma ihtimali varsa) önerilir. BOS glukozunun düşük çıkması genellikle bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkilidir. Bu durum tümör infiltrasyonlarında da olabilir. BOS glukozunun yüksek çıkması anlamlı değildir. Genellikle kan glukozunun yüksek olmasıyla ilişkilidir. Viral menenjitlerde; Herpes simplex, kabakulak, Lenfositik koriyomenenjit (LCV) dışında BOS glukozu genellikle normaldir (31).

#### **2.4.3 KSANTOKROMİ**

BOS'un sarı renkte olmasıdır. Belirgin olduğu durumda kolayca fark edilir. İntrakranial kanamaya bağlı ksantokromiyi ayırt etmede en iyi yöntem BOS örneğinin santrifüj edilmesidir. BOS'un santrifüj edilmesinden sonra üstte kalan sıvının berrak olması travmatik LP'yi, ksantokromik görünmesi ise subaraknoid kanamayı düşündürür. Tüpte pıhtılaşmanın olması travmatik LP lehine bir bulgudur. Ksantokromi görsel olarak teyit edilebilse de, laboratuvar incelemesi yapılmalıdır. Ksantokromi, serum

bilirubin seviyesi çok yüksek ( $> 15$  mg/dL) olan hastalarda da olabilir. Ayrıca BOS'nda protein seviyesinin çok yükseldiği durumlarda ksantokromik görünüm olabilir. Yenidoğan, çocuk ve erişkinlerdeki normal BOS bulguları tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Yenidoğan, Çocuk ve Erişkinlerde Normal BOS Bulguları (30).

	Prematüre yenidoğan	Yenidoğan	Çocuk ve erişkinler
Hücre sayısı (ml)	9 (0-29)	9 (0-32)	0 (0-5)
PMNL oranı	%57	%61	
Protein (mg/dl)	115 (65-150)	90 (20-170)	30 (9-58)
Glukoz (mg/dl)	50 (24-63)	52 (34-119)	62 (45-80)
BOS/Glukoz oranı	0,74 (0,55-1,55)	0,81 (0,44-2,48)	0,60 (0,5-0,8)

## 2.5. MENENJİT

Menenjit beyni ve spinal kordu örten zarların inflamasyonu ile karakterize, inflamatuvar, infeksiyöz bir hastalıktır. Durum akut ya da kronik olabilir. Menenjitlerin seyrinde beyin dokusu da zedelenebilir. Hastalık, BOS'da hücre sel ve biyokimyasal değişiklikler ve ateş nörolojik bulgularla karakterizedir (32, 33, 34). Neden olan ajan viral, bakteriyel ya da daha az olarak mantar, ilaç kaynaklı ya da onkolojik olabilir (35, 36, 37). Menenjitli bir hastada temel amaç, en kısa sürede tanıyı koyup etkin tedaviye başlamaktır. Hastalardan BOS kültür örneği alındıktan hemen sonra uygun ampirik antimikrobiyal tedaviye başlanılmalı, daha sonra klinik ve laboratuvar bulguları irdelenerek uygun tedaviye geçilmelidir (38). Menenjitler çocuklarda ölüm veya sekellere yol açması nedeniyle halen günümüzde önemli enfeksiyonlar arasındadır(39).

### 2.5.1. BAKTERİYEL MENENJİTLER

#### 2.5.1 a EPİDEMİYOLOJİ

Bakteriyel patojenlerin epidemiyolojisi coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Menenjit sıklığı mevsimlere göre değişir. H. influenzae menenjiti başlıca sonbahar ve kış aylarında, pnömokok ve meningokok menenjiti ise kış ve erken ilkbaharda görülür (40,41). Menenjitler genel olarak sporadik olarak görülürler. Ancak meningokok menenjiti epidemik olabilir. Çocuk yuvalarında H. influenzae ile küçük salgınlar bildirilmektedir (42).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yıllık insidans 3-5/100.000 ve mortalite oranı %6-10'dur (43). Gelişmekte olan ülkelerde ise yıllık insidans Batı Avrupa ve ABD'ye göre 10 kat daha fazladır (44,45). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya genelinde beş yaşın altında her yıl 426.000 çocuk menenjit geçirmektedir ve bu çocuklardan 85.000'i kaybedilmektedir, H. influenzae tip b aşısının rutin uygulanması ile bu çocukların %55'inin kurtarılacağı düşünülmektedir (46). Erken tanı ve tedaviye rağmen menenjit mortalitesi yenidoğan dönemi dışında %1-8'dir ve bu oran gelişmekte olan ülkelerde % 16-32'lere kadar çıkmaktadır. Şiddetli nörolojik sekel ise %10-20 oranında görülmekte ve bu oran gelişmekte olan ülkelerde %50'ye kadar çıkmaktadır (47,48). Konjuge Hib ve pnömokok aşısının rutin aşı takvimine girdiği ülkelerde akut bakteriyel menenjitin epidemiyolojik profilinde değişiklikler olmuştur. Meningokok aşısının kullanımının artması ile epidemiyolojik değişiklikler olmaya devam edecektir (48).

### **2.5.1 b PATOGENEZ**

Bakteriyel menenjitin gelişmesi için patojen mikroorganizmaların subaraknoid boşluğa kadar ulaşması gereklidir. Genellikle bakterilerin korunma mekanizmalarının oldukça sınırlı olduğu bu vücut boşluğuna gelişleri, hematogen yolla olur (49). Menenjitin oluşabilmesi için mikroorganizmaların geçmesi gereken dört aşama: Bunlar (1.) kolonizasyon ve mukozal invazyon, (2.) dolaşıma geçtikten sonra, vücut savunma mekanizmalarından kurtulma, (3.) kan-beyin engelini geçip (4.) BOS içinde hayatını sürdürme ve çoğalmasındır. Bu basamaklara karşı avantajlı morfolojik veya fonksiyonel özelliği olan mikroorganizmalar daha sık menenjit etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bakteriyel menenjitlerin en sık etkenleri olan S.pneumonia, H.influenza ve N.meningitidis, sağlıklı çocukların ve erişkinlerin nazofarenksinde hiçbir şikayete neden olmadan uzun süre kolonize olabilirler (49). Bu kolonizasyon döneminde herhangi bir mukozal zedelenme (özellikle viral enfeksiyonlar) tetiği çekebilir. Ve patojenler kan dolaşımına karışabilir.

Mukozal epitele tutunma ve dolaşıma geçiş için bakterilerin sekretuar IgA etkisinden korunması, silier temizlik mekanizmasından kurtulması, apikal yüzeye tutunması gerekmektedir (50). S. pneumoniae, H. influenzae tip b ve N.meningitidis gerek kapsül yapıları sayesinde sekretuar IgA'nın etkisinden korunurlar ve yapılarında buldukları IgA proteaz ile IgA'yı parçalayarak parçalayarak fonksiyon göremez

hale getirirler (51,52). Kolonize olan *N.meningitidis*, endositoz aracılığı ile oluşan fagositik vakuoller şeklinde mukoza epiteline girer ve bazal yüzden dolaşıma geçer (53). *H.influenza* epitelyum hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan hücreler arası bağları (apical tight junction) açarak epitelyum hücrelerinin arasından doğrudan dolaşıma girer (54).

Genel olarak mikroorganizmaların santral sinir sistemine ulaşma yolları (49):

1) Hematojen yol ile yayılım: En sık ulaşma yoludur. Bakteriyemi odağı sıklıkla nazofarenks, trakea, bronşlar, akciğerler ve diğer organlarda oluşan apse veya inflamatuvar odaklardır. Virüsler, riketsiyalar, funguslar ve protozoalar SSS'ne genellikle bu yolla ulaşırlar.

2) Direkt yayılım: Akut veya kronik otitis media, paranasal sinüzit, mastoidit, kafa kemiklerinin veya vertebranın osteomyeliti gibi durumlarda bakteriler direkt yayılım yoluyla ulaşabilirler..

3) Schwann hücreleri yoluyla yayılım: Sinirleri saran Schwann hücrelerinin oluşturduğu kılıf boyunca periferden SSS'ine yayılım olabilir. Kuduz virüsü ve Varisella Zoster virüsü bu yolla yayılırlar.

4) Lenfatik yol ile yayılım: SSS'inde lenfatik yoktur ancak spinal epidural aralıkta, retrofarenkstekî lenfatik kanallardan bakteriler ilerleyerek epidural apselere neden olabilirler.

*S. pneumoniae*, *H. influenzae* tip b ve *N.meningitidis* kapsülleri sayesinde intravasküler alanda kompleman sisteminin etkisinden ve fagositozdan korunur. Ayrıca kapsül yapıları fagositer hücrelerin etkili fagositozuna da engel olarak bu mikroorganizmaların dolaşımında canlı kalmalarını sağlar. Bu nedenle her üç ajana karşı sadece alternatif kompleman sistemi ile spesifik olmayan cevap verilebilir (30). Ancak *N. meningitidis*'in kapsül yapısında bulunan sialik asit, faktör H'nin C3b'ye bağlanmasına neden olarak, alternatif kompleman sisteminin aktivasyonu için gerekli olan faktör B ile C3b bağlanmasını engeller ve böylece, alternatif kompleman sisteminin etkisinden *Neisseria meningitidis* korunmuş olur (55).

*Streptococcus pneumoniae*'da kapsül yapının özelliği nedeniyle kapsül üzerindeki faktör B ile C3b etkili şekilde bağlanamaz ve C5-C9 aktivasyonu

gerçekleşmez. Haemophilus influenzae tip b'nin ise poliribozil fosfat (PRP) kapsülüne C3 bağlanamadığı için alternatif kompleman sistemi aktive olamaz (56). Bu yollarla her üçmikroorganizmada intravasküler alanda sağ kalımlarını sağlamaktadır. Ayrıca bakteriyemi dönemleri nisbeten kısa olduğu için spesifik antikor gelişimi gerçekleşmeden ajanlar hedeflerine ulaşmış olurlar. Kan-beyin engeli özellikle koroid pleksus içerisinde yer alan epitelyum hücrelerinin fenestrasyon gösteren yapıda olması nedeniyle koroid pleksus geçişin en uygun olduğu bölge haline gelir (30).

Santral sinir sistemi içerisinde vasküler yapıların en yoğun bulunduğu ve kanlanmanın en fazla olduğu bölge olan koroid pleksus bu özelliği ile BOS yapımının gerçekleştiği alandır. Dolaşımda bulunan mikroorganizmalar kolaylıkla bu bölgede yoğunlaşabilir. Ayrıca son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalarda, koroid pleksus ve serebral vasküler dokuda yer alan hücrelerin bakteriler için reseptör görevi yapan yapılar içerdikleri de gösterilmiştir. Kısaca koroid pleksus, çok yoğun kan akımı, “delikli”(fenestre) yapıdaki epitelyum hücreleri ve mikroorganizmalar için reseptör görevi görebilen yapısı ile bakterilerin geçişi için bir kapı gibidir.

Geçiş yerine göre; mikroorganizmalar:

1. Koroid pleksus epitelinden doğrudan beyin omurilik sıvısına veya,
2. SSS vasküler endotelinden beyin parankimine geçebilir.

Geçiş özelliklerine göre, yukarıdaki her iki bölgeden:

1. Doğrudan geçiş olabilir, ayrıca
2. Mikroorganizmalar endotel hücrelerinin, glial hücrelerin veya bazal membran hücrelerinin fonksiyonlarını bozarak

3. Lökositlerin içerisinde direkt invazyonla beyin omurilik sıvısına içerisine geçebilirler. Endotel veya epitel hücrelerinden direkt geçiş; hücrenin içinden veya hücreler arasından geçiş şeklinde olabilir. Hücre içinden geçiş de patojen tarafından indüklenen vakuol içine alınma veya pinositik taşıyıcıların oluşumu ile gerçekleşebilir (30).

Patojen mikroorganizmalar BOS'na geçtikten sonra, savunma mekanizmalarının hemen hemen bulunmadığı, zengin kaynakların bol olduğu bir ortama girmiş olur.

Subaraknoid aralıkta nötrofiller ve diğer kan hücreleri, kompleman komponentleri ve immünglobülinler olmadığı için bakteri BOS içine girdiğinde menenjit kaçınılmazdır (57,58). BOS'ndaki lokal antikor düzeyi ve kompleman aktivitesi oldukça düşüktür. Bu ortamda logaritmik olarak artan mikroorganizmalar, lökositlerin artışına ve enflamatuar cevaba neden olurlar. Bakteriyel menenjitte pnömokok gibi gram pozitif bakterilerin hücre duvarı komponentleri (peptidoglikan, teikoik asit) veya H. influenzae, N. meningitidis gibi gram negatif bakterilerin kapsülünün bir komponenti olan lipopolisakkarid (LPS) bakterinin BOS içinde çoğalması sırasında üretilir veya bakterisidal antibiyotik tedavisi sırasında bakteri yıkımı gerçekleştiğinde BOS içine artan miktarda salınır (57,58). Deneysel bakteriyel menenjit modellerinde gram negatif bakterilerin lipopolisakkaridlerinin ve gram pozitif bakterilerin peptidoglikan-teikoik asidinin meningeal enflamasyonun en kuvvetli indükleyicileri olduğu gösterilmiştir (30). Her ne kadar bunların santral sinir sistemine toksik etkileri kısıtlı ise de, monositleri makrofajları, astrositleri ve mikrogliaları yerel enflamatuar cevabın mediatörleri ve tetikleyicisi olarak rol oynayan farklı sitokin ve kemokinlerin sentez ve salınmalarını sağlamak üzere stimüle ederler (30). Lipopolisakkarid en önemli endotoksindir, monositler üzerinde bulunan ve CD14 olarak adlandırılan bir proteine bağlanır ve aralarında tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interkokin-1(IL-1), IL-6, IL-10, ve IL-12'nin olduğu çok sayıda sitokin ve kemokin sentezini tetikler. fMLP (N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-L-phenylalanine) bakteri lizisi sırasında üretilir, etkin bir kemoatraktan ve granülosit aktivatörüdür. Granülositlerin bakteriyel enfeksiyon bölgelerine infiltrasyonuna katkıda bulunur (30). Hayvanlarda intrasisternal uygulanan endotoksin ile oluşturulan menenjitte beyin omurilik sıvısında TNF- $\alpha$  aktivitesinin ilk bir saatten önce saptandığı bildirilmiştir. TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  üretimini takiben, diğer enflamatuar mediatörler (diğer interlökinler, kemokinler, IL-6, IL-8, plateletaktive edici faktör (PAF), prostaglandinler, matriks metalloproteinazları, nitrik oksit ve reaktif oksijen radikalleri) beyin omurilik sıvısında tespit edilir. Salınan sitokin ve kemokinler serebral damar endotel hücreleri ve nötrofiller üzerindeki birbirlerine karşı adezyon moleküllerini aktive eder (57,59). Sitokinler, kemokinler ve diğer kemotaktik uyarılar ve cevap olarak nötrofiller kandan BOS içine geçerek belirgin pleositoz gelişir (59). Bu arada özellikle TNF- $\alpha$  ve IL-1'in etkisi ile kan-beyin engelindeki zedelenme artar (54). Deneysel hayvan menenjit modellerinde beyin omurilik sıvısı içine intrasisternal TNF- $\alpha$  verildikten bir saat, IL-1 verildikten iki saat, pnömokok verildikten dört saat sonra BOS'nda pleositoz başlamaktadır (60). Deneysel menenjitlerde lökositlerin beyin

dokusunda zedelenme gelişimine katkıda bulunduğu ve lökosit adezyonunun inhibisyonunun beyin ödemi, kan-beyin engelinin bozulmasını, intrakranial basınç artımını, bölgesel kan akımı artışı ve lökositlerin beyin omurilik sıvısı içinde birikmesini önlediği veya azalttığı gösterilmiştir (30, 61, 62). Bakteriye menenjitte BOS içindeki lökositler reaktif oksijen metabolitleri, proteolitik enzimleri, sitokinleri ve kemokinleri üreterek beyin zedelenmesine katılmaktadır (57). Reaktif oksijen metabolitleri bakteri ürünleri veya TNF- $\alpha$  tarafından stimüle edilen nötrofiller, makrofajlar ve mikroglialar tarafından üretilir. Hücre ve doku zedelenmesi, büyük damarlarda vazospazm ve tromboza, sonuçta fokal perfüzyon bozukluğuna ve kan-beyin engelinde bozulmaya neden olur (57). Sitokin veya bakteri komponentleri ile indüksiyondan sonra makrofajlarda, nötrofillerde, damar düz kas hücrelerinde ve glial hücrelerde üretilen nitrik oksit sitotoksikite ve serebral kan akımında değişikliğe neden olur (57). Matriks metalloproteinazları, çinko bağımlı bir endopeptidaz'dır. TNF- $\alpha$  lökositler ve beyindeki endotel hücreleri, damar düz kas hücreleri, nöronlar, astrositler ve mikroglial hücreler içindeki matriks metalloproteinazları indükler. Matriks metalloproteinazları, kan-beyin engelinin subendotelyal bazal laminasının majör komponentleri olan kollajen IV ve kollajen V'i yıkar. Kan-beyin engelinden lökosit migrasyonunu kolaylaştırır (57). Oluşan enflamatuvar cevap sırasında kompleman sistemi aktive olur, araşidonik asit metabolizması artar, granülosit ve trombositlerin aktivasyonu artar (57). Kan-beyin engelinin geçirgenliğinin artması serum proteinleri, makromoleküller, nöronal zedelenmeye neden olan eksitatör amino asitler (glutamat) ve diğer zararlı moleküllerin santral sinir sistemine ulaşmasına neden olur. Bu olaylar intrakranial basınç artışı, serebral kan akımında azalma ve nöronal zedelenme ile sonuçlanır.

Gelişen hipoksemi, anaerobik metabolizma ile glukoz kullanımının ve laktat konsantrasyonunun artmasına neden olur (57). Normalde glukoz kandan BOS'na koroid pleksus ve subaraknoid kapiller damarlardan transportla geçer. Kan beyin engeli bozulduğunda glukoz transportu bozulur (57). Santral sinir sisteminde ki bu değişiklikler hastanın klinik bulgularının ortaya çıkışına neden olur. Meningeal eksüda nötrofil ağırlıklıdır ve genellikle bazal sisternalarda başlar, serebellum çevresi ve sonra da beyin çevresine yayılır. Eksüda, serebral venler ve venöz sinüs çevresi ile omuriliği tutabilir. Subaraknoid aralıkta seyreden kraniyal sinirler, çevrelerindeki enflamasyon nedeniyle daha çok hasara uğrar. Spinal sinir ve köklerinin enflamasyonu meningeal

irritasyona katkıda bulunur. Arter ve venlerin vaskülit, özellikle pnömokok menenjitinde, vazospazm, tromboz, tıkanma, nekroz, dolaşım bozukluğu sonucu doku iskemisi, arteriyel ve venöz infarktlarla sonlanır (30). Kafa içi basınç artış sendromu (KİBAS), Nervus abducens felci ile içe şaşılık ve dışa bakamama paralizisine neden olur; bu lokalize bir nedene bağlı olmayan bir KİBAS bulgusudur. KİBAS, okulomotor felcine de neden olabilir; pitozis, midriazis ve aşağı içe bakışta kısıtlılık ortaya çıkar. Üçüncü sinir felcinin daha çok tentoriyal herniasyon sonucu gelişen temporal basıya sekonder olması beklenir. Kavernoöz sinüs trombozu, III ve VI. sinir paralizisi ile seyredebilir (37).

### **2.5.1 c KLİNİK BULGULAR**

Klasik triad olan, baş ağrısı ateş kusmaya eşlik eden ense sertliğinin varlığında, menenjit tanısı hemen hemen kesindir. Lumbal ponksiyon tedavinin planlanması ve etyolojik ajanın tespitinde gereklidir. Fizik muayenede meningeal irritasyon bulgularının varlığı beklenir. Ense sertliği, subaraknoid aralıkta pürülan eksüda veya kanamanın iritasyonuna bağlı ortaya çıkan menenjitin patogonomik bulgusudur (63). Ancak 2 yaşından küçük çocuklarda ense sertliği ve diğer meninks iritasyon bulguları olmayabilir.

Ense sertliği: Boynun pasif fleksiyonunda ortaya çıkan dirençtir.

Brudzinski belirtisi: Boynun ani fleksiyonu ile, dizlerin fleksiyon durumuna gelmesi.

Kernig belirtisi: Ekstansiyon halindeki bacağın kalça ekleminde fleksiyon durumuna getirilmesi ile diğer dizde de fleksiyon olması ve ekstansiyona karşı direnç oluşmasıdır.

Eş kontralateral refleks bulgusu: Hasta sırt üstü yatar durumda iken kalça ve dizin pasif olarak fleksiyona getirilişi ile kontralateral ayağın fleksiyona gelişi pozitif olarak kabul edilir.

Yapılan çalışmalarda ense sertliği ve meningeal iritasyonun diğer bulguları bakteriyel menenjiti viral menenjitten ayırt etmede yetersiz değere sahiptir ve ayrıca üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni ve diğer bakteriyel enfeksiyon hastalıklarında da benzer bulgular görülebilir (64,65).



Ense sertliği ve meningeal irritasyon bulguları bakteriyel menenjitli vakaların %50'sinde tesbit edilir. Bakteriyel menenjit ihtimali ateş, kusma, dalgınlık ya da bilinç değişikliği olan her hastada düşünölmelidir. En sık görölen bulgu ateştir (66). Ateşi olmayan çocuklarda hipotermi olabilir ki bu kötü prognoz işaretidir (67). Kusma ateşten sonra en sık rastlanan şikayettir. Baş ağrısı da 3. en sık kusmadan sonraki en sık belirti olup % 90' lara varan sıklıkta görölr.

Bakteriyel menenjitlerde baş ağrısı genellikle subakut gidişlidir (56). Ancak ani başlangıçlı baş ağrıları da olabilir.

Deri bulguları klasik olarak meningokokkal menenjit vakaları ile ilişkilendirilmesine rağmen meningokok, H. influenzae ve S. Pneumoniae' ya bağlı peteşi ve purpura genel olarak vakaların %25' inde görölr (67). Ancak yaygın eritematöz makölopapöler döküntü meningokokkal menenjitin erken bulgularından olabilir. Peteşi veya purpura invaziv meningokokkal hastalıkların % 50' sinde klinik tabloya eşlik eder (69).

Konvölziyon akut bakteriyel menenjitli çocukların %30-40'ında ve genellikle ilk üç gün içerisinde görölr (71). Konvölziyon S. pneumoniae ve H. influenzae menenjitlerinde, meningokoksik menenjitlerden daha sık görölr ( 30). Fokal nörolojik bulguların genellikle kafa içi basınç artışı , serebral iskemi ve enfarktlara bağlı olarak geliştiği düşünölmektedir. Fokal nörolojik bulgular vakaların % 10-20' sinde görölr.

En sık karşılaşılan kraniyal sinir sorunu olan 6. sinir paralizisi, KİBAS veya subaraknoid aralıktaki enflamasyon sonucu gelişir. Başlıca fokal nörolojik bulgular olan I,III, VI ve VII. sinir paralizileri erken dönemde beklenmez varlıkları infarkt veya fokal enflamasyonu gösterir (69).

İlk 4 gündeki konvülsiyonların prognostik önemi azdır. Dördüncü günden sonra kalıcılık gösteren, zor kontrol edilen konvülsiyonlar daha kötü prognozu gösterir. Hiponatremi uygunsuz antidiüretik hormon salgınımına (SIADH) nedeniyle gelişebilir. Menenjit şüphesi olan hastalarda elektrolit kontrolü yapılmalıdır (72). On sekiz aydan küçük menenjitli bebeklerde fontanel kabarık olabilir ve fontanel açıklığı meningeal bulguların gelişimini önleyebilir. Fontanelde pulsasyon varlığı her zaman menenjit bulgusu değildir. Fontanel kabarıklığı, konvölziyon veya meningeal bulguların varlığı birlikte ise menenjiti düşöndürür ancak olmamaları menenjiti dışlamaz.

Papil ödemi saptanırsa dural venöz sinüs trombozuna, beyin apsesine, BOS dolaşımının obstruksiyonuna veya subdural ampiyeme dikkat edilmelidir (73).

Ataksi çocukluk çağında menenjitin ilk bulgusu olabilir (73). H. İnfluenzae menenjitlerinde ataksi, pnömokok veya meningokok menenjitlerinden daha sık gelişmektedir. Bugün için ataksinin menenjit nedeni ile gelişen vestibüler disfonksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir (73).

Hümmoral immün yetmezliği olan hastalar mikroorganizmalara karşı antikor cevabı oluşturamazlar; bu hastalarda özellikle kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına yatkınlık olur. İmmün yetmezlikli hastalar özellikle kapsüllü olan S. pneumoniae, H. influenzae tip b, Meningokok açısından risk altındadır. Bu hastalarda menenjit genellikle birkaç saat içinde ölüme yol açabilen fulminan seyirlidir (74).

Nötropenik hastalar Enterobacteriaceae türleri ve Pseudomonas aeruginosa tarafından oluşan menenjitler açısından belirgin risk altındadır. Nötropenik hastalardaki bakteriyel menenjitin klinik bulguları, düşük derecede ateş, letarji ve baş ağrısı gibi net olmayan bulgulardır. Meningeal iritasyon bulguları hastanın enflamatuvar cevabını oluşturma yeteneğine bağlıdır bu nedenle nötropenik hastalarda bu bulgular minimaldir (30).

Yenidoğan döneminde, menenjitin erken bulguları, spesifik olmayan, genel bulgular şeklindedir ve sepsisten ayırımını yapmak zordur. Klinik olarak sepsisten şüphelenildiğinde akılda tutulmalıdır. Bu nedenle menenjit tanısı, tanı hatasını ve uygun tedavinin başlanmasını geciktirmemek için agresif yaklaşımı ve yüksek şüpheyi gerektirir (Tablo 2 ).

**Tablo 2:** Neonatal Menenjitin Semptom ve Bulguları (30).

<b>Vücut ısısı değişikliği</b>	<b>Respiratuvar</b>	<b>Gastrointestinal</b>	<b>Santral sinir sistemi</b>	<b>Kardiyovasküler</b>	<b>Deri/Muköz membran</b>
Hipotermi	Takipne	Abdominal distansiyon	Konvulsiyon	Şok	Solukluk
Hipertermi	Retraksiyon	Kusma	Letarji	Taşikardi	Siyanoz
	Apne	İshal	Huzursuzluk	Bradikardi	Peteşi
	İç çekme	Emme Güçlüğü	Fontanelin kabarıklığı		Sarılık
		Gastrik rezidü			

Menenjit düşünölen yenidoğanlar erken ortaya çıkan (hayatın ilk yedi gününde olan) ve geç ortaya çıkan (doğumdan sonra sekiz günden altı haftaya kadar) (2). Bu iki grupta etiyolojik ajanlar, klinik ortaya çıkış ve vaka mortalite oranları farklıdır (Tablo 3).

**Tablo 3:** Erken ve Geç Ortaya Çıkan Menenjitlerin Klinik Özellikleri (30).

	<b>Erken</b>	<b>Geç</b>
<b>Başlangıç yaşı</b>	<7 gün	>8 gün
<b>Obsterik risk</b>	Sık	Çok sık değil
<b>Enfeksiyon kaynağı</b>	Maternal genital yol	Maternal genital yol, çevre
<b>Mortalite (%)</b>	15-70	10-20

Erken ortaya çıkan hastalıkta mortalite daha yüksektir. Daha büyük çocuklarda görölen ense sertliğı ve meningeal irritasyon bulguları olan Kerning ve Brudzenski fenomenleri görölmez. Yenidoğan döneminde sık görölen etkenlerden, listeria menenjitleri daha benign seyreder (75).

### 2.5.1 d TANI

Menenjit tanısı için BOS incelemesi gereklidir. LP için bölüm 2.3 ve BOS incelemesi için bölüm 2.4, 2.4.1, 2.4.2, 2.' ye bakınız.

Gram boyama ile bakteriyel menenjitli vakaların % 60-90'ında bakteri saptanır (30). Ancak Gram boyamada bakteri görölme ihtimali bakteri sayısına bağılıdır. BOS bakteri konsantrasyonu  $10^5$  CFU/ml'den fazla olduğunda vakaların çoğunda bakteri görölürken bakteri sayısı  $10^3$  CFU/ml'den düşük olduğunda %25 pozitiflik vardır (30). Bakteriyel menenjitli vakaların %80'inde kültürde üreme olur ve kültür sonucu için 48 saat beklenmesi gerekir (30). BOS örnekleri acilen kültür ortamına ekilmelidir aksi halde etyolojik mikroorganizmalar ölebilir (76).

BOS'ndaki bakteriyel antijenleri (hücre duvarı komponentleri ve kapsül polisakkaridlerini) kısa sürede saptayan bazı hızlı tanı testleri vardır. Bu testlerin avantajı BOS'ında canlı bakteri olmasa da bakteri antijenini saptamaları, BOS Gram boyası ve BOS kültürü negatif olan durumlarda ve iyi tedavi edilmemiş menenjitlerde pozitif sonuç verebilmeleridir (30).

Haemophilus influenzae tip b ve gram negatif enterik basiller birbirine benzeyebilir. Boya artıkları gram pozitif koklara benzetilebilir.

Tedavi edilmemiş bakteriyel menenjitli hastaların %70-90'ında BOS kültüründe üreme saptanır. Ancak daha önce oral antibiyotik kullanılmış olması BOS örneğinde üreme ihtimalini belirgin olarak azaltır. Özellikle meningokok menenjitinde tek doz antibiyotik bile üremeyi etkileyebilir. Ancak, BOS'ndaki hücre sayısı ve tipi, beyin omurilik sıvısı biyokimyası, BOS Gram yayması ve lateks aglütinasyon test sonuçları oral antibiyotik kullanımından etkilenmez. Öte yandan, im/iv yoldan antibiyotik kullanımı BOS kültürü yanı sıra diğer BOS bulgularını da etkileyebilir.

Bu nedenle, oral veya im/iv antibiyotik kullanımıyla kısmen tedavi edilmiş beyin omurilik sıvısı pleositozu belirlenen ve bakteriyel veya viral menenjit ayrımı kesin olarak yapılamayan hastalar özenle değerlendirilmelidir. Bu hastalarda, BOS kültüründe üreme olmasa bile, bakteriyel menenjit ihtimali nedeniyle 10 gün süreyle ampirik antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Bu gibi durumlarda lateks aglütinasyon, Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testleri gibi antijen belirleyen yöntemler tanıda yardımcı olabilir.

Beyin omurilik sıvısı incelemeleriyle bakteriyel menenjit ihtimalinden uzaklaşamamışsa, hastanın genel durumu viral menenjiti destekler biçimde ise ve daha önce antibiyotik verilmemiş ise, hasta hastanede gözlem altında tutularak 4-8 saat sonra LP tekrarı yapılabilir. İkinci LP'da lenfosit hakimiyetinin görülmesi viral menenjiti destekler.

Lateks aglütinasyon testi ile BOS'ndaki kapsül polisakkaritleri ve hücre duvarı komponentleri *Haemophilus influenzae* tip b, *Neisseriae meningitidis* serogrup a, b, c, y, w 135, *S. pneumoniae*, Grup B streptokok, *E. coli* saptanır. Hassasiyeti *H. influenzae* için % 78-100, *S. pneumoniae* için % 67-100, *N. meningitidis* için % 50-93' tür. Bu üç bakteri için lateks aglütinasyon testinin özgünlüğü %96-100'dür (30). Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile beyin omurilik sıvısındaki bakteri genleri çoğaltılır. *H. influenzae* tip b, *N. meningitidis*, *S. Pneumoniae* gibi çeşitli bakterilerin DNA'ları saptanır. Duyarlılığı % 89'dur. Beyin omurilik sıvısı gram boyası ve beyin omurilik sıvısı kültürü negatif olan durumlarda ve iyi tedavi edilmemiş menenjitlerde pozitif sonuç verebilmektedir. Kullanılan yöntemlere göre PCR birkaç saatten 2-5 güne kadar sonuç vermektedir (30).

BOS'nda laktat seviyelerinin yükseldiği bazı otörler tarafından gösterildi (23, 25, 27). BOS laktat konsantrasyonunun bakteriyel menenjitli vakaların %92'sinde 3,5

mmol/L'den fazla olduğu bildirilmiştir (30). Başka bir çalışma ise BOS laktat konsantrasyonun hücre sayısı ve BOS biyokimyası bakteriyel menenjitte destekleyen vakalarda pozitif olduğunu bu nedenle klinik yararının fazla olmadığını ve duyarlılığının düşük olduğunu göstermiştir (30).

Santral sinir sistemi grntleme yöntemlerinin (Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme), yenidoğan dşnemi dışında, komplikasyonsuz bakteriyel menenjitli her hastada uygulanması gerekmez. Bu yöntemler, subdural efüzyon veya ampiyem, beyin apsesi, kanama, infarkt, hidrosefali, Herpes Simplex virus ensefaliti ve tüberküloz menenjit (TBM) ayırıcı tanısında yardımcıdır. TBM'de hidrosefali, baziller tutulum ve lateral beklenen grntleme bulgularıdır (69).

Etyolojiyi saptamada kültüre dayanan ve kültürden bağımsız metodların birlikte kullanımı daha iyi bir sonuç verir (79,80). Bakteriyel menenjitte genellikle ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda beklenen hematolojik bulgular vardır. Lökositoz, periferik yaymada, nötrofil hakimiyeti ve sola kayma, nötrofillerde toksik granülasyon, sedimentasyon hızında artış ve CRP artışı beklenen bulgularıdır. Diğer yandan öncelikli antibiyotik kullanmış vakalar için, kültürden bağımsız bir tanı yöntemi olan PCR geliştirildi ki %90'ın üzerinde spesifite ve sensitiviteye sahiptir (77,78).

### **2.5.1 e TEDAVİ**

Bakteriyel menenjit tedavisinde kullanılacak antimikrobiyal ajanın laboratuvar ortamında yani invitro bakterisidal olması yeterli değildir. Menenjitin geliştiği ortam kapalı bir alan ve kan beyin bariyeri gibi etkili sınır kontrolü bulunan bir ortam olduğu için, ajanın bu alana bakterisidal konsantrasyonlarda ulaşılması gerekir (81).

Bakterisidal konsantrasyonun sağlanması antimikrobiyal ajanın  önemli özelliği rol oynar:

1. Kan beyin bariyerini geçişi,
2. Pürülan BOS içerisindeki antimikrobiyal etkinliği,
3. BOS içerisindeki metabolizması ve temizlenme hızı (82).

Lipitte znrlğ iyi olan maddelerin BOS'a geçişi daha iyidir. Yine iyonize olmayan moleküller BOS'tan daha iyi geçer.

Kan beyin bariyerinden geçişi belirleyen önemli faktörlerden moleköl büyüklüğüve protein bağlanma oranı gibi bir kısmı direkt olarak kullanılan antimikrobiyal ajana bağlıdır. Kan beyin bariyerinden geçişte plazma ve BOS arasındaki serbest moleküllerin konsantrasyon farkı rol oynadığı için plazmadaki serbest antimikrobiyal ajan konsantrasyonu önemlidir (81). Yüksek protein bağlanma özellikleri olan antibiyotiklerin BOS'na geçişleri protein bağlanma oranları düşük olan antibiotiklere göre daha düşüktür. Antibiyotiklerin BOS'na geçişinde en önemli faktör kan beyin bariyerinin durumu inflamasyonun varlığıdır. Şiddetli olmayan inflamasyon varlığında dahi kan beyin bariyerinin geçirgenliği belirgin şekilde artar.

BOS'nda antibiyotiklerin etkili olabilmesi için belirlenen en düşük inhibitör konsantrasyonun (MIC) en az 10-20 kat üzerinde olması gereklidir (81). Bu santral sinir sisteminde antibiyotik dozlarının yüksek kullanılmasının nedenlerinden biridir. Akut bakteriyel menenjitte etken sıklıkla tedavinin başlanacağı dönemde belirlenemez bu nedenle tedavinin ampirik olarak özellikle hastanın yaş grubuna ve bulunan bölgenin özelliklerine göre başlanması gereklidir.

**Haemophilus influenzae tip b;** H. influenzae tip b aşılarının rutin uygulanmadığı ülkelerde, iki ayın üzerindeki çocuklarda üç yaşlarına kadar en sık tespit edilen mikroorganizma H. influenzae'dır. Sefotaksim ve seftriakson bakteriyel menenjit tedavisinde ilk tercih antibiyotikler arasında yer almaktadır ve iki ajan arasında çok az farklılık vardır. Her iki ajanda klasik bakteriyel menenjit etkenlerine karşı oldukça etkilidir. BOS kültürlerinde hızlı eradikasyon sağlarlar ve yan etkileri az olan güvenilir ajanlardır. Sefotaksim 8 saatte bir kullanılırken seftirakson uzun yarı ömrü nedeni ile iki dozda kullanılır (83).

Haemophilus influenzae tip b menenjitinde bugün için kabul edilen tedavi süresi 7-10 gündür. Komplike olmayan erken tespit edilen vakalarda 7 günlük tedavi yeterlidir (82,84).

**N. meningitidis;** Neisseriae meningitidis izolatlarının çoğu penisilin ve ampisiline duyarlıdır. Penisilin G 250000 U/kg/gün 4 saatte bir veya ampisilin 300–400 mg /kg/gün 4 saatte bir şekilde önerilmektedir. Klasik olarak 7 günlük tedavi süresi yeterlidir (85,86). Son yıllarda dirençli N. meningitidis izolatları rapor edilmektedir. Ancak yine de izole edilen N. meningitidis penisiline dirençli ise MIC >0,1µg/ml tedavide üçüncü kuşak sefaloprinler tercih edilmelidir (81).

**S. Pneumoniae;** Penisilin G, ampisilin ve 3. kuşak sefalosporinler tercih edilen antimikrobiyal ajanlardır. Tedavi süresi 10–14 gündür. Özellikle 6–24 ay arasındaki çocuklarda menenjitin en sık nedeni olarak dikkati çekmektedir. Ayrıca H. influenzae tip b aşısının rutin olarak kullanıldığı ülkelerde S. pneumoniae en sık menenjit etkeni olarak tespit edilmektedir.

### **Ampirik Tedavi**

**Yenidoğan dönemi;** muhtemel etkenler; Grup B streptokok, E. coli, K.pneumoniae, L. monocytogenes, S. faecalis, P. aeruginosa'ya yönelik olmalıdır, bir diğer ifade şekli ile tedavi hem Gram pozitif, hem de Gram negatif spektrumlu olmalıdır. Son yıllarda, penisilin yerine ampisilin ve aminoglikozit toksisitesi nedeni ile de aminoglikozit yerine 3. kuşak sefalosporin kombinasyonu daha sık tercih edilir hale gelmiştir (87).

Gebelik yaşı 29 haftadan küçük 0 – 28 gün arası prematüre bebeklerde;

Ampisilin (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde 2 kere +  
Sefotaksim (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde 2 kere

Gebelik yaşı 29 haftadan küçük 29 günden büyük miad bebeklerde;

Ampisilin (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde 3 kere +  
Sefotaksim (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde 3 kere

Gebelik yaşı 30 – 36 hafta arasında 0-14 günlük bebeklerde;

Ampisilin (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde 2 kere +  
Sefotaksim (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde 2 kere

Gebelik yaşı 30 – 36 hafta arasında 14 günden büyük bebeklerde;

Ampisilin (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde 3 kere +  
Sefotaksim (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde 3 kere

Gebelik yaşı 36 haftanın üzerinde 0-7 günlük bebeklerde;

Ampisilin (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde 2 kere +  
Sefotaksim (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde 3 kere

Gebelik yaşı 36 haftanın üzerinde 7 günden büyük bebek

Ampisilin (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde 3 kere+ Sefotaksim (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde 3 kere

**3 ay arası;** Grup B streptokok, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, H, İnfluenzae tip b, S. pneumoniae muhtemel etkenlerdir. Penisilin G ve 3. kuşak sefalosporinler tercih edilen tedavi yaklaşımıdır.

Tedavi önerisi: Ampisilin 200 mg/kg/gün, şeklinde günlük toplam dozu ve 4 eşit bölünmüş dozda,+Sefotaksim 200 mg/kg/gün, şeklinde günlük toplam dozu ve günde 4 eşit bölünmüş dozda veya seftriakson 100 mg/kg/gün şeklinde günlük toplam dozu ve günde 2 eşit bölünmüş dozda olmalıdır.

**Üç ay ve üzeri,** muhtemel etkenler; H. influenzae type b, S. pneumoniae, N. meningitidis'tir. Sefotaksim 200 mg/kg/gün, şeklinde günlük toplam dozu 4 eşit bölünüş dozda veya seftriakson 100 mg/kg/gün şeklinde günlük toplam dozu ve günde 2 eşit bölünmüş dozdur.

Pnömonok ve direnci varlığında ise Sefotaksim 300 mg/kg/gün, şeklinde günlük toplam dozu ve günde 4 eşit bölünmüş dozda veya seftriakson 100 mg/kg/gün şeklinde günlük toplam dozu ve günde 2 eşit bölünmüş dozdur. İlâveten vankomisin 60 mg/kg/gün şeklinde günlük toplam dozu ve günde 4 eşit bölünmüş dozdur.

Bakteriyel menenjit sırasında çoğalan ve bakterisidal tedavi sırasında lizise uğrayan bakterilerden BOS içine salınan hücre duvarı yapılarının sitokinler ve kemoatraktanların inflamasyonu şiddetlendirdiği bilinmektedir (88). Günümüzde bakterinin antibiyotiklerle eradike edilmesi yanında konağın savunma mekanizmalarının neden olduğu zararlı etkilerin de azaltılması veya önlenmesi önem kazanmıştır. Kortikosteroidler bakteriyel menenjit tedavisinde inflamasyonu modüle edici ve azaltıcı etkileri nedeni ile tedavide yer almaktadır. Hayvan deneylerinde deksametazon tedavisinin meningeal inflamasyonu, serebral ödemi, intrakranial basıncı ve beyin hasarını önlediği gösterilmiştir (89). Deksametazon fosfolipaz aktivitesini inhibe ederek PAF ve araşidonik asit metabolitleri oluşumunu azaltır. Bakteriyel menenjitli çocuklarda yapılan çalışmalar deksametazonun meningeal inflamasyonu azaltarak klinik bulguları düzelttiğini, işitme kaybı, nörolojik sekel ve ölümleri azalttığını göstermiştir (89,90). Bu çalışmaların büyük bir kısmında vakaların çoğunluğunu H. İnfluenzae tip b



menenjitli hastalar oluşturmaktadır. Pnömonokok menenjitli hastalarda deksametazon kullanımı ile ilgili az sayıdaki çalışmada da deksametazonun faydalı etkilerini göstermiştir. Çocuklarda bakteriyel menenjit tedavisinin ilk 4 gününde 0.15 mg/kg/doz intravenöz deksametazonun 6 saatte bir uygulanması kabul görmüştür. İki gün süre ile 12 saatte bir 0,4 mg/kg/doz intravenöz deksametazon kullanımının işitme kaybı ve nörolojik sekeller açısından etkinliğinin dört günlük deksametazon uygulamasından farklı olmadığı gösterilmiştir. Günümüzde 6 hafta veya 2 aylıktan büyük bakteriyel menenjitli çocuklara IV antibiyotik uygulanmadan önce deksametazon verilmesi önerilmektedir (89,91). Bakteriyel menenjite neden olan tüm organizmalar göz önüne alındığında deksametazonun nörolojik defisitleri azalttığı görülmekle birlikte en önemli etkisinin şiddetli işitme kaybını azaltmak olduğu gösterilmiştir.

Kafa içi basıncının artışının tedavisi, intrakraniyal hipertansiyon yapan diğer durumlarda olduğu gibi serebral basıncın uygun değerlerde tutulmasını sağlamalıdır. Yenidoğan dönemi menenjiti, immün yetmezlikli hastalardaki menenjit, penisilin dirençli pnömokok veya gram negatif enterik basil menenjiti, rekürren menenjit ve tedaviye yanıt alınamayan durumlarda 24-36. saatlerde kontrol LP yapılması gerekir. Uygun tedavi ile beyin BOS 24-48 saat içinde steril hale gelir. Kültür sonucu alınacaksa LP tekrarı için 48. saate kadar beklenilir. Uzamış veya sekonder ateş varlığında LP kontrolü düşünülebilir. Yenidoğanda beyin BOS sterilizasyonu gecikirse, tedaviye klinik cevapsızlık veya erken hidrosefali gelişimi varsa ventrikülit ve apse araştırılmalıdır (69).

### **2.5.1 f KOMPLİKASYONLAR**

Uzamış veya persistan ateş, subdural efüzyon, ilaç reaksiyonu flebit gibi nedenlere bağlı olabilir. Uygunsuz ADH salınımı %30-50 hastada görülür. Serum Na ve osmolalite düşüklüğü, idrar Na ve osmolalite yüksekliği ile seyredir. Uygunsuz ADH salınımı beyin ödemi artırabilir. Subdural efüzyon %20-30 hastada görülür, ancak çoğunluğu semptom vermez, BT ya da MRI ile belirlenir. Klinik bulgu vermeyen, görüntüleme yöntemleri ile belirlenen hafif efüzyonların klinik önemi yoktur ve tedavi gerekmez. Subdural efüzyon büyük oranda süt çocuklarında görülür. En çok H. influenzae tip b, daha az sıklıkla pnömokok ve seyrek olarak meningokok menenjitlerinde gelişir (69). Subdural efüzyonların yaklaşık %1'inde subdural ampiyem

gelişir. Subdural efüzyon ve ampiyem ayrımı genellikle BT veya MRI ile yapılır. Ampiyem drenaj ve uzun süreli antibiyotik tedavisi gerektirir (69).

En sık karşılaşılan nörolojik sekel, hastaların %3-5'inde görülen sensörinöral işitme kaybıdır. Pnömonokok menenjitinde %30, H. influenzae tip b ve meningokok menenjitlerinde %5-10 işitme kaybı gelişir. Tedavi bitiminde bütün hastalar işitme yönünden değerlendirilmelidir.

### **2.5.1 g KORUNMA**

Menenjitten korunma, meningokok veya H. influenzae tip b (Hib) menenjitli hastalarla yakın teması olan hassas kişilerin kemoprofilaksisi ve aktif bağışıklamadan oluşur.

### **2.5.1 h AŞILAMA**

H. influenzae tip b'ye karşı aktif bağışıklama başarılı sonuçlar sağlamıştır. Hib nedenli menenjitlerde %95'ten çok azalma görülmüştür(92). Konjuge pnömokok aşısı invazif pnömokok vakalarının %80'den çoğunda sorumlu olan suşlara karşı oldukça etkindir. Klinik çalışmalar, konjuge aşı uygulanmış çocuklarda invaziv hastalık sıklığında büyük azalma olduğunu göstermektedir. Konjuge pnömokok aşısı nazofarengeal kolonizasyonu da azaltmaktadır (69). Meningokokal polisakkarid serogrup C aşısı, Neisseria menenjitine karşı 2 yaş üstünde immün cevap oluşturur, 2 yaş altında immün cevap oluşturmaz. Oysa meningokokal serogrup C konjuge aşısının, gözlem çalışmalarında bütün yaş gruplarında klinik olarak etkin olduğuna dair güçlü deliller mevcuttur (93).

### **2.5.1 i ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİSİ**

Kemoprofilaksi, meningokok veya Hib menenjitli bir hastayla yakın (ev içi, kreşveya günde 4-6 saati aşan) teması olanlara kullanılır.

Meningokok profilaksisi:

Rifampisin 20 mg/kg/gün (yenidoğanda 10 mg/kg/gün), max 600 mg/gün, günlük doz ikiye bölünerek oral yoldan 2 gün süreyle verilir. Seftriakson (125 mg kas içine tek doz) ve Siprofloksasin 18 yaşından büyükler için (500 mg oral tek doz) kullanımı diğer onaylanmış seçeneklerdir.

Hib profilaksisi:

Rifampisin 20 mg/kg/gün (yenidoğanda 10 mg/kg/gün), max 600 mg/gün tek dozda oral yoldan 4 gün süreyle verilir. Rifampisin gebelerde kullanılmaz, yerine 125 mg kas içine tek doz seftriakson verilebilir.

## **2.5.2. VİRAL MENENJİTLER**

Aseptik menenjit, birçok nedenle gelişebilen BOS enflamasyonu ile seyreden bir meninks hastalığıdır. Aseptik menenjitte, BOS'ta, genellikle, lenfositik nitelikte bir pleositoz ve protein artışı vardır, ancak rutin inceleme, boyama ve kültürlerle bir etken saptanamaz (94,95).

Bazı patojenler daha çok aseptik menenjit, bazıları daha çok ensefalite neden olurken, bazı etkenler de santral sinir sistemini oluşturan yapıların tutulumlarının daha az ayırt edilebildiği meningoensefalit ya da ensefalomiyelite yol açar. Bu örtüşme nedeniyle, aseptik menenjit ön tanısıyla değerlendirilen bir hastada parankimal tutulum ve etkenlerinin söz konusu olabileceği akılda tutulmalıdır. Aseptik menenjitin etiyolojik nedenleri yaş gruplarına, bağışıklık durumuna, mevsime ve coğrafik bölgeye göre değişiklik gösterir. Bu hastalıkların en sık nedeni virüslardır (96). Her yaşta görülmesine rağmen, en sık yaz ve sonbahar aylarında çocuklarda görülür. Enterovirüs'ler etkeni saptanabilen vakaların %80-85'inden sorumludur. Kabakulak virüsünde aseptik menenjitin sık nedenleri arasındadır. Daha az sıklıkta, Lenfositik Koriomenenjit virüsü, Herpes simplex, Herpes zoster, Epstein-Barr, Lenfogramuloma venereum ve HIV aseptik menenjite neden olan diğer virüslerdir. (97).

### **2.5.2.1. ETYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ**

Virüsler aseptik menenjitin önde gelen nedenidir. Ancak, rutin yöntemlerle belirlenemeyen bazı bakteriler, mikoplazmalar, otoimmün veya kötü huylu hastalıklar ve ilaç reaksiyonları da aseptik menenjite yol açar. Ayrıntılı araştırmalar, aseptik menenjitli hastalarda %70'e ulaşan oranda viral bir etken göstermektedir (2). Ayrıntılı inceleme yapılmadığında ise aseptik menenjit vakalarının yalnızca %10'unda bir etken belirlenebilir (97).

#### **2.5.2.1 a ENTEROVİRÜS'LER**

Enterovirüsler (EV) , Picarnoviridae ailesine ait küçük zarfsız tek zincirli RNA virusleridir,İnternational Komite on Taksonomi of Viruses tarafından 68 serotipe ayrılmıştır (98). En sık aseptik menenjit yapanlar, Coxsackie ve Echo grubu virüslerdir. En önemli enteroviruslar arasında poliovirus, koksakiviruslar, echo viruslar ve hepatit A virusu yer alır. Enteroviruslar esas olarak sindirim kanalını enfekte ederler (99).

EV dünya genelinde dağılım gösterir. EV enfeksiyonu, ılıman iklim kuşağında yaz ve sonbahar döneminde, tropik ve subtropik bölgelerde yıl boyu görülür. EV, atık su, kanalizasyon ve karasineklerden izole edilmiştir. İnsanların özensiz davranışı, özellikle sıcak hava ve iklim şartlarında EV fekal-oral yayılımını artırır.

### **2.5.2.1 b POLİOVİRÜSLER**

Çocuk felcine neden olan virustur. Poliomyelit aşısı uygulamaya girmeden önce en sık aseptik menenjit nedeniydi. Poliovirus dışkı – ağız yolu ile bulaşır. Orofarinks ve barsak kanalında replikasyona uğrar. İnsan tek doğal konaktır. Patogenezinde orofarinks ve ince barsakta özellikle lenfoid dokuda replike olduktan sonra virus kan yolu ile merkezi sinir sistemine yayılır. Sinir aksonları boyunca retrograd yayılım da gösterebilir. Merkezi sinir sisteminde tercihan omuriliğin ön boynuzundaki motor nöronları içinde replikasyona uğrar. Paralit olmayan poliomyelit, ateş baş ağrısı ve ense sertliğinin görüldüğü aseptik bir menenjit şeklindedir. Bu da genellikle kendiliğinden geçer. Laboratuvar tanısında ya virusun çoğaltılması ya da antikor titresinde bir artış görülmesi ile konulabilir. Antiviral tedavisi yoktur. Tedavisi semptomatiktir. Aşı ile korunulur.

### **2.5.2.1 c KOKSAKİ VİRUSLAR**

Koksaki A ve B olarak ikiye ayrılırlar. Koksaki A'nın 24, Koksaki B'nin 6 serotip tanımlanmıştır. Her iki türde aseptik menenjite neden olur. Koksakiviruslar esas olarak dışkı ağız yoluyla bulaşırsa da, damlacık yoluyla, solunumla alınması da bir rol oynar (100). Orofarinks ve barsak kanalında replikasyona uğrarlar. İnsan tek doğal konaktır. Koksakivirus enfeksiyonları esas olarak yaz ve sonbaharda olmak üzere bütün dünyada görülür. Hem A, hem B grubu viruslar felce neden olmak üzere meninksler ve motor nöronları etkileyebilir. Orofarinks ve sindirim kanalındaki ilk replikasyon yerlerinden kana karışarak yayılırlar (99).

### **2.5.2.1 d ECHOVİRUSLAR**

Otuzdan fazla serotip tanımlanmıştır. Fekal oral yoluyla bulaşır ve bütün dünyada görülür. Patogenezleri diğer enterovirüslerinkine benzer. Koksaki virusların yanı sıra echoviruslar da aseptik menenjitlerin önde gelen nedenlerinden bir tanesidir. Tanı virusün hücre kültüründen çoğaltılması ile konur. Çok fazla sayıda serotipinin bulunması ve ortak virus antijenlerinin olmaması nedeni ile serolojik testler pek az değer taşır. Antiviral tedavi veya aşısı yoktur (99).

#### **2.5.2.1 e KABAKULAK VİRUSU**

Kabakulak, asısız bir toplumda, aseptik menenjitin önde gelen nedenlerindedir (101). Kabakulak parotitisli hastaların yarısından çoğunda BOS pleositozu gelişir, ancak menenjit belirti ve bulguları yalnızca %10-%30'unda görülür (101). Kabakulak menenjitiyle en çok 5-9 yaşlarındaki çocuklarda karşılaşılır (1). Toplum çapında aşı uygulanan ülkelerde kabakulak menenjiti çok azalmıştır (79).

#### **2.5.2.1 f ARBOVİRÜSLER**

Arbovirüsler, artropod aracılıyla aktarılır. Arbovirüs enfeksiyonunda en sık karşılaşılan nörolojik tutulum ensefalittir. Ancak, bazı arbovirüsler meningoensefalit veya aseptik menenjite de neden olabilir. Arbovirüsler büyük epidemiler dışında oldukça az sayıda aseptik menenjitin nedenidir (102).

#### **2.5.2.1 g HERPESVİRÜSLER**

Herpes Simplex virüsleri (HSV) tüm aseptik menenjit akalarının %0,5-3'ünü oluşturur. HSV tip 2 genellikle menenjite neden olurken, HSV tip 1 virüsü ensefalite neden olur (80). Varisella Zoster virüs (VZV) ensefalit yaparken, Human Herpes virüs (HHV) 6 enfeksiyonunda (roseola infantum) menenjit ve ensefalit yapabilir. Sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein Barr virüs (EBV) mononükleoz sendromu sırasında menenjite neden olabilir (99).

#### **2.5.2.1 h LENFOSİTİK KORYOMENENJİT VİRÜSÜ**

Lenfositer koryomenenjit virusu (LCV), arenavirus ailesinin bir üyesidir. LCV insanlara hamster, fare, sıçan gibi kemirgenler veya atıklarıyla temas sonucu bulaşır (96). Bu virus aseptik menenjitin ender bir nedeni olup, echovirusu, koksaki virusu veya kabakulak virusu gibi sık rastlanan viral nedenlerden klinik olarak ayırt edilemez (103). Tanı beyin omurilik sıvısında virusun gösterilmesi veya antikor titresindeki artışın gösterilmesi ile konur (103).

#### **2.5.2.2 PATOGENEZ VE PATOFİZYOLOJİ**

Bütün mukozalar virüslerle kolonize olabilir. Ancak konakta bir çok defans mekanizmaları vardır. Örneğin, solunum sisteminde, ince bir mukus tabakası ve yabancı parçacıkları uzaklaştırmaya çalışan bir mukosilyer hareket vardır. Ayrıca alveolar makrofajlar mevcuttur (104).

Midenin asit ortamı çoğu virüsü etkisiz kılar. EV, adenovirüs, reovirüs, parvovirüs gibi zarfsız, aside dirençli virüsler gastrointestinal sistemde çoğalabilir (105).

Mide bağırsak ve solunum sistemlerinde ki mukozada bulunan salgısal- IgA virüsü nötralize ederek tutunmayı engeller. Konağa giren virüsler , giriş yerinde belli bölgelerde çoğalırlar. Bu ilk noktadaki çoğalımdan sonra viremi oluşur ve virüs karaciğer, dalak, kas gibi damarca zengin dokular başta olmak üzere vücuda yayılır. Virüsler, konak savunmasından kendilerini koruyabilirler. Örneğin, kızamık, herpes ailesi ve kabakulak virüsleri lökositlerde çoğalır. Böylece dolaşımdaki antikorlarla nötralizasyon ve RES fagositozundan korunur (105).

Virüsler, viremi sırasında kan-beyin bariyerini aşarak MSS'ye ulaşır. Viral menenjitte de virus geçişi, kan beyin bariyerinin bozukluğu sonucu artış gösterir. Hematojen yayılım sonrası merkezi sinir sistemi infekte olur. Bununla birlikte, uygun şartlarda virus hematojen yolla, olfaktor sinir yoluyla ya da periferik sinirler yoluyla kan beyin bariyerini geçerek menenjite neden olabilir (106).

### **2.5.2.3 KLİNİK BULGULAR**

Viral menenjitte farklı klinik bulgular görülebilir. Bu bulgular akut ya da sinsi olabilir. Yaşa bağlı farklılık gösterir. Ateş, ani başlayan şiddetli baş ağrısı, menenjizm ve santral sinir sistemi disfonksiyonu yansıtan bulgular ön plandadır. Menenjizm, baş ağrısı, bulantı, kusma, fotofobi ve ense sertliğinin görüldüğü tipik klinik bulguları içermektedir.

Baş ağrısı en sık rastlanan şikayettir. Ateş yükselmiştir. Kusma başlangıçta vardır veya bir iki gün sonra ortaya çıkar. İshal veya kabızlık görülebilir (107). Küçük çocuklarda fontanel kabarıklığı görülebilir. Hastaların yarısından çoğunda, ense sertliği, Kernig ve Brudzinski gibi meningeal irritasyon bulguları vardır (23). Mental durum bozulabilir, ama fokal nörolojik bulgu beklenmez. Çocuklarda febril konvülziyon görülebilir. Bir araştırmada, enteroviral (EV) menenjitli 102 hastanın 9'unda uygunsuz ADH sendromu saptanmıştır (108). Enterovirüslerin neden olduğu menenjitler yenidoğan dönemi hariç genelde iyi seyirlidir. Ekzantem, el-ayak-ağız hastalığı, herpanjina, plörodini, miyokardit, perikardit veya konjonktivit ile seyreden

epidemik bir hastalık varlığı EV menenjit açısından ipucu oluşturabilir. Cocksackie virus enfeksiyonunda göğüs ağrısı (plörodini) olabilir. Özellikle Echovirus tip 4, 6, 9 ve 16, coxsackie tip A-9 ve A-16 enfeksiyonlarında döküntü görülebilir (107).

HSV tip 2 menenjitinde genellikle ense sertliği, baş ağrısı ve ateş görülür. Hastaların yaklaşık %30'unda nörolojik sorunlar gelişebilir. Üriner retansiyon, dizesteziler, pareteziler, nöralji, motor zayıflık, paraparezi, işitme bozukluğu ve konsantrasyon bozuklukları şeklinde olabilen bu sorunlar genelde aylar içinde gerileyerek düzelir (100). Yenidoğan dönemi sonrasında, HSV nedenli ensefalit ile menenjiti ayırt etmek önemlidir. Çünkü, HSV tip 1 ensefaliti, tedavisiz kaldığında genellikle ölümlerle sonlanırken, HSV tip 2 menenjiti kendiliğinden iyileşen bir hastalık olarak seyreder (97).

Menenjitli hastalarda farenjit, lenfadenopati ve splenomegali varlığı EBV, yaygın vezikülopüstüler döküntü varlığı, VZV menenjiti düşünülmelidir. Kabakulak menenjitinde de birkaç gün önce kabakulak enfeksiyonu öyküsü görülebilir (110).

HIV ile enfekte hastalarda aseptik menenjit, genellikle, HIV'in yol açtığı enfeksiyöz mononükleoza benzeyen akut bir enfeksiyon tablosu eşliğinde görülür (111). Bazı hastalarda ise sıklıkla tekrarlayıcı, kronik ve genellikle V, VII ve VIII. kraniyal sinirlerin tutulduğu menenjitler görülebilir. Hastalık ilerleyici olmaktan çok tekrarlayıcı ve kendiliğinden iyileşen bir seyir gösterir.

Yenidoğanda menenjit bulguları bir çok durumla karışabilir. Ve klinik sepsisle içi içe olabilir. Bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ayırmak zordur. Yenidoğan dönemindeki enteroviral enfeksiyonlar hayatın 9-11. gününde ortaya çıkarlar. Aseptik menenjitin yanı sıra hepatik, kardiyovasküler tutulumda olabilir (112).

#### **2.5.2.4 LABARATUVAR BULGULARI**

BOS'taki hücre sayısı milimetreküpde birkaç ile birkaç 1000 arasında olup genelde 100-1000 /mm<sup>3</sup>'tür. Enfeksiyonun erken dönemlerinde nötrofiller hakimdir. 6-48 saat içinde lenfosit hakimiyeti gelişir. Polimorfonükleer hücre hakimiyetinin olduğu pek çok viral menenjitli hasta tarif edilmiştir. BOS glukozundaki azalma ve BOS proteinindeki artma hafiftir (113,114).

EV menenjitinin spesifik tanısı, BOS'tan EV izolasyonuna bağlıdır. Kabakulak menenjitli hastalarda BOS'ta pleositoz vardır. Hücre sayısı 500/mm<sup>3</sup>'ten azdır ve %80'i lenfositir (95). BOS glukoz düzeyi %25 hastada düşüktür. HSV tip 2 menenjitli hastalarda hücre sayısının 500/mm<sup>3</sup>'düşük olduğu bir pleositoz vardır. Ve BOS glukoz düzeyi normaldir (95).

HIV'e bağlı akut retroviral hastalığa bağlı menenjitli hastalarda BOS hücre sayısı genelde 200/mm<sup>3</sup>'ün altındadır. Protein düzeyi hafif artmış, BOS glukoz düzeyi hafifçe azalmış olabilir (95).

BOS laktat dehidrogenazı (LDH) normal veya hafif artmıştır. BOS laktat düzeyi <3 mmol/L ise genelde viral menenjit düşünülür (115). Virüsler doku ve hücre kültürlerinde üretilerek tanı konabilir. Virus DNA ve RNA'sı PCR yöntemiyle gösterilerek %90-100 arasında sensitivite ve spesifiteyle tanı konabilir. Akut ve iyileşme döneminde serolojik testlerle serum örneklerinde antikor titresinde dört katlık artış tanı için anlamlıdır (116,117).

#### **2.5.2.5 AYIRICI TANI**

Spiroketler, mantarlar, mikobakteriler, brucella ve mycoplasma pneumoniae bağlı aseptik menenjit vakaları bildirilmiştir. Kısmen tedavi edilmiş bakteriyel menenjitlerde aseptik menenjitleri andırabilir. Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid Artrit, Sjögren sendromu, Kawasaki hastalığı, intravenöz immün- modülatör ilaçlar, intravenöz immün globülin de aseptik menenjite neden olabilir.

#### **2.5.2.6 TEDAVİ**

Tedavi semptomatiktir. Beyin ödemi ve uygunsuz ADH sendromu açısından dikkatli olmak gerekir. Serum elektrolitleri dikkatli takip edilmelidir. Hastalık genellikle 7-10 gün içinde iyileşir. EV menenjitinde plekonaril başarılı bulunmuştur. HSV menenjitinde asiklovir 60 mg/kg/gün 4 dozda başlanır. 10-14 gün kullanılır. Konvulziyon açısından serum kalsiyum ve magnezyum seviyelerinin takibi önemlidir.

#### **2.5.2.7 KORUNMA**

Polio, kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve su çiçeği için etkin aşıların yaygın kullanımından sonra ve kuduza karşı evcil hayvan aşılamasından sonra aseptik menenjitler azalmıştır (69).

#### **2.5.3 TÜBERKÜLOZ MENENJİT**

Tüberküloz basilleri Mycobacteriaceae'ların Actinomycetales sınıfındandır. Mikobakteriler hareketsiz, pleomorfik, sporsuz, 1-5 mm uzunluğunda, aerob, aside dirençli mikroorganizmalardır. Özel besiyerlerinde basiller 21 günde ürerler ( 85).

#### **2.5.3 a EPİDEMİYOLOJİ**



Türkiye'de son yıllarda tuberküloz insidansında azalma olmasına rağmen SSS menenjitinde ciddi bir azalma görülmemiştir. Ve etkili tedavi rejimlerine rağmen fatalite hızı hala yüksek oranlardadır.

Tuberküloz enfeksiyonu kişiler arasında en sık damlacık enfeksiyonu yolu ile bulaşır. Genelde basilin ilk yerleştiği yer akciğerlerdir. Basil lenf yolları ve kan dolaşımı ile akciğer dokusundan bütün vücuda yayılabilir. Bu kapsamda merkezi sinir sisteminin herhangi bir yerine yerleşebilir.

### **2.5.3 b PATOGENEZ**

Vücudun başka bir bölgesindeki primer enfeksiyon ya da geç reaktivasyon tuberkulozundan kaynaklanan basillemi ile tuberküloz odaklarının (tuberkülom) beyin, meninks ve buna komşu yapılara ve kemiklere yerleşmesi temel mekanizmadır. Bu sırada milier tuberküloz gelişebilir. Milier tuberkülozlu çocukların %20-50'sinde, konjenital tuberkülozlu çocukların % 20'sinde tuberküloz menenjit vardır. Çocuklarda tuberkülomlar en fazla infratentoriyel bölgede ve özellikle serebellum yakınında beyin kaidesinde görülür (85). Beyindeki metastatik kazeöz lezyonun genişleyerek meninkse açılmasıyla subaraknoid aralık enfekte olur ve tuberküloz menenjit gelişir. Tuberküloz menenjiti genellikle meningoensefalit şeklindedir.

En çok beyin sapı etrafındaki meninksler tutulur.

Hemisferlerdeki vasküler değişikliklere bağlı olarak hemipareziler oluşabilir. Menenjit bulgularının yanı sıra 3., 6.,7. kranial sinirlerinin tutulumuna bağlı olarak spesifik bulgular ortaya çıkabilir. İnflamasyonun bazal sistemlere doğru uzanması sonucu komünikan hidrosefali meydana gelebilir. Uygunsuz ADH üretimine bağlı olarak elektrolit düzensizlikleri oluşabilir.

### **2.5.3 c KLİNİK BULGULAR**

Tbc menenjitin başlangıcı sinsidir. İlk dönemde, 2-3 hafta halsizlik, bitkinlik, ateş, baş ağrısı, kişilik değişiklikleri ile seyreder. Bu ilk dönemde nörolojik bulgu yoktur (45). Daha sonra ikinci dönemde meningeal irritasyon bulguları, geçmeyen baş ağrısı, kusma, konfüzyon, kranial sinir tutulumları olur. Üçüncü dönemde konfüzyon, stupor, komaya kadar değişen bilinç değişiklikleri ortaya çıkar. Hemipleji veya parapleji, deserebre rijidite, düzensiz solunum, vital bulgularda düzensizlik gibi ciddi belirtilerin görüldüğü dönemdir ve ölümle sonuçlanabilir (96).

### 2.5.3 d TANI

Tanıda aile hikayesi ve tuberkülozlu kişilerle temas mutlaka sorgulanmalıdır. Tüberkülin cilt testi (TCT), kişinin tuberküloz basili ile enfekte olduğunu gösteren önemli bir tanı yöntemidir ve %50 vakada pozitifdir. Bu testin pozitifliği o kişide hücresel bağışıklığın olduğunu da gösterir. İki tip tüberkülin vardır. En yaygın PPD preparatı kullanılır. PPD testinin pozitif olması sınıflandırılmamış mikobakterilerle oluşan enfeksiyonları da gösterir (118).

Tüberkülin testinin uygulanmasında en güvenilir yöntem Mantoux testidir. Bu test intradermal olarak 0.1 ml TCT (5 TU) ön kolun iç yüzeyine uygulanması ile yapılır. Enjeksiyon tek kullanımlık tüberkülin enjektörü ile yapılmalıdır ve iğnenin açıklığı üste bakacak şekilde deri içine girilmelidir. Uygulama sonrasında deride yuvarlak, keskin sınırlı, soluk 6-10 mm çapında mercimek büyüklüğünde kabarıklık oluşmalıdır. Bu, testin doğru yapıldığını gösterir. Değerlendirme 48. ve 72. saatlerde yapılır. Çapı 15 mm ya da daha fazla olan bir endürasyon tuberküloz enfeksiyonunu gösterir. 5-15 mm olan endürasyon şüpheli reaksiyondur, 0-4 mm arası endürasyon negatif reaksiyonu gösterir. Bu sonuç tüberkülin duyarlılığının olmadığını veya düşük derecede duyarlılık olduğunu yansıtır. Bu durumda kişinin tuberkülozlu bir kişi ile teması yoksa veya tuberkülozu düşündüren klinik deliller yoksa testi tekrarlamaya da gerek yoktur. Ayrıca kızamık, çiçek aşısı ve immünosüpresif tedavi sırasında tüberkülin reaksiyonu negatifleşir. Canlı kızamık aşısı, kızamık hastalığında olduğu gibi iki üç hafta süren geçici bir anerji yapar. Su çiçeği daha kısa süreli anerji yapar. Diğer viral aşılar da lokal dermal reaksiyonu baskılayabilir. Altı aylıktan küçük süt çocuklarında, özellikle 3 aylıktan küçüklerde çocuk, tuberküloz basili ile enfekte olsa bile pozitif deri testi için yeterli lokal iltihabi cevap oluşmayabilir (119). Tablo 4'te ülkemiz için geliştirilen tüberkülin test değerlendirme kriterleri verilmiştir (120).

**Tablo 4:** Ülkemizde Tüberkülin Cilt Testi Değerlendirme Kriterleri (120).

<b>BCG'lilerde</b>	
0-5 mm*	Negatif kabul edilir.
6-14 mm*	BCG'ye ya da Tüberküloz dışı menajitlere bağlı olabilir.
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
<b>BCG'sizlerde</b>	
0-5 mm*	Negatif kabul edilir.
6-9 mm*	Tüberküloz dışı menajitlere bağlı olabilir
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde** 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.	

Erişkin kişilerde bağışıklık yanıtın sönmesi söz konusu olabileceğinden TCT yanıtı BCG'lilerde 1-14, BCG'sizlerde 1-9 mm arasında olan kişilere 1-4 hafta içinde test tekrarlanır; çıkan değer tabloya göre değerlendirilir.

**Bağışıklığı Baskılanmış Kişiler:** HIV pozitifliği, AIDS, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid almış [2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir (120)] ve bağışıklığı baskılayan tedavi verilen diğer durumlar, retikuloendotelial sistem malignitesi olanlardır.

Son yıllarda M.tuberculosis'e spesifik antijenlere cevap olarak T hücreleri tarafından yapılan IFN-gamma salınımını ölçmek üzere geliştirilmiştir. Bu testlerde tüberküloz antijenleri ile duyarlı hale getirilmiş kişilerin T-hücrelerinin, mikobakteriyel antijenlerle karşılaştıklarında IFN-gamma üretmesi temeline dayanmaktadır (121).

Son 10 yılda yapılan araştırmalarla 4 ticari IFN-gamma araştırmasına dayanan test geliştirilmiştir (122).

1. QuantiFERON-TB assay (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia),
2. T SPOT-TB assay (Oxford Immunotec, Oxford, UK)
3. QuantiFERON-TB Gold (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia)
4. QuantiFERON-TB Gold (In-Tube metod)

Bu testlerde, ELISA ve enzime-bağlı immüno-spot assay (ELISPOT) yöntemleri kullanılmaktadır.

Bu testlerde BCG ile aşıllılarda tüberkülin deri testinde görülen çapraz reaksiyon görülmez. Negatif sonuçlar tek başına tüberkülozu dışlamak için yeterli değildir.

Pozitif sonuçlar latent, aktif tüberküloz ayırımını yapamaz. günümüzde bu testlerin birçok uygulama alanı vardır.

Bunlar (123);

1. Aktif tüberkülozun tanısı,
2. Aktif tüberkülozun tahmini,
- 3.M. tuberculosis enfeksiyonu ile önceden yapılmış BCG aşısı arasındaki ayırımın yapılması,
4. Latent tüberküloz enfeksiyonu olanlarda aktivasyonun tahmin edilmesi,
5. Tedaviye cevabın takibi.

Çocuklarda PCR'ın kullanılması sınırlıdır ve tüberkülozun klinik tanısı ile karşılaştırıldığında PCR'ın spesifitesi %25 ile %83 arasında ve hassasiyeti %80 ile %100 arasında değişir (124). Tüberküloz menenjit (TBM) tanısının kesin olarak konmasında LP sonucu alınan BOS'un incelenerek biyokimyasal değişikliklerin değerlendirilmesi, aside dirençli boyamada ARB gösterilmesi ya da tüberküloz basillerinin kültürde üretilmesi gereklidir. TBM'li hastanın BOS'u bekletildiğinde bir fibrin ağı olduğu görülebilir. Bu oldukça tipik bir bulgudur. LP'da basınç artmış, lökosit sayısı 50- 500 / mm<sup>3</sup> arasındadır. Erken dönemde PMNL, geç dönemde lenfosit hakimiyeti vardır. Glukoz düzeyi, erken dönemde düşük veya normal, geç dönemde ise her zaman düşüktür. Aynı zamanda kan klor düzeyinde de düşme olabilir. Protein düzeyi genellikle artmıştır (125).

BOS'ta mikroskopik olarak aside dirençli bakteri (ARB) aranması ve uygun besi yerine ekilerek M. tuberculosis basillerinin izolasyonu TBM tanısında hala altın standarttır. Ziehl-Neelsen yöntemi ile yapılan boyamada mm<sup>3</sup>'de 10<sup>4</sup> veya daha fazla bakteri varsa pozitif sonuç alınabilmektedir. Adenozin deaminazın (ADA), TBM'yi aseptik menenjit vakalarından ayırmada faydalı olduğu ileri sürülmektedir. Ancak TBM dışındaki kafa içi hadiselerde (sarkoidoz, subaraknoid kanama, lenfoma gibi) de yüksek bulunması spesifitesini azaltmaktadır. İlerlemiş hastalıkta görüntüleme yöntemleri ile (Tomografi, MR) hidrosefali, tüberkülomlar, arterlerde vaskülite bağlı oluşumlar ve infarktlar saptanabilir (119).

### **2.5.3 e TEDAVİ**

Anti TB ilaçlar akciğer tüberkülozundakilerle aynıdır ancak TBM genellikle daha uzun süreli ve daha fazla sayıda ilaçla tedavi edilir. Tüberküloz menenjit tedavisinde dört antitüberküloz ilaç bir arada ve 12 ay süre ile verilir. TBM

tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları Tablo 5'te görülmektedir (119). TBM'li hastalarda tedaviye kortikosteroidler de eklenir. Prednizolon 1-2 mg/kg/gün dozda 4-6 hafta verilir. Kortikosteroidler ile intrakraniyal basınç, vaskülit, inflamasyon olumlu olarak etkilenmekte, mortalite ve nörolojik defisit azalmaktadır (126).

Genel olarak çocuklardaki ilaç direnci, aynı toplumdaki yetişkinlerin ilaç direncini yansıtmaktadır. Primer direnç, kişinin ilaç direnci olan mikroorganizma ile enfekte olması olarak tanımlanmakta olup çocuklarda görülen ilaç direnci çoğunlukla bu şekilde karşımıza çıkmaktadır. Sekonder direnç ise, ilaca direnci olan mutant basillerin tedavi sırasında dominant popülasyon haline gelmesi olarak tanımlanmaktadır. Sekonder ilaç direncinin ana sebebi, hastanın tedavi uyumsuzluğudur. Direnç durumunda tedavi, kültürde negatifleşme olduktan sonra en az 18 ay daha devam ettirilmelidir (127).

**Tablo 5:** TB Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Dozları (119).

İlaç Adı	Günlük uygulama (mg/kg/gün)	Haftada iki kez uygulama (mg/kg/gün)	Maksimum doz
İsoniazid PO	10-15	20-30	300mg/gün
Rifampisin PO	10-20	10-20	600mg/gün
Pirazinamid PO	20-40	50	2 gr/gün
Etambutal PO	15-25	50	2.5 gr/gün
Streptomisin İM	20-40	20-40	1 gr/gün

### **Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar**

İsoniazid, Rifampisin ve Etambutol en fazla bakterisidal etkiye sahip ilaçlardır. Sterilize edici etki ise, ilacın basili insan vücudunda ve TB lezyonu içinde öldürmesi, aynı zamanda çok yavaş üreyen ve metabolizmasını yavaşlatmış basilleri de etkileyebilmesidir. Rifampisin, İsoniazid ve Pirazinamid en güçlü sterilize edici etkiye sahip ilaçlardır. İlaçların 3. etkisi ise, diğer ilaçlara karşı direnç gelişiminin önlenmesi etkisi olup, İsoniazid ve Rifampisin diğer ilaçlara direnç gelişimini en iyi engelleyen ajanlardır. Pirazinamid'in ise böyle bir etkisi bulunmamaktadır. Çocuklarda akciğer tüberkülozunun tedavisi en az iki bakterisidal ilaçla yapılmalıdır (128).

Çocukluk çağı tüberküloz tedavisinde ilk 2 ay izoniazid, rifampisin ve pirazinamid, takiben 4 ay izoniazid ve rifampisin tedavisi yeterli olmaktadır (129). İlk iki aydan sonraki tedavide ikili ilaç intermittant olarak (haftada 2 veya 3 kez) uygulanabilir. İntermittant tedavi uygulamalarının direkt gözlem altında yapılması önerilir (130). Alternatif tedavi rejimi ise izoniazid ve rifampisin 9 ay süre ile kullanımınıdır. Sekonder direnç gelişme sıklığı ve relaps oranının yüksek olması gibi nedenlerden tercih edilmemektedir (131). İzoniazid, oral alınabilen, BOS dahil vücut sıvılarına iyi dağılan, karaciğerde (KC) metabolize edilip böbrekle atılan ve bakterisid etkisi olan bir ilaçtır. Çocuklarda hepatotoksik etkisi nadirdir (132).

Pirazinamid, KC'de metabolize edilen, BOS'a iyi geçebilen, bakterisid bir ilaçtır. Streptomisin böbrekle atılan, bakterisid etkili bir ilaçtır. ototoksisite ve nefrotoksisite yapabilmesi nedeni ile günümüzde daha az kullanılmaktadır. Etambutol, bakterisidal olup, en önemli rolü ilaca dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkışını engellemektir. Çocuklarda, Etambutol'un göz toksisitesininin iyi izlenemeyeceği problemlerinden dolayı, kullanımından kaçınılmaktadır. Etambutol'un çocuklarda kullanımının araştırıldığı bir meta analizde, 16 çalışma incelenmiş ve bu çalışmaların hiçbirinde optik toksisiteye rastlanmadığı, 15-25mg/kg/gün dozunda Etambutol'un güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir (133). Dolayısıyla, Etambutol'un çocuklarda da özellikle İzoniazid direncinin yüksek olduğu ya da 4. ilaç kullanımının gerektiği durumlarda, göz toksisitesine dikkat edilerek güvenle kullanılabilecek bir ilaç olduğu düşünülmektedir (134).

Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaç kombinasyonları tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Çocukluk Çağında TB Tedavisinde Kullanılan İlaç Kombinasyonları (135).

Hastalık grubu	Başlangıç tedavisi	Devam tedavisi
Komplike olmayan yayma negatif akciğer ve intratorasik tüberküloz, komplike olmayan akciğer dışı TB	2 ay HRZE/günlük	4 ay HR/günlük ya da haftada 2-3 doz
Akciğerde yaygın infiltrasyonlar, yayma pozitif kaviteli akciğer tüberkülozu	2 ay HRZE/günlük	4 ay HR /günlük ya da hafta da 2-3 doz
Tüberküloz menenjit, miliar tüberküloz, kemik eklem tüberkülozu, konjenital tüberküloz	2 ay HRZE-S	7-10 ay HR
Çok ilaca dirençli TB	Kültür antibiyogram sonuçlarına göre en az 4-5 ilaçlı 12-18 ay tedavi	

H: İzoniazid R: Rifampisin Z: Pirazinamid E: Etambutol S: Streptomisin.

Rifampisin'in en sık ve en önemli yan etkileri hepatotoksisitedir. KC fonksiyon testlerinde normalin 3 katı veya başlangıç değerinin 5 katından fazla yükselme, ya da bilirubinde yükselme olması hepatotoksisite olarak kabul edilir. Rifampisin'e bağlı, hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği, trombositopenik purpura ve şok durumları gelişebilir ve bu durumlarda ilaç kesilmelidir ve bir daha verilmemelidir.

### 2.5.3 f BCG AŞILAMASI

TB enfeksiyonundan koruyucu etki göstermemekte, basilin yayılımını önleyerek, miliyer TB, TB menenjit gibi hayatı tehdit edici ağır formların ortaya çıkışını önlemektedir. TB'a karşı BCG aşısının, hastalık gelişimini önlemede etkin olmaması nedeniyle başka aşı geliştirme çalışmaları da devam etmektedir.

### 2.6 ENSEFALİTLER

Ensefalit beyin parankiminin inflamasyonudur. Bazı bulaşıcı hastalıklarda, metabolik ve toksik bir çok nedene bağlı olarak ensefalopati hali gelişebilir. Bu durum ensefalitlerle karışabilir. Fakat metabolik ya da toksik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan ensefalopatilerde akut ateşli hastalık hali yoktur ve BOS'ta pleositöz yoktur.

### **2.6.1 PATOLOJİ**

Ensefalitler enfeksiyöz ve ya nonenfeksiyöz nedenlerle olabilirler. Viral enfeksiyonlar sık nedenlerden biridir. Bunun için virüslerin kan beyin bariyerini geçebilmeleri gerekir. HSV tip 1 primer enfeksiyonunu oral mukozada yapar ve sporadik ensefalitin en sık nedenlerindedir. HSV tip 1 primer enfeksiyondan sonra trigemial ganglionda latent enfeksiyon oluşturur (136). Bazı nedenlerle reaktif olarak SSS'ne doğru ilerler. Bu reaktivasyonun nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Genç erişkinlerde ve çocuklarda primer enfeksiyon sırasında ensefalit riski yüksektir. Genetik çalışmalarda alfa interferon üretimini bozarak ensefalite yatkınlık oluşturan iki mutasyon bulunmuştur (137). Viral ensefalitlerin patogenezinde virüsün direk sitopatik etkisi, postenfeksiyöz inflamatuvar süreç ve immün aracılı cevaplar pay sahibidir (138). Kabakulak virüsü akut viral ensefalite ya da geç başlangıçlı bir ensefalite neden olabilir. Influenza A virüsü yaygın beyin ödemiyle karakterize bir tablo oluşturabilir. VZV içinse vaskülit daha belirgin bir tablodur (139).

### **2.6.2 EPİDEMİYOLOJİ**

Ensefalit epidemiyolojisi sürekli değişmektedir.10 yıl önce WNV (Batı Nil Virüsü) Kuzey Amerika'da ve JEV (Japon Ensefalit Virüsü) Asya'da salgın yapmıştır. İmmünkompromize hastalarda sitomegalovirüs(CMV), Epstein-Bar virüsü(EBV), Human Herpes Virüs 6 (HHV-6), Human Herpes Virüs 7 (HHV-7)'ye bağlı ensefalit riski artar. Aşı ile korunma nedeniyle kabakulağa bağlı ensefalit sıklığı azalmıştır (140).

### **2.6.3 ETYOLOJİ**

Ensefalitlerin en sık nedeni viral enfeksiyonlardır. Sporadik ensefalit etkenleri şunlardır (141).

#### **Herpes virüsler**

Herpes simplex virus tip 1 ve 2, varicella zoster virus, Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirus, human herpes virus 6 ve 7

#### **Enterovirüsler**

Coxsakovirüsler, echovirüsler, enterovirüs 70 ve71, poliovirüs



## Paramyxovirüsler

Kızamık virüsü, Kabakulak virüsü

## Diğer nadir virüsler

Adenovirus, Parvovirüs, Lymphocytic Choroemeningitis Virüs, Rubella virüs  
Bu patojenlere ek olarak artropot kaynaklı virüsler de ensefalite neden olabilirler. ABD’de ensefalitin yağın nedeni WNV’dir (142). Kuzey ve Doğu Avrupada kene kaynaklı ensefalitler siktir. JEV Asya da sık görülen bir etkindir.

Avrupa’da ki ensefalit vakalarının bir kısmında bakterilerden ağırlıklı olarak M.tuberculosis, Listeria monositogenez, Mycoplasma pneumonia sorumludur (143). Parazitler ve mantarlar nadir ensefalit etkenidir ve genellikle immün yetmezlikli hastalarda ensefalit yaparlar.

Son yıllarda geniş çapta etyolojik araştırmalar yapılmasına rağmen ensefalitlerin üçte birinde neden bilinmemektedir (144).

## 2.6.4 KLİNİK BULGULAR

Klasik olarak grip benzeri bir tablo sonrası ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma ve bilinç değişiklikleri başlar. Fokal nörolojik bulgular ve nöbetler olabilir. Bazı hastalarda davranış değişiklikleri, konuşma bozuklukları olabilir (105). Ensefalit etyolojisine yönelik olarak bazı özel sorular sormak gereklidir. Etiyolojiye ilişkili risk faktörleri tablo 7’de verilmiştir. Detaylı bir aşı ve seyahat sorgulaması yapılmalı. Ailesi ve beraber yaşadığı insanlara yakın zamanda geçirilmiş döküntülü hastalık öyküsü sorulmalı. Yüzde tokat atılmış tarzda görüntü (parvovirüs), el-ayak-ağız hastalığı (enterovirüs), uçuk ya da stomatit varlığı HSV tip 1 için ipucu olabilir.

**Tablo 7:** Viral Ensefalitlerde Etiyoloji İle İlişkili Risk Faktörleri (105).

Risk faktörleri	Etyolojik ajan
Yapılmamış aşılar	Polio, kızamık, kabakulak, rubella
Hayvanlarla temas	Rabies virus, kedi tırmığı hastalığı,
Kuşlarla temas	WNV, Cryptococcus neoformans
Böceklerle temas	Malaria, WNV, typhus, Lyme hastalığı, trypanosomiasis
Pastörise edilmemiş süt ve et	Toxoplasmosis, listeria, Q fever
Seksüel temas	HIV, syphilis
Yüzme	Enterovirüsler, Naegleria fowleri
Dağ gezisi, avcılık	Malaria, typhus

Karın ağrısı ve testiküler ağrısı olan hatalarda kabakulak düşünülebilir. Bazı hastalıklar açısından endemik bölgelere seyahat sorgulanmalıdır. Bir köpek tarafından tırmalanma veya ısırılma ,yarasalarla yakın temas öyküsü varsa kuduz düşünülmelidir.

### **2.6.5 ENSEFALİTLİ BİR ÇOCUKTA ÖNEMLİ MUAYENE BULGULARI**

Beyin sapı tutulumuna bağlı nörolojik bulgular olabilir. Enterovirüsler, Listeria, Tüberküloz bu duruma yol açabilir. Nadiren kore, diskinezi gibi hareket bozuklukları olabilir. Batı Nil virüsü (WNV), Japon Ensefalit Virüsü bazal ganglion tutlumu yapabilir. Psikiyatrik bozukluklar ve hareket bozuklukları ile seyreden Anti-NMDA Reseptör Ensefalit'i son yıllarda tanımlanmıştır (145). Limbik ensefalit çocuklarda nadirdir, voltaj kapılı potasyum kanal antikoları ve paraneoplastik durumlarla ilişkili olarak bildirilmiştir (146). Çocuklarda bellek bozuklukları, uyku düzensizlikleri, psikiyatrik bozukluklar olabilir.

Ensefalitle ilişkili olarak olarak infantlarda fontanel bombeliği, daha büyük çocuklarda kerning bulgusu ve ense sertliği bulguları olabilir. Ama bu bulguların olmaması hiçbir zaman ensefaliti ekarte ettirmez. Bilinci kapalı hastalarda hızlı bir değerlendirme önemlidir. Kan basıncı, nabız, papil ödem varlığı, subtile nöbetlerin olup olmadığı saptanmalıdır. Nöbetler kontrol edilemezse intrakraniyal basınç artabilir; metabolik aktivitenin artışına bağlı olarakta asidoz ödemi artırır. Nöbetler tonik göz hareketleri, nistagmus, ekstremitte ve yüzde klonik hareketler, kalp hızında değişiklikler şeklinde olabilir (147).

### **2.6.6 LABARATUVAR BULGULARI**

Yapılması gereken temel tetkikler.

Tam kan sayımı

Üre ve elektrolitler

Karaciğer fonksiyon testleri

Kan şekeri

Laktat düzeyi

İdrar tetkiki

Plazma amonyak düzeyi

Kan kültürü

Kan gazı

Tam kan sayımı viral ensefalitte lensositozu gösterebilir. Kabakulakta amilaz yükselebilir. Elektrolit bozuklukları ve böbrek disfonksiyonu dehidratasyon ve uygunsuz ADH üretimi hakkında bilgi verebilir. Karaciğer enzim yükseliği EBV, CMV, mitokondriyal hastalıklar, ilaç intoksikasyonları hakkında bilgi verebilir. Bilinç bozukluğu varsa laktat, amonyak, glukoz düzeyleri önemlidir.

### **2.6.7 MİKROBİYOLOJİ VE SEROLOJİ**

Kan kültürlerinde bakteri ya da mantarlar tesbit edilebilir. Spesifik klinik bulgularla ilişkili olarak idrar, kan , dışkı, nazofarenksten örnekler alınabilir. Boğaz sürüntüsü ile alınan örnekten, kızamık ve enterovirüslerin tanımlanması için kültür, immunflöresan, PCR gibi çalışmalar yapılabilir. Nazofarenks aspiratından influenza A, parainfluenza, adenovirüsler ve RSV'lerini saptamak için PCR çalışılabilir. M.pnömonia boğaz sürüntüsünden PCR yöntemiyle tesbit edilebilir. Dışkı örneklerinden PCR ve kültür yöntemiyle enterovirüs, kızamık, kabakulak tesbit edilebilir. Veziküler lezyonlarda örnek alınarak PCR yöntemiyle HSV ve VZV tesbit edilebilir. İdrar kültüründe CMV, kızamık, kabakulak virüsleri üreyebilir. Serum ve BOS'nda IgM antikor düzeyi, yükselen IgG düzeyi HSV, VZV, CMV, EBV, RSV, adenovirüs, influenza A ve B virüs, parainfluenza ve enterovirüsler, rotavirüs, M. Pnömonia ve Arbovirüsler'in saptanmasında yardımcı olabilir.

### **2.6.8 BOS ANALİZİ**

Son yıllarda kontrendikasyonlarda ki belirsizlikler nedeniyle ensefalitten şüphelenilen çocuklarda LP yapılma sıklığı azalmıştır. Ensefalitten şüphelenilen çocuklarda BOS'ta aşağıdaki incelemeler yapılmalıdır. Mikroskopi, kültür ve duyarlılık testleri HSV tip 1 ve tip 2 , VZV için PCR analizi glukoz, laktat, oligoklonal bant incelemesi için biyokimya laboratuvarına gönderilmelidir. Otoimmün ve spesifik antikorların çalışabilmesi için kalan numune saklanmalıdır. Viral ensefalitlerde BOS

analizinde orta derecede protein yüksekliği ve mononükleer pleositoz sık görülür (148). Eozinofili varlığı helmint enfeksiyonunda görülsede, toxoplazma, riketsiya ve M.pnömonia enfeksiyonlarında da görülebilir (149). Düşük glukoz düzeyi fungal, bakteriyel, protozoal etyolojiye işaret eder. Hastalığın erken döneminde yapılan LP'larda tamamen normal BOS bulguları da olabilir (150).

Ensefalit tanısında altın standart beyin dokusunda ya da BOS'ta enfeksiyöz ajanın gösterilmesidir. Ensefalitte beyin parenkimi tutulduğundan hastalığın erken dönemlerinde BOS bulguları normal olabilir. BOS'ta ya da beyinden elde edilmiş hücre kültür izolatlarından birçok enfeksiyöz ajanı (HSV tip 1 ve 2, VZV, HHV-6 ve HHV-7, CMV, EBV, enterovirüsler, respiratuvar virüsler, HIV ve C.pnömonia) PCR yöntemiyle tesbit edilebilir. HSV ensefalitli hastalarda Real time –PCR yöntemiyle yapılan çalışmalarda CT/MRI'da lezyon varlığı, bilinç bozukluğu, nöropatolojik bulgular, BOS'taki viral yük ile ilişkili bulunmuştur (151). HSV ensefalitli çocuklarda ilk günlerde BOS PCR sonuçları negatif olabilir. Bu yanlış negatif yanlış değer hastaya daha öncesinden başlanan asiklovir tedavisinden ya da viral yükün yeterince olmamasından kaynaklanabilir. Bu durumda ikinci bir LP ve HSV PCR düşünölmelidir.

### **2.6.9 GÖRÜNTÜLEME**

Ensefalit düşünlen bir çocukta görüntöleme yöntemleri tanı ve ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Enfeksiyöz nedenli ensefalit ile ilgili kanıtlar verdiği gibi beyin içinde yer kaplayan lezyonlar, ADEM, abse, kolleksiyon gibi durumlar içinde kanıtlar sağlar. MRI, CT'den daha duyarlı bir yöntemdir.

Temporal lob tutulumu HSV, VZV, EBV, HHV-6 da olabilir. En sık HSV de olur. CT'de fronto-temporal bölgede normal grial desende azalma ve hipodens alanlar görülür. MRI'da T2 kesitlerde temporal ve frontal lobların alt bölgelerinde korteks ve ak maddeyi içeren alanlarda sinyal yoğunluğunda artma gözlenir.

### **2.6.10 EEG**

HSE'de patognomonik EEG paterni yoktur ancak bulgular tanısaldır. Fokal ya da diffüz EEG yavaşlaması, fokal keskin-dalga ya da dikenler görülebilmektedir. Periyodik laterizan epileptik deşarjlar (PLED) HSE ile ilişkili olup nonspesifik bir bulgudur (152).

## 2.6.11 TEDAVİ

### Ampirik tedavi

HSV ensefalit tedavisi geç başladığı takdirde prognoz kötüdür bu yüzden ampirik tedaviye klinik olarak şüphe oluşturan her hastada başlanmalıdır. HSV ensefaliti tanısı almamış hastalarda bilinç düzeyi hızla bozuluyorsa, fokal nörolojik bulgular ve nöbetler eşlik ediyorsa asiklovir başlanmalıdır. PCR sonuçlarında ilk 3 günde yanlış negatiflik olabilir böyle durumlarda LP tekrarı düşünülmelidir (153).

Tekrar yapılan LP sonunda HSV PCR sonuçları negatif olsa bile kuvvetli klinik bulgular varsa tedavi 10 güne tamamlanmalıdır. Eğer başka bir tanı kesinleşmişse ve hastanın viral ensefalit olması çok zor görülüyorsa asiklovir kesilebilir.

H.İnfluenza, N:meningitidis, S.pnomonia'ya karşı geniş spektrumlu seftriakson gibi geniş spektrumlu bir üçüncü kuşak sefalosporin kullanılmalıdır. L. monositogenez için ampisilin veya amoksisiline ek olarak üçüncü kuşak sefalosporin kullanılmalıdır (154).

### Spesifik Tedavi

HSV ensefaliti olan yenidoğanlarda 21 gün boyunca verilen yüksek doz verilen asiklovir (60mg/kg/gün) nörolojik iyilşmeyi sağlamıştır ve nüks oranlarını azaltmıştır (155). Yetişkinlerde ve çocuklarda şu anda önerilen tedavi; 30mg/kg/gün olacak şekilde her 8 saatte bir 10mg/kg doz verilmelidir. Tedavi süresi 14 gündür, immunsuprese hastalarda 21 gün olmalıdır (156).

**Varicelle Zoster Virüs ;** Asiklovir VZV ensefalitinde de etkilidir. Her 8 saatte bir 10mg/kg doz önerilir (157).

**Grip;** Influenza A ve B ensefalitin tedavisi için mevcut öneri 5 gün süreyle oseltamivir tedavisidir (156).

**M.pnömoni;** Güncel kılavuzlarda M.pnömoni ensefaliti düşünülen çocuklarda ampirik olarak doksisisiklin veya azitromisin başlanmasını makul karşılanmaktadır (156).

### İmmunmodulatör tedavi

Güncel olarak, steroidler güçlü ensefalit bulguları olan çocuklara verilmez ve intrakraniyal basıncı azalttıktıklarına dair etkileri tartışmalıdır. VZV reaktivasyonu ile

oluşan ensefalitlerde vaskülit önemli bir patolojik komponenttir. Ve steroid tedavisi önerilmektedir. Çocuklar için uygun doz 3-5 gün boyunca 2 mg/kg/gün prednizolon (maksimum 60mg/gün) olarak belirlenmiştir (158).

ADEM (Akut Dissemine Ensefalomyelit) ve antikor aracılı ensefalitlerde steroidler tedavinin temelini oluşturur (159).

### **2.6.12 PROGNOZ**

Yapılan bir çalışmada uzun dönem morbidite oranları çocuklarda % 67 olarak bulunmuş. 3 yaşından küçük hastalarda sekel gelişme riski daha yüksektir (160).

HSV ensefaliti olan çocukları içeren 12 yıllık prospektif çalışmada vakaların % 63'ünde nörolojik sekel, % 44'ünde nöbet, % 25'inde gelişimsel gerileme saptandı (161).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil polikliniğine Ocak 2012-Mayıs 2014 tarihleri arasında başvuran ve menenjit ya da ensefalit şüphesi ile LP yapılması planlanan hastalar alındı. Hastaların çalışmaya alınma kriterleri: Menenjit ya da ensefalit şüphesi olanlardı. Şu hastalar ise çalışma dışı bırakıldı: Anatomik defekti olanlar, LP için onay alınamayan hastalar ve LP'nin kontrendike olduğu durumlar.

Hastalar geliş sırasına göre rastgele tek ve çift olarak 2 gruba ayrıldı. 1. Gruba (tek) epidural mesafe ölçülerek, 2. Gruba (çift) konvansiyonel yöntemle LP yapıldı. LP yapılacak bölge (L4-L5) cildinden epidural aralığa kadar olan mesafeleri (epidural mesafe) ultrasonografik olarak longitudinal medyan olarak deneyimli bir radyolog tarafından ölçüldü. Bu hastalara, ciltten epidural aralığa kadar olan mesafe, tahmini olarak göz önünde bulundurularak 3. yıl pediatri asistanı aynı kişi tarafından LP yapıldı. LP işlemi sırasında iğnenin stilesi çekildiğinde kan ya da kanlı BOS'un makroskopik olarak görülmesi durumunda işlem travmatik LP olarak değerlendirildi.

LP için yenidoğanda 22-gauge stileli spinal iğne ve daha büyük çocuklarda 20-gauge stileli spinal iğne kullanıldı. Bütün hastaların epidural mesafesi aynı radyolog tarafından ölçüldü.

Hastaların demografik özellikleri, şikayetleri, fizik muayeneleri, laboratuvar bulguları (BOS, kan) kaydedildi.

Akut menenjit tanısı, hikaye, fizik muayene bulguları (ateş, baş ağrısı, kusma, ense sertliği, Kernig ve Brudzinsky bulguları, konvülziyon, döküntü, fokal nörolojik bulgular) ve BOS bulguları (görünüm, hücre sayısı ve tipi, protein, glukoz seviyeleri, Gram boyama, Giemsa, BOS kültürü) ile konuldu.

Akut bakteriyel menenjit tanısında pürülan menenjit düşündüreren BOS bulguları; bulanık görünüm, polimorfonükleer lökosit (PMNL) hakimiyeti, protein yüksekliği, glukoz düşüklüğü, ayrıca beyin omurilik sıvısı gram boyama ve BOS kültüründe etkenin izole edilmesi ile tanı konuldu. Etkenin izole edilemediği durumlarda hastalar, BOS bulguları ve

linik gidişere göre değeriendirildi.

Viral menenjitlerde ise klinik gidiş, BOS bulguları (berrak görünüm, lenfosit hakimiyeti, BOS glukozunun eş zamanlı kan glukozuna oranının  $\geq 0,6$  olması, proteinin normal veya hafif artmış olması), kliniğinin hızla düzelmesi ile tanı konuldu. LP yapılmadan önce, papil ödem açısından göz dibi incelemesi yapıldı, ödem açısından şüpheli olan ve fokal nörolojik bulgusu ya da bilinç değışikliğı olan hastalara acil kraniyal CT çekildi.

Çalışmaya alınan hastaların ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek onayları alındı. Ayrıca çalışma için etik kurul onayı alındı (karar no:2013/16-29). Veriler Chi-Square , Mann-Whitney ve T- testi istatistik yöntemleri kullanılarak yapılarak analiz edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 45'i kız (% 35,7), 81'i erkek ( 64,2) olmak üzere toplam 126 hasta alındı. Çalışmaya alınan çocukların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında; epidural mesafe ölçümü yapılan grubun % 38,1' u kız (24) , epidural mesafe ölçümü yapılmayan grubun % 33,3' i kız (21) idi. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,614$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8:** Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri.

Grup	Cinsiyet			p
	Kız n (%*)	Erkek n (%*)	Toplam n (%*)	
Ölçümlü	24 (38,1*)	39 (61,9*)	63 (100*)	0,614
Ölçümsüz	21 (33,3*)	42 (66,6*)	63(100*)	
Toplam	45 (35,7*)	81 (64,2*)	126 (100*)	

\*Satır yüzdesi

1. grubun yaş ortalaması  $5,9 \pm 3,8$  iken, ölçümsüz grubun yaş ortalaması  $3,9 \pm 2,1$  idi. Yaş dağılımı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,945$ ) (tablo 9).

**Tablo 9:** Çalışma Gruplarının Yaşları.

Grup	Yaş (yıl)		p
	Ortalama $\pm$ ss	min – max	
Ölçümlü	$5,9 \pm 3,8$	0,3- 15	0,945
Ölçümsüz	$3,9 \pm 2,1$	0,5 - 13	

Ölçümlü grubun ağırlık ortalaması ortalaması  $35,5 \pm 75,1$  kg iken, ölçümsüz grubun ağırlık ortalaması  $17,7 \pm 9,3$  kg idi. Kilo dağılımı açısından iki grup arasında istatistiki anlamlı fark vardı ( $p=0,04$ ) (tablo 10).

**Tablo 10:** Çalışma Gruplarının Ağırlıkları.

Grup	Ağırlık (kg)		p
	Ortalama $\pm$ ss	min – max	
Ölçümlü	$35,5 \pm 75,1$	0,5- 42	0,004
Ölçümsüz	$17,7 \pm 9,3$	0,6- 38	

LP işlemi travmatize olan hastaların yaş ortalaması  $4,5 \pm 4,1$  idi.

Çalışma gruplarının BOS'ta  $\text{mm}^3$ 'teki hücre sayıları incelendiğinde, ölçümlü grupta  $\text{mm}^3$ 'te ortalama  $78,5 \pm 99,1$ , ölçümsüz grupta  $\text{mm}^3$ 'te  $84,6 \pm 128,6$  hücre saptandı. Hücre sayıları açısından iki grup arasında istatistiki olarak fark yoktu ( $p=0,295$ ) (Tablo11).

**Tablo 11:** Çalışma Gruplarının  $\text{Mm}^3$ 'teki BOS Hücre Sayıları.

Grup	BOS hücre sayısı (hücre / $\text{mm}^3$ )		P
	Ortalama $\pm$ ss	min – max	
Ölçümlü	$78,5 \pm 99,1$	0- 400	0,295
Ölçümsüz	$84,6 \pm 128,6$	0- 450	

Hastaların başvuru şikayetleri olan kusma, baş ağrısı, ateş, yürüyememe, uyku hali, havale geçirme, yorgunluk değerlendirildiğinde ölçümlü ve ölçümsüz gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Her bir semptom için p değerleri tablo 12'de verilmiştir.

**Tablo 12:** Ölçümlü ve Ölçümsüz Gruplarda Şikayetlerin Dağılımı.

Şikayet	Gruplar	Var/Yok n	p
Kusma	Ölçümlü	22/40	0,323
	Ölçümsüz	28/36	
Baş Ağrısı	Ölçümlü	22/40	0,323
	Ölçümsüz	18/46	
Ateş	Ölçümlü	58/4	0,248
	Ölçümsüz	56/8	
Yürüyememe	Ölçümlü	1/61	0,578
	Ölçümsüz	2/62	
Uyku hali	Ölçümlü	7/55	0,506
	Ölçümsüz	5/59	
Havale geçirme	Ölçümlü	7/55	0,724
	Ölçümsüz	6/58	
Yorgunluk	Ölçümlü	6/56	0,214
	Ölçümsüz	3/63	

Ölçümlü grupta 63 hastadan 5'inde (% 7,9) travmatizasyon, ölçümsüz grupta 63 hastadan 9'unda (% 14) travmatizasyon oldu. İki grup arasında travmatizasyon açısından sayısal farklılık olmasına rağmen istatistiki olarak farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Ölçümlü ve ölçümsüz gruptaki travmatizasyon sayı ve oranları tablo 13'de verilmiştir.

**Tablo 13:** Ölçümlü ve Ölçümsüz Grupta Travmatizasyon Oranları.

	Travmatizasyon		p
	Evet	Hayır	
Grup	n (%*)	n (%*)	
Ölçümlü	5 (7,9*)	58 (92,01*)	0,256
Ölçümsüz	9 (14,2*)	54 (85,7*)	
Toplam	14 (11,1*)	112 (88,9*)	126 (100*)

\*Satır yüzdesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların 64'ü (%50,7) 0-5 yaş , 40'ı 5-10 yaş (% 31,7) ve 22'si de 10-15 yaş (%17,4) arasındaydı. Yaş aralıklarına göre travmatizasyon oranlarına bakıldığında, LP'nu travmatize olan toplam 14 hasta vardı. 6'sı (% 42, 9) 0-5 yaş, 6 tanesi (% 42,9) 5-10 yaş ve 2 tanesi de (% 14,2) 10-15 yaş arasındaydı (Tablo 14).

**Tablo 14:** LP'ü travmatize Olan Hastaların Yaş Aralıkları.

Yaş aralığı (Yıl)	Travmatize olan n (%*)	Toplam n
0-5	6 (42,9*)	14 (100*)
5-10	6 (42, 9*)	14 (100*)
10-15	2 (14,2*)	14 (100*)

Ölçümlü ve ölçümsüz grubun her ikisinden de, LP'nu travmatize olan hastalar gruplardan çıkarıldıktan sonra; ölçümlü grupta 58 hastadan 31'i (%53,4) , ölçümsüz 55 hastadan 30'u (%54,5) menenjit tanısı aldı. Ölçümlü ve ölçümsüz gruplar birbiri ile kıyaslandığında menenjit tanısı açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15:** Ölçümlü ve Ölçümsüz Gruplarda Menenjit Tanısı Alan Hastaların Oranları.

	Menenjit kabul edilenler		p
	Evet	Hayır	
Grup	n (%*)	n (%*)	
Ölçümlü	31 (53,4*)	27 (46,5*)	0,308
Ölçümsüz	30 (54,5*)	25 (45,4*)	
Toplam	61 (57,1*)	52 (42,9*)	113 (100*)

\*Satır yüzdesi

LP'nu travmatize olan hastalar gruplardan çıkarıldıktan sonra, 74 erkek hastanın

41'ine (% 55,4), 39 kız hastanın 20'sine (% 51,2) menenjit tanısı konuldu. Menenjit tanısı konulan toplam 61 hastadan 41'i (% 67,2) erkek, 20'si (% 32,8) kız cinsiyettendi , erkeklerin kızlara oranı (E/K=2) idi. Tablo 16'da menenjit tanısı konulan kız ve erkeklerin oranları ve p değeri verilmiştir. Kız ve erkekler arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 16:** Cinsiyete Göre Menenjit Tanısı Alan Hastaların Oranları.

	Menenjit kabul edilenler		p
	Evet	Hayır	
Cinsiyet	n (%*)	n (%*)	
Erkek	41 (55,4*)	33 (44,6*)	0.236
Kız	20 (51,2*)	19 (48,8*)	
Toplam	61 ( 57,1*)	52 (42,9*)	113 (100*)

\*Satır yüzdesi

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda LP'nu travmatize olan hastalar gruplarından çıkarıldıktan sonra, 74 erkek hastanın 41'ine, 39 kız hastanın 20'sine menenjit tanısı konuldu. Menenjit tanısı konulan erkeklerin kızlara oranı 2 (E/K=2) idi. Harald ve arkadaşlarının çalışmasında bakteriyel menenjitlilerde kızlar 9 hasta, erkekler 12 hasta; aseptik menenjitlilerde kızlar 25 hasta, erkekler 46 hasta tespit edilmiş ve menenjit saptanan erkeklerin kızlara oranı 1,84 (E/K:1,84) olarak bulunmuş (162). Michos ve arkadaşlarının çalışmasında 506 aseptik menenjitliden 325'i erkek (%64,2), 181'i kız %35,8) tespit edilmiş (163). Ceyhan ve arkadaşlarının 408 bakteriyel menenjitlilerdeki çalışmasında erkekler 248 (% 60) hasta, kızlar 160 (% 40) hasta tespit edilmiş (164). Çalışmamızın erkek kız oranı sonuçları yurt içinde ve yurt dışı çalışmalarla uyumludur (165,166).

Menenjitlerde hasta kabulündeki sık şikayetler ateş, baş ağrısı, kusma, bilinç değişikliği ve konvülsiyondur (167,168,169). Çalışmamızda genel olarak 126 hastanın başvuru şikayetleri % 90,4 ünde ateş, % 39,6'sında kusma, %31,1'inde baş ağrısı, %10,3'ünde konvulziyon, % 9,5'inde uyku halidir.

Michos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 506 aseptik menenjitli çocuğun başvuru şikayetleri incelenmiş ve ateş % 98, kusma % 67, baş ağrısı % 94, konvülsiyon % 2,3 vakada tesbit edilmiş (163).

Harald ve arkadaşlarının bakteriyel menenjitli çocuklarda yaptığı bir çalışmada ateş % 90, kusma % 52, baş ağrısı % 10, konvulziyon % 19 hastada tesbit edilmiş (162).

Çalışmamızda da bulgular benzerdir.

LP yaparken travmatizasyon teşhis ve tedavi zorluklarına neden olmaktadır. Çalışmamızda ölçümlü ve ölçümsüz grup birlikte göz önüne alındığında travmatizasyon oranı %11,1 olarak saptanmıştır.

Howard ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) hastalarının tedavi öncesi ilk LP'unda travmatizasyon % 19 olarak bulunmuştur (2). Bu çalışmada kanlı LP oranı % 5 dir. Özellikle 0-3 ay arası hastalarda LP'nun tecrübeli doktor tarafından yapılmasının riski azalttığını belirlemişlerdir. (170).

Nigrovic ve arkadaşları, çocuklarda başarısız ya da travmatize LP'a neden olan

risk faktörlerini saptamak amacıyla, çocuk acil servisine başvuran hastalara yapılan LP sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Spinöz proseslerinin palpe edilememesi gibi hastayla ilişkili faktörler, LP tecrübesi az olan doktorun yapması gibi doktora ait faktörler, lokal anestezi veya genel anestezi kullanılmaması ve buna bağlı olarak hastanın işlem sırasında hareketli olması gibi hastaya ait faktörleri sınıflandırmışlar ve bir çok risk faktörü belirlemişlerdir. Travmatizasyon oranını zencilerde %39, yaş olarak 3 aydan büyük çocuklarda % 27 olarak bulunmuştur. Ayrıca LP'nu yapan kişinin deneyimli olmasının LP başarısını artırdığını belirtmişlerdir (173).

Glastern ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada 1 yaş altı çocuklarda travmatize LP % 26, 1 yaş üstü çocuklarda %12,5 olarak bulunmuştur (162). Ayrıca bu çalışmada LP'nu yapan doktorun tecrübesiyle travmatik LP oranı arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir. LP işlemi sırasında yardımcı personelin çok önemli olduğu vurgulanmıştır. LP işleminin günün hangi saatinde yapıldığı, hasta yaşı, sedasyon kullanımı gibi faktörlerin travmatizasyon riskini etkilediğini belirtmişlerdir (162). Çalışmamızda diğer bir çok çalışmalardan farklı olarak bütün LP'lar aynı kişi tarafından yapılmıştır. Ve bu durumun LP'nu yapan doktorun deneyiminide artırdığı düşünülürse çalışmamızdaki travmatizasyon oranlarının düşük olmasının nedeni anlaşılabilir.

Shakiih ve arkadaşları, ALL tanısı alan çocuklara diagnostik amaçla yapılan LP'lardaki travmatizasyon riskini belirlemek amacıyla yaptıkları bir çalışmada 5267 LP sonucunu değerlendirmişler ve travmatize LP oranı %17,9 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada travmatik LP insidansı 1 yaş altı çocuklarda daha sık olarak bulunmuş. Ayrıca 10 yaş üstü çocuklarda LP'nun travmatize olma riskinin 1-10 yaş arası çocuklardan daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Bu durumu çocuğun büyümesiyle beraber cilt ve spinöz proses arasındaki mesafenin artmasına, iğneyi yerleştirmenin ve palpasyonun daha zor olmasına bağlamışlar. Bu çalışma maligniteli çocuklarda yapıldığı için hastalarda trombosit sayısının  $100.000 /mm^3$ 'den az olması ve ard arda yapılan iki LP arasındaki sürenin 15 günden az olmasının travmatizasyon riskini artırdığını belirtmişlerdir (172). Çalışmamızda travmatizasyon oranı 10-15 yaş aralığında % 9,1 idi. Bu çalışmanın aksine çalışmamızda en az travmatizasyon oranı 10-15 yaş aralığındaydı. Bu gruptaki hasta sayısının en az olması ya da bu yaşta hastaların daha iyi koopere olması bu duruma neden olabilir.

Son yıllarda gerek epidural girişimlerde gerekse LP'lardaki başarısızlıkların önlenmesi için görüntüleme yöntemlerinden faydalanılması düşünülmektedir.

Amerikan Milli Sağlık ve Klinik Mükemmeliyet Rehberi (NICE) epidural kateterizasyon sırasında USG'nin faydalı olabileceğini belirtmiştir (174). LP işlemi sırasında Floroskopi kullanımının faydaları gösterilmiştir. Fakat pahalı olması, taşınabilir olmaması, çok sayıda kullanıcıya ihtiyaç duyması ve fazla radyasyon yayması nedeniyle USG'nin floroskopiden daha iyi bir yöntem olduğu belirtilmiştir (175). Ayrıca Tomografi eşliğinde yapılan LP'de radyasyon maruziyeti daha azdır fakat eş zamanlı yapılması mümkün olmadığı için kullanımı daha zordur. Son zamanlarda MR floroskopiyle aynı zamanlı enjeksiyon yapılabildiği gösterilmiştir fakat pahalıdır (181). Rapp ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ciltten epiduraya kadar olan mesafeyi, longitüdinal median , longitüdinal paramedian ve transvers olmak üzere 3 yönden ölçmüşler. Sonucu açıklarken hangi ölçümü kullandıklarından ve iğnenin ne kadar derine girdiğinden bahsetmemişlerdir. Ayrıca iğnenin spinöz aralığa yerleşme açısından da bahsetmemişlerdir. İğnenin cilde dik olarak girildiği varsayılmıştır. Bu çalışmada 5 ay ile 10 yaş arası 23 hastada LP öncesi USG ile ölçülen epidural mesafenin, iğnenin girdiği derinlikle ciddi olarak korele olduğunu bildirmişlerdir (176). Çalışmamızda LP öncesi ölçüm longitudinal median ölçüm referans alınarak yapıldı. Epidural mesafe (ciltten epiduraya kadar olan mesafe) göz önünde bulundurularak tahmini olarak LP yapıldı. Benzer şekilde iğnenin giriş açısı cilde dik olarak gerçekleştirildi. Kill ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, epidural kateterizasyon planlanan ve yaşları 2 ay ile 7 yaş arasında olan 180 çocukta ciltten ligamentum flavuma kadar olan mesafeyi farklı yönlerden ölçmüşler. İğnenin girdiği derinliği ölçüm değerleri ile karşılaştırmışlar. Longitudinal median görüntülemeyi referans olarak yapılan girişimlerin, transvers görüntülemeyi referans alınarak yapılan girişimlerden daha başarılı olduğunu göstermişlerdir. Ve LP'nun başarısını arttırmak için ciltten ligamentum flavuma kadar olan mesafenin ölçülmesinin anlamlı olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmada 180 hastanın 79'una ilk denemede başarılı olunmuş. Dural yırtık veya kanlı BOS hiç saptanmamıştır (178). Çalışmamızda USG ile ciltten epiduraya kadar olan mesafe ölçüldü. LP yapılacak bölgenin anatomisi göz önüne alındığında ligamentum flavumdan sonra epidural aralık ve ondan sonrada dura mater yerleşmektedir. Sagittal düzlemde Ligamentum flavuma kadar yapılan ölçümle epiduraya kadar yapılan ölçümün LP başarısında benzer yaklaşımlar olduğu için benzer sonuçlara neden olacağı düşünülebilir.

Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 35 -850 günlük 19 hastayla yaptığı çalışmada hastaları ultrasonografik olarak işlemiden önce değerlendirmişler ve LP

yapılacak bölgeyi işaretlemişlerdir. İşaretlenen noktadan cilde dik olarak girerek LP yapmışlar. Yapılan 19 LP'nun 3'ünde ilk denemede başarılı olunamamış. Bunun nedenini çalışma yapılan çocukların yaşının küçük ve LP'nu yapan asistanların çoğunluğunun ilk 2 yıl asistanı olmasına bağlamışlardır (179). Mofidi ve arkadaşlarının yaptıkları, yaşları 18 ile 60 arası 80 hastayı kapsayan bir çalışmada hastaları iki gruba ayırmışlardır. 1. gruba USG yardımıyla, 2.gruba palpasyonla belirleyerek LP yapılmış. USG yardımıyla LP yapılan hastalarda hem ağrı daha az olmuş hem de travmatik LP sayısı istatistiki olarak anlamlı derecede az olmuştur (180). Shakihi ve arkadaşlarının yaptığı, bütün yaş gruplarını kapsayan bir meta analizde LP öncesi ultrasonla (USG) iğnenin girileceği aralığın, açısının ve epidural mesafesinin belirlenmesinden sonra LP yapılan hasta grubuyla, USG eşliğinde ve sadece palpasyonla LP yapılan gruplar karşılaştırılmış. Fakat bu meta analizdeki hastaların çoğunu doğum öncesinde spinal anestezi alan, oryantasyonu ve kooperasyonu uygun olan hastalar oluşturmuştur. İğnenin girileceği aralığın, açısının ve derinliğinin belirlenmesinden sonra LP yapılan grupla USG eşliğinde LP yapılan hasta grubundaki 624 hastanın 6'sında başarısızlık ve travmatizasyon saptanmıştır. Kontrol grubundaki (palpasyonla LP yapılan) hasta grubunda bulunan 610 hastanın 44'ünde travmatizasyon saptanmış ve istatikselsel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Sonuçta USG ile görüntüleme yapmanın travmatik LP ve başarısız epidural kateterizasyon riskini azalttığını göstermişlerdir. Bu başarıyı, USG sayesinde radyoloğun işlemi yapacak olan doktora, LP yapılacak bölgedeki optimal vertebra seviyesini ve epidural mesafeyi göstermesine bağlamışlardır. Ayrıca LP ve epidural kateterizasyon gibi işlemlerin özellikle pediatrik onkojide sık kullanıldıklarını ve başarısızlık durumunda bir çok olumsuzluğa yol açabileceklerini bildirmişlerdir. Bu yüzden bu hasta grubunda yapılacak LP ya da epidural kateterizasyon işleminde yardımcı olarak USG'nin kullanılmasını önermişlerdir (177). Çalışmamızda ölçümlü grupta travmatizasyon oranı % 7,9, ölçümsüz grupta % 14,2 olarak bulundu. Ölçümlü grupta travmatizasyon oranı ölçümsüz gruba göre daha düşük olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Bu konuda daha geniş popülasyonlarla çalışmaya ihtiyaç vardır.



## SONUÇ

Yapılan bir çok çalışmada LP 'larda USG kullanımının travmatizasyonları azalttığı gösterilmiştir ve önemi vurgulanmıştır. Çalışmamızda USG ile epidural mesafe ölçümü yapılan grupta travmatizasyon oranları yüzde olarak daha az olarak bulunsada, istatistiki olarak anlamlı değildir. Bu konuda daha geniş populasyonları kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- 1- Reichman E, Simon RR. Emergency Medicine Procedures. New York, NY: McGraw-Hill; 2004
- 2-Ross KL. Bakteriyel meningitis. In: Ross KL (ed). Central Nervous System Infectious Disease and Therapy. New York: Marcel Dekker Inc. 1997:99-126.
- 3- Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Affiliated Emergency Medicine Residency, Harvard Medical School, Boston, MA 02215, USA. Travmatik Lp insidansı.
- 4- Roberts JR, Hedges JR. Clinical Procedures in Emergency Medicine. 4th. Philadelphia, PA: Saunders; 2004.
- 5- Gray LD, Fedorko DP. Laboratory Diagnosis of Bacterial Meningitis. Clinical Microbiology Reviews 1992;5:130-45.
- 6- Karakartal G, Altay G, Arısoy ES, Doğanay M Menenjitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002:985-1018.
- 7- Greenlee JE, Carroll KC. Cerebrospinal Fluid in Central Nervous System Infections. Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM eds. Infections of the Central Nervous System Third ed. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins 2004:5-30).
- 8- Katz J. Atlas of Regional Anesthesia. Spinal and Epidural anatomy. A publish division of Prentice –Hall United States of America,1985.
- 9- Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2. baskı. Logos yayıncılık tic. A.S. İstanbul 1997;489- 91-98 91.
- 10-López, T. Sánchez, FJ. Garzón, JC; Muriel, C (January 2012). "Spinal anesthesia in pediatric patients". Minerva anesthesiologica 78 (1): 78–87
- 11.Guyton AC, Hall EJ. Textbook Of Medical Physiology. Eleventh edition . 2006: 764-765.

12. Mokri B (June 2001).The Molumentro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology* 56 (12): 1746–8. Doi : 10.1212/WNL.56.12.1746. PMID 11425944.
13. Chern JJ, Tubbs RS, Gordon AS, Donnithorne KJ, Oakes WJ. Management of pediatric patients with pseudotumor cerebri. *Childs Nerv Syst.* Jan 19 2012.
14. Gower DJ, Baker AL, Bell WO, Ball MR. Contraindications to lumbar puncture as defined by computed cranial tomography. *J Neurol. Neurosurg Psychiatry.*1987 Aug;50(8):1071-4
15. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med.* Dec 13 2001;345(24):1727-33
- 16-Baraff LJ, Byyny RL, Probst MA, Salamon N, Linetsky M, Mower WR. Prevalence of herniation and intracranial shift on cranial tomography in patients with subarachnoid hemorrhage and a normal neurologic examination. *Acad Emerg Med.* Apr 2010;17(4):423
- 17-Boesiger BM, Shiber JR. Subarachnoid hemorrhage diagnosis by computed tomography and lumbar puncture: are fifth generation CT scanners better at identifying subarachnoid hemorrhage? *J Emerg Med.* Jul 2005;29 (1):23-7.
- 18-Farley A, McLafferty E. Lumbar puncture. *Nurs Stand.* Feb 6-12 2008;22(22):46-8
- 19 -Reichman E, Simon RR. *Emergency Medicine Procedures.* New York, NY: McGraw-Hill; 2004.
- 20- Roberts JR, Hedges JR. *Clinical Procedures in Emergency Medicine.* 4th. Philadelphia, PA: Saunders; 2004.
- 21-Cooper N. Lumbar puncture. *Acute Med.* 2011;10(4):188-93.
- 22-Joffe AR. Lumbar puncture and brain herniation in acute bacterial meningitis: a review. *J Intensive Care Med.* Jul-Aug 2007;22(4):194-207.
- 23- Oliver WJ, Shope TC, Kuhns LR. Fatal lumbar puncture: fact versus fiction--an approach to a clinical dilemma. *Pediatrics.* Sep 2003;112(3 Pt 1) Lambert DH, Hurley RJ
- 24-Datta S. Role of needle gauge and tip configuration in the production of lumbar puncture headache. *Reg Anesth.* Jan-Feb 1997;22(1):66-72:e174
- 25-Aronson PL, Zonfrillo MR. Epidural cerebrospinal fluid collection after lumbar puncture. *Pediatr Emerg Care.* Jul 2009;25(7):467-8.-6.
- 26-Roos KL: Lumbar puncture, *Semin Neurol* 2003;23(1):105-14).
- 27- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı Mesleki beceri eğitimi öğrenim rehberi 2002

- 28- Johnston MV. Seizures in childhood. In: Nelson Textbook of Pediatrics, W.E. Nelson (ed), seventeenth edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia 2004; 1993-2009.
- 29-Nelson textbooks of pediatrics
- 30-Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. Menenjit etyopatogenez, klinik bulgular ve tanı 2003; 46: 57-138)
- 31-Tunkel AR, Scheld WM: Acute meningitis, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 5 ed."kitabında s.959-97, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 32-Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Mandell, Douglas and Bennett.s Principles and Practice of Infectious Diseases .
- 33- Karakartal G, Altay G, Arısoy ES, Doğanay M Menenjitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 985-1018.
- 34- De Gans J, Van de Beek D. European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2002; 347: 1549-56.
- 35-Adams RA, Victor M, Ropper AH. 1997 A. Infections of the Nervous System Bacterial, Fungal, Spirochetal, Parasitic and Sarcoid. B. Viral Infections of the Nervous System.Principles of Neurology. Edition 6. 1997: 695–776.
- 36- Davis, LE. Fungal infections of the central nervous system. Neurol Clin. 1999;17(4): 761–781.
- 37- Moris G, Garcia-Monco JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis. Arch. Intern. Med. 1999; 159(11): 1185–1194.
- 38- Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev 1992;5: 130-45.
- 39-Duke. T, Curtis N, Fuller DG. The management of bacterial meningitis in children. Expert Opin Pharmacother 2003; 4: 1227-40.
- 40-Alhan E, Bozdemir N, Yuksel B, Onenli N, Kocabaş E, Aksaray N. Epidemiology of meningococcal infections in children in mid-southern part of Turkey. Eur J Epidemiol.1995; 11(4): 393-396.
- 41-Gold R. Epidemiology of bacterial meningitis. Infect Dis Ciin North Am. 1999; 13(3): 515-525.
- 42- Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitis and the newborn infant. Infect Dis Ciin North

Am. 1999; 13(3): 711-33.)

43-Narkeviciutei I, Bernatoniene J, Mikelionytei A, Bernatoniene G, Baliukynaite V, Eidukevicius R. Aetiological diagnostics of acute bacterial meningitis in children. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 782-7.

44- Sigauque B, Roca A, Sanz S et al. Acute bacterial meningitis among children, in Manhica, a rural area in Southern Mozambique. *Acta Trop* 2008; 105: 21-7.

45-Leimkugel J, Adams FA, Gagneux S et al. An outbreak of serotype 1 *Streptococcus pneumoniae* meningitis in northern Ghana with features that are characteristic of *Neisseria meningitis* epidemics. *J Infect Dis* 2005; 192: 192-9.

46- URL: <http://who.int> (Kasým 2002 erişimi).

47-Kabani A, Jadavji T. Sequelae of acute bacterial meningitis in children. *Antibiot Chemother* 1992; 45: 209-17.

48- Mani R, Pradhan S, Nagarathna S, Wasiulla R, Chandramuki A. Bacteriological profile of community acquired bacterial meningitis: a ten-year retrospective study in a tertiary neurocare centre in South India. *Indian J Med Microbiol* 2007; 25: 108-14.

48-Theodoridou MN, Vasilopoulou VA, Atsali EE. Meningitis registry of hospitalized cases in children: epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout. Year period. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 101.

49- Aronin SI, Quagliarello VJ. New perspective on pneumococcal meningitis. *Hosp Pract* 2001; 2: 43-6, 49- 50, 51.

50-Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 144-166.

51-Kilian M, Husby S, Host A, Halken S. Increased proportions of bacteria capable of cleaving IgA1 in the pharynx of infants with atopic disease. *Pediatr Res* 1995; 38: 182-186.

52- Kilian M, Reinholdt J, Lomholt H, Poulsen K, Frandsen EV. Biological significance of IgA1 proteases in bacterial colonization and pathogenesis: critical evaluation of experimental evidence. *APMIS* 1996; 104: 321-338.

53-McGee ZA, Stephens DS, Hoffman LH, Schlech WF 3rd, Horn RG. Mechanisms of mucosal invasion by pathogenic *Neisseria*. *Rev. Infect. Dis.* 1983; 5 (Suppl. 4): S708–S714).

54-Aronin SI, Quagliarello VJ. New perspective on pneumococcal meningitis. *Hosp Pract* 2001; 2: 43-6, 49- 50, 519.

- 55-Van DM, Brandtzaeg P, Vander MJWM. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 144.
- 56-Burns IT, Zimmerman RK. Haemophilus influenzae type B disease, vaccines, and care of exposed individuals. *J Fam Pract* 2000; 49 (9 ): 7-13.
- 57- Leib SL, Tauber MG. Pathogenesis of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13: 527-548.
- 58-Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology and progress. *N Engl J Med* 1992; 327: 864-872.
- 59-Tuomanen E. Entry of pathogens into the central nervous system. *FEMS Microbiol Rev* 1996; 18: 289-299.
- 60- Saukkonen K, Sande S, Cioffi C. The role of cytokines in generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. *J Exp Med* 1990; 171: 439-448.
- 61- Saez LX, Jafari HS, Severien C. Enhanced attenuation of meningeal inflammation and brain edema by concomitant administration of anti-CD18 monoclonal antibodies and dexamethasone in experimental Haemophilus meningitis. *J Clin Invest* 1991; 88: 2003-2011.
- 62-Weber JR, Angstwurm K, Burger W, Einhaupl KM, Dirnagl U. Anti-ICAM-1 (CD54) monoclonal antibody reduces inflammatory changes in experimental bacterial meningitis. *J Neuroimmunol* 1995; 63: 63-68.
- 63- Riordan FA, Cant AJ. When to do a lumbar puncture. *Arch Dis Child*. 2002;87: 235-237.
- 64- Walsh-Kelly C, Nelson D, Smith D, Losek J, Melzer-Lange M, Hennes H, et al. Clinical predictors of bacterial versus aseptic meningitis in childhood. *Ann Emerg Med* 1992; 21:910–914.
- 65-Oostenbrink R, Moons K, Theunissen C, Derksen-Lubsen G, Grobbee D, Moll H. Signs of meningeal irritation at the emergency department: how often bacterial meningitis? *Paediatr Emerg Care* 2001; 17:161–164.
- 66- Bonsu BK, Harper MB. Fever interval before diagnosis prior antibiotic treatment and clinical outcome for young children with bacterial meningitis. *Clin.infect.dis* 2001;32. 566-572.
- 67- Valmani P, Makela M, Kataja M, Peltola H. Multivariate prognostication in bacterial meningitis of childhood. *Scand J infect Dis* 1987;19 29-34.

- 68- Davenport R. Acute headache in the emergency department. *J Neurosurg Psychiatry* 2002; 72 Suppl 2: 33-37.
- 69- Behrman ER, Kliegman MR, Jenson BH. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th edition. 2008: 2037-2047.
- 70-Yung AP, McDonald MI: Early clinical clues to meningococcal meningitis. *Med J Aust* 2003; 178: 134-137.
- 71- Offringa M, Moyer VA. An evidence-based approach to managing seizures associated with fever in children. *West J Med* 2001; 175: 254-259.
- 72- Singal M, Skippen P, Isaacs D. Commentaries on Fluid therapy for acute bacterial meningitis *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal* Volume 4, Issue 1, Date: March 2009: 61-64.
- 73- Kaplan SI. Clinical presentations, diagnosis and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect. Dis. Clin North Am* 1999; 13: 579-594.
- 74- Ross KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis in children and adults. In: Scheld W, Whitley RJ, Durack DT. *Infections of the Central Nervous System*. 1997:335-401.
- 75- Kressler SI, Dajani AS. *Listeria meningitis in infants and children. Pediatr Infect Dis J*: 1990; 9: 61-63.
- 76-Santos LC, Simões J, Severo M, Vazquez J, Lecour H. Bacterial meningitis in an urban area: etiologic study and prognostic factors. *Infection*. 2007;35(6):406-13.
- 77- Coscojuela M, Moreno M, Otin L. Use of universal PCR on cerebrospinal fluid to diagnose bacterial meningitis in culture-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 67-69.
- 78-Saravolatz L, Manzor O, Vandervelde N. Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 40-45
- 79-Centers for Disease Control. ACIP. Mumps prevention. *MMWR* 1989;38:388-400
- 80-Eisenstein LE, Calio AJ, Cunha BA. Herpes Simplex (HSV-1) Aseptic Meningitis. *Heart and Lung* 2004; 33:196-197.
- 81- Ross KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis in children and adults. In Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT (ed). *Infections of the central nervous system* Lippincott-Raven 2nd ed 1997 Philadelphia 335-401
- 82- Ross KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis in children and adults. In:

- Scheld W,Whitley RJ,Durack DT. Infections of the Central Nervous System .1997:335-401.
- 83-Lutsar I, Friedland IR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid. Clin Pharmacokinet 2000; 39: 335-43.
- 84-Ross KL. Bacterial meningitis In. Ross KL, ed. Central Nervous system infectious Disease and therapy. New York: Marcel Dekker Inc,1997: 99-126.
- 85-Levinson W. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji 8. Baskı. 2006: 109-319.
- 86- Barton LL, Mets MB. Lymphocytic choriomeningitis virus: pediatric pathogen and fetal teratogen. Pediatr Infect Dis J 1999;18:540-1.
- 87- Kara A. Menenjit Tedavisi. Çocuk Enfeksiyon Dergisi. 2007; 1: 40-44.
- 88-Vandecasteele SJ, Knockaert D, Verhaegen J, Van Eldere J, Peetermans. The antibiotic and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis in adults: do we have to change our strategies in an era of increasing antibiotic resistance? Acta Clin Belg 2001; 56: 225-33.
- 89- Kaul A, Chandwani S. Dexamethasone in bacterial meningitis: to use or not to use? Indian J Pediatr 1996; 63: 583-9.
- 90- Saez-Llorens X, McCracken GH Jr. Antimicrobial and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am 1999; 13: 619-36.
- 91- Ozen M, Kanra G, Kara A, Bakar EE, Ceyhan M, Secmeer G, Cengiz AB. Long term beneficial effects of dexamethasone on intellectual and neuropsychological outcome of children with pneumococcal meningitis. Scand J Infect Dis 2006; 38: 104-9.
- 92-George HS, Desiree M, Gregory GDH . Conjugate vaccines for preventing Haemophilus influenzae type B infections. The Cochrane Collaboration Issue 2. 2009:1-7.
- 93- Conterno LO, da Silva FCR, Ruggeberg JU, Heath PT. Conjugate vaccines for preventing meningococcal C meningitis and septicaemia The Cochrane Collaboration Issue 2. 2009:1-18.
- 94- Cherry JD. Aseptic meningitis and viral meningitis. Feigin RD, Cherry JD, ed. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4. ed. Philadelphia: Saunders, 1998:450-7.
- 95- Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:959-97.
- 96-Osborn LM, Dewitt TG, First LF, Zenel JA . Pediatri . 2007: 777-818.
- 97- Hviid A, Melbye M. The Epidemiology of Viral Meningitis Hospitalization in



Childhood Epidemiology 2007;18: 695–701.

97-Cherry JD. Aseptic meningitis and viral meningitis. Feigin RD, Cherry JD, ed. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4. ed. Philadelphia: Saunders, 1998:450-7.

98-Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol 2011;10:63–74.

99-Levinson W. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji 8. Baskı. 2006: 109-319.

100-Mailles A, Stahl JP; Steering Committee and Investigators Group. Infectious encephalitis in france in 2007: a national prospective study. Clin Infect Dis 2009;49:1838–47.

101-Gnann JW Jr. Meningitis and encephalitis caused by mumps virus. Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, ed. Infections of the Central Nervous System. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:169-80.

102- Rotbart HA. Aseptic and viral meningitis. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2. ed. New York: Churchill Livingstone, 2003:284-91.

103-Barton LL, Mets MB. Lymphocytic choriomeningitis virus: pediatric pathogen and fetal teratogen. Pediatr Infect Dis J. 1999;18: 540-1.

104-Hauschildt S, Kleine B. Bacterial stimulators of macrophages. Int Rev Cytol. 1995;161:263–331

105- Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:959-97

106-Whitley RJ. Viral infections of the central nervous system . In : Gershon AA , Hotes PJ , Katz SL, eds . Krugman's Infectious Diseases of Children 11th ed. Philadelphia: Mosby. 2004:855-878.

107-Neyzi O, Ertuğrul T. Menenjitler. Pediatri'de. Ed. 3.baskı, Nobel Tıp Kitabevi. 2002: 481-485

108-Chemtob S, Reece ER, Mills EL. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in enteroviral meningitis. Am J Dis Child 1985;139:292–4.

109-Sawyer MH, Rotbart HA. Viral Meningitis and Aseptic Meningitis Syndrome. Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM eds. Infections of the Central Nervous System Third ed. Philadelphia. Liippincott Williams and Wilkins 2004: 75-93

- 110-Gnann JW Jr. Meningitis and encephalitis caused by mumps virus. Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, ed. *Infections of the Central Nervous System*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:169-80.
- 111-Berger JR, Simpson DM. Neurological complications of AIDS. Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, ed. *Infections of the Central Nervous System*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:255-71.
- 112-Abzug MJ, Levin MJ, Rotbart HA. Profile of enterovirus disease in the first two weeks of life. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12: 820-4.
- 113-102- Negrini B, Kelleher K, Wald E. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000; 105:316-319.
- 114-Nigrovic L, Kuppermann N, Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in post-Haemophilus influenzae era. *Paediatrics* 2002; 110:712-719.
- 115-Wallach J. Tanıda Laboratuar Testleri. Yedinci baskı. 2003: 263-287.
- 116-Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed Tomography of The Head Before Lumbar Puncture for Suspected Meningitis. *The New England Journal of Medicine* 2001; 345:1727-33.
- 117- Nowak DA, Boehmer RB, Fuchs HH. A Retrospective Clinical, Laboratory and Outcome Analysis in 43 Cases of Acute Aseptic Meningitis. *European Journal of Neurology*. 2003; 10: 271-280.
- 118-Fietta A, Meloni F, Cascina A, et al. Comparison of a whole-blood interferon-gamma assay and tuberculin skin testing in patients with active tuberculosis and individuals at high or low risk Mycobacterium tuberculosis infection. *Am J Infect Control* 2003; 31:347-53.
- 119- Yalçın I, Salman N, Somer A. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları. 2008: 103-298.
- 120-Sağlık bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi 2011.
- 121- Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000; 356: 1099-104.
- 122-Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: A systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 761-76.
- 123- Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: A systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 761-76.
- 124- Delacourt C, Poveda JD, Churean Q et al. Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1995;126:703-709.

- 125-Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM: Infection of the Central Nervous System, 3rd ed., s.1-30,nLWW, Philadelphia (2004).
- 126- Prasad K, Singh MB: Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. The Cochrane Collaboration Issue 1. 2009:1-10.
- 127- Swanson DS, Jeffrey R, Starke JR. Drug-resistant tuberculosis in pediatrics. *Pediatr. Clin. North Am* 1995; 42: 553-77.
- 128-Özçelik U. Çocuklarda Tüberküloz Tedavisi. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu Kitabı. Samsun 2003:184-186.
- 129-American Academy of Pediatrics. Tuberculosis In: Pickering LK, ed 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2000: 593-613.
- 130-Özçelik U. Çocuklarda Tüberküloz Tedavisi. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu Kitabı. Samsun 2003:184-186.
- 131- Mandalakas AM, Starke JR, Current concepts of childhood tuberculosis. *Pediatric Infectious Dis*;2005; 16:93-104.
- 132- Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid related hepatitis: a United States Public Health Service Cooperative Surveillance Study. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 991-1001.
- 133-134-Graham SM, Daley HM, Banerjee A, et al. Ethambutol in tuberculosis: time to reconsider. *Arch Dis Child* 1998; 79: 274-8.
- 134-World Health Organization. Ethambutol efficacy and toxicity. Literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children. WHO/HTM/TB/2006.365. Geneva, Switzerland: WHO, 2006.
- 135- Marais BJ, Gie RP, Simon Schaaf H, et al Childhood Pulmonary Tuberculosis: Old Wisdom and New Challenges. *Am J Respir Crit Care* 2006;173:1078-90.
- 136-Stevens JG, Cook ML. Latent herpes simplex virus in spinal ganglia of mice. *Science* 1971; 173:843-5.
- 137-Hollidge BS, González-Scarano F, Soldan SS. Arboviral encephalitides: transmission, emergence, and pathogenesis. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010;5: 428-42.
- 138-Whitley RJ, Kimberlin DW. Herpes simplex encephalitis: children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:17-23.
- 139- Amlie-Lefond C, Kleinschmidt-De Masters BK, Mahalingam R, David LE, Golden DH. The vasculopathy of varicella-zoster virus encephalitis. *Ann Neurol* 1995;37: 784-90.

- 140- Centers for Disease Control. ACIP. Mumps prevention. *MMWR* 1989;38: 388-400.
- 141- Yao K, Honarmand S, Espinosa A, Akhyani N, Glaser C, Jacobson S. Detection of human herpesvirus-6 in cerebrospinal fluid of patients with encephalitis. *Ann Neurol*. Mar 2009;65(3): 257-67.
- 142-Hollidge BS, González-Scarano F, Soldan SS. Arboviral encephalitides: transmission, emergence, and pathogenesis. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010;5: 428-42.
- 143-Donoso Mantke O, Vaheri A, Ambrose H, et al.; European Network for Diagnostics of Imported Viral Diseases (ENIVD) Working Group for Viral CNS Diseases. Analysis of the surveillance situation for viral encephalitis and meningitis in Europe. *Euro Surveill* 2008;13:pii:8017
- 144-Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al.; UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010;10: 835-44
- 145- Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10: 63-74.
- 146- Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, et al. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. *Pediatrics* 2010;126:952-60.
- 147-Mailles A, Stahl JP; Steering Committee and Investigators Group. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 2009;49: 1838-47.
- 148- Romero JR, Newland JG, Diagnosis of viral encephalitides: Nonzoonotic-associated viruses, *The pediatric infectious disease journal*, 25 (2006) 739-740.
- 149- Graeff-Teixeira C, da Silva AC, Yoshimura K (Apr 2009. *Clinical Microbiology Reviews* 22 (2): 322-48.
- 150-Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 1995;171:857-63
- 151-De Tiège X, Rozenberg F, Héron B. The spectrum of herpes simplex encephalitis in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12: 72-81.

- 152-Steiner I. Herpes simplex virus encephalitis: new infection or reactivation? *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 268-74.
- 153- Studahl M, Lindquist L, Eriksson BM, Günther G. Acute viral infections of the central nervous system in immunocompetent adults: diagnosis and management. *2013 Feb*;73(2):131-58.
- 154-Whitley R, Arvin A, Prober C, et al. A controlled trial comparing vidarabine with acyclovir in neonatal herpes simplex virus infection. *Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. N Engl J Med* 1991; 324: 444–9.
- 155- Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2010;17: 999–e57.
- 156-Hollidge BS, González-Scarano F, Soldan SS. Arboviral encephalitides: transmission, emergence, and pathogenesis. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010;5: 428–42.
- 157- Soneck R, Andrei G, De Clercq E. Current pharmacological to the therapy of varicella zoster virus infections: a guide to treatment. *Drugs* 1999; 57: 187-206.
- 158- Dale RC, Brilot F, Banwell B. Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2009;22: 233–40.
- 159- Breese EH, Dalmau J, Lennon VA, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: early treatment is beneficial. *Pediatr Neurol* 2010;42: 213–14.
- 160-McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, et al. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997;63: 321-6
- 161- Fowler A, Stödberg T, Eriksson M, et al. Childhood encephalitis in Sweden: etiology, clinical presentation and outcome. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12: 484–90.
- 162-Harald G. De C, Lieve E, Johan H, and Luc J.M. M. Differential diagnosis between viral and bacterial meningitis in children. *European Journal of Emergency Medicine*. December 2007. 14(6): 343-34.
- 163-Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C, Daikos GL, Lagona E, Douridas P, et al. Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases. *PLoS ONE*. Aug 2007; 674;2(7):1-6.
- 164-Ceyhan M, Yıldırım İ, Balmer P, Borrow R, Dikici B, Turgut M, et al. A Prospective Study of Etiology of Childhood Acute Bacterial Meningitis, Turkey . *emerging Infectious Diseases*. 2008; 14(7): 1089-1096.

- 165-Taşkesen M, Taş MA. Çocuklarda merkezi sinir sistemi enfeksiyonları. Dicle Tıp Dergisi 2007; 34: 1236.
- 166-Aygün AD, Şen Ç, Aydınoglu AH ve ark. Elazığ'da bölgesel tıp merkezinde çocukluk çağı menenjitleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2001; 44: 141-8.
- 167-Riordan FA ,Cant AJ. When to do a lumbar puncture . Arch Dis Child. 2002;87: 235-237.
- 168-Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Mandell, Douglas and Bennetts. Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth ed. New York: Churchill Livingstone, 2005: 1083- 126.
- 169- Çiftdoğan DY, Vardar F, Bayran N, Yıldız B. Çocukluk çağı bakteriyel ve aseptik menenjit ayırıcı tanısında serum ve beyin omurilik sıvısı C-reaktif protein düzeyinin önemi. Ege Pediatri Bülteni 2009;16:123-9
- 170-Howard SC, Gaijar AJ, Cheng C, Kritchevsky SB, Somes GW, Harrison PL, Ribeiro RC, Rivera GK, Rubnitz JE, Sandlund JT, de Armendi AJ, Razzouk BI, Pui CH.JAMA 2002 Oct 23-30;288 (16):2001-7 lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia.
- 171- Glatstein M, Zucker M, Arik A. Incidence of traumatic lumbar puncture: experience of a large tertiary care pediatric hospital. Clin Pediatr 2011;50:1005–9.
- 172-Shaikh F, Voicu L, Tole S, To T, Doria AS, Sung L, Alexander S.The risk of traumatic lumbar punctures in children with acute lymphoblastic leukaemia-Eur J Cancer, 2014 May;50(8):1482-9. doi: 10.1016/j.ejca.2014.02.021. Epub 2014 Mar 19.
- 173-12- Nigrovic LE, Kuppermann M, Neuman MI. Risk factors for traumatic or unsuccessful lumbar punctures in children. Ann Emerg Med 2007;49:762–71.
- 174-Rao S, van Holsbeeck L, Musial JL, Parker A, Bouffard JA, Bridge P, et al. A pilot study of comprehensive ultrasound education at the Wayne State University School of Medicine: a pioneer year review. J Ultrasound Med2008;27:745-9.
- 175- Hoppman R, Cook T, Hunt P, Folwer S, Paulman L, Wells J, et al. Ultrasound in medical education: a vertical curriculum at the University of South Carolina School of Medicine. J S C Med Assoc2006;102:330-4.
- 176- Rapp H-J, Folger A, Grau T. Ultraound-guided epidural catheter insertion in children. Anesth Analg 2005; 101:333-339
- 177-Shaikh F, Brzezinski J, Alexander S, Arzola C, Carvalho JC, Beyene J, Sung L. Ultrasound imaging for lumbar punctures and epidural catheterisations: systematic review

and meta-analysis. *BMJ* 2013 Mar 26;346.

178- Hae K. Kil, M.D., Jang E. Cho, M.D., Won O. Kim, M.D., Bon N. Koo, M.D., Sang W. Han, M.D., and Ji Y. Kim, M.D. Prepuncture Ultrasound-Measured Distance: An Accurate Reflection of Epidural Depth in Infants and Small Children. *Reg Anesth Pain Med* 2007;32: 102-106.

179-Kim S, Adler DK. Ultrasound-assisted Lumbar Puncture in Pediatric Emergency Medicine. *J Emerg Med.* 2014 Apr 25. pii: S0736-4679(13)01518-7.

180- Mofidi M, Mohammed M, Saidi H, Kianmehr N, Ghasemi A, Hafezimoghadam P, Rezai M. Ultrasound guided lumbar puncture in emergency department: Time saving and less complications. *J Res Med Sci.* 2013 Apr;18(4):303-7.

181-Fritz J, Thomas C, Clasen S, Claussen CD, Lewin JS, Pereira PL. Freehand real-time mri-guided lumbar spinal injection procedures at 1.5 t: Feasibility, accuracy, and safety. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:W161-7.

## ÖZGEÇMİŞ

29 Eylül 1977 Kahramanmaraş Andırın doğumluyum. İlkokulu Andırın Akçakoyunlu Köyü İlkokulu, ortaokulu Andırın Ortaokulu, liseyi Kadirli Lisesinde okudum. Üniversite eğitimimin 1998-2002 tarihleri arasında Adana'da Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinde, 2003-2005 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamladım. 3 yıl kadar Osmaniye'nin Sumbas ilçesinde pratisyen hekimlik ve Sağlık Grup Başkanlığı görevlerinde çalıştım. 2009-2010 tarihleri arasında şu anda görev yaptığım Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Bölümünü kazanarak göreve başladım.