

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PEDIATRİ ANABİLİM DALI**

**AKUT BAKTERİYEL MENEJİTLİ HASTALARDA SERUM VE BOS NÖRON
SPESİFİK ENOLAZ DÜZEYLERİNİN KOMPLİKASYONLAR VE KLİNİK
GİDİŞLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Şadan HACİSALİHOĞLU

Trabzon- 2004

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PEDIATRİ ANABİLİM DALI**

**AKUT BAKTERİYEL MENEJİTLİ HASTALARDA SERUM VE BOS NÖRON
SPESİFİK ENOLAZ DÜZEYLERİNİN KOMPLİKASYONLAR VE KLİNİK
GİDİŞLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Şadan HACISALİHOĞLU



Tez Danışmanı: Prof. Dr. F. Müjgan SÖNMEZ

Trabzon- 2004

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Akut Bakteriyel Menenjit.....	3
2.1.1Tanım.....	3
2.1.2.Etyoloji Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Patogenez.....	5
2.1.4.Fizyopatoloji.....	6
2.2.1.Klinik bulgular.....	7
2.2.2.Laboratuvar Bulguları ve Tanı.....	12
2.3. Latex Aglutinasyon Testi.....	14
2.4. C-reaktif Protein.....	14
2.5.Limulus Lizat.....	15
2.6. Ayırıcı Tanı.....	16
2.7. Komplikasyonlar.....	17
2.8.Prognoz.....	18
2.9.Tedavi.....	19
2.10.Antienflamatuvar Tedavi.....	20
2.11.Kemoproflaksi.....	21
2.12.Korunma.....	21
3. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ (NSE).....	22
4. MATERYAL METOT.....	26
4.1. Hastalar.....	26
4.2.Nörolojik Değerlendirme.....	27
4.3.Kullanılan İstatistiksel Yöntemler.....	28
5. BULGULAR.....	29
5.1. Hastaların Genel Özellikleri.....	29
5.2. Hastaların Serum CRP Düzeyleri.....	32
5.3 Hastaların BOS NSE Düzeyleri.....	33
5.4. Hastaların Serum NSE Düzeyleri.....	34
5.5.Komplikasyonlar.....	35
6.TARTIŞMA.....	37
7.SONUÇLAR.....	48
8.ÖZET.....	50
9.İNGİLİZCE ÖZET.....	51
10.KAYNAKLAR.....	52

KISALTMALAR

ABM	:	Akut Bakteriyel Menenjit
ADH	:	Antidiüretik hormon
BOS	:	Beyin omurilik sıvısı
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
CİE	:	Counter immünelektroforez
CRP	:	C-reaktif protein
DIC	:	Dissemine intravasküler koagulasyon
GOD	:	Glukoz oksidaz
IL	:	İnterlökin
IKK	:	İntrakranial kanama
LP	:	Lomber ponksiyon
MR	:	Manyetik rezonans görüntüleme
NNE	:	Non-nöronal enolaz
NSE	:	Nöron spesifik enolaz
POD	:	Peroksidaz
PNL	:	Polimorfonükleer lökosit
SSS	:	Santral sinir sistemi
SE	:	Status epileptikustan
SAK	:	Subaraknoid kanama
TNF-α	:	Tümör nekroz faktör alfa
TGF-β	:	Transforming growth faktör-beta

GİRİŞ

Menenjit özellikle çocukluk döneminde sık görülen ve daha küçük yaşlarda belirgin olmak üzere her yaş grubunda nörolojik komplikasyon ve sekellere (subdural efüzyon veya ampiyem, sağrlık, hidrosefali, mental-motor retardasyon gibi) neden olabilen bir enfeksiyondur (1). Menenjitte nöron hasarının düzeyine göre nöron metabolizmasında değişiklikler oluşmaktadır. Bu değişikliklerin laboratuvar yansımaları klinik gözlem ve komplikasyonların takibinde yardımcı olabilir.

Nöron spesifik enolaz (NSE) nöronal hasarın bir belirleyicisidir. Stroke ve anoksi sonrası akut olarak artar. Enolaz; α , β ve γ olmak üzere üç dimerik formu olan bir glikolitik enzimdir. γ fraksiyonu nöronlarda ve nöroektodermal dokuda yoğun şekilde bulunur ve bu fraksiyon nöron spesifik enolaz (NSE) olarak isimlendirilir (2). NSE beyinde glikolitik enerji metabolizması için kritik bir enzimdir ve anoksik beyin zedelenmesi sonrası klinik seyir ve prognozun belirleyicisi olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (2).

Nörolojik lezyonu olan hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) NSE konsantrasyonları ile ilgili yapılan çalışmalarda santral sinir sistemindeki hücre hasarı derecesi ile bu proteinin düzeyi arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (3). NSE santral sinir sistemindeki (SSS) destrüktif olayların belirleyicisi olarak kullanılabilir. NSE yalnızca prognostik açıdan değil, hastalığın seyrinin monitörize edilmesi yönünden de oldukça yararlıdır. Ayrıca beyin hücre zedelenmesini azaltmak için kullanılan hiperventilasyon, barbitüratlar, kalsiyum kanal blokerleri veya mannitol gibi tedavi yöntemlerinin etkinliğinin belirlenmesinde değerli bir göstergedir. Bakteriyel menenjitlerde BOS ve serum NSE düzeylerinde artma olduğu ve klinik komplikasyonlarla NSE düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunduğu daha önce rapor edilmiş az sayıda çalışmada bildirilmiştir (4).

Bu çalışmada menenjitli hastalarda akut dönemde ve hastalığın takibi süresince aralıklı olarak BOS ve kan NSE, ayrıca kan C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ölçülerek BOS ve kan NSE düzeylerindeki değişim ile komplikasyonlar ve klinik seyir arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.AKUT BAKTERİYEL MENENJİT

2.1.1 TANIM

Akut Bakteriyel Menenjit (ABM), leptomeninkslerin ve subaraknoid bölgenin bakteri, virüs, parazit ve mantar gibi enfeksiyon ajanları ile oluşan ciddi akut bir enflamasyondur (1). Antimikrobiyal ve diğer destekleyici tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen halen morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır (5).

2.1.2. ETYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

Menenjit epidemiyolojisinde insidansı etkileyen bazı faktörler vardır. Bunlardan en önemlisi yaştır. Miadında doğan bebeklerde 1:2000, pretermelerde 3:1000 oranında bakteriyel menenjit görülür (6). Menenjitlerin % 90'ı 1-5 yaş arasında görülmektedir. İmmün yanıtın az ve yetersiz olması nedeni ile ilk yaşlarda menenjit riski daha fazladır. Konjenital veya edinsel immün yetersizlikler, düşük sosyo-ekonomik düzey, prematür doğum ve altta yatan kronik ve sistemik hastalıkların varlığı da menenjit oluşma riskini artırmaktadır (7).

Gelişmiş ülkelerde çeşitli aşılamalarla bazı menenjit etkenlerinin dağılım yaşlarında ve insidansında azalma görülmüştür (1,8). Bakteriyel menenjit etkenleri yukarıda bahsedilen hazırlayıcı faktörlere ve yaşa bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Tablo I) (9).Yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan etkenler grup B *streptokoklar*, *E. Coli*, *L. monositogenes* ve *K. pnömonia* ' dir. Geç başlangıçlı menenjit ya da immün sistemi zayıflatan nedenler varsa *S. aureus*, *S. epidermidis* veya *P.aeruginosa* etken olabilir. Aşının rutin uygulanmadığı bölgelerde 3 ay ile 3 yaş arasında en sık tespit edilen mikroorganizmalar *H. influenza*, *S.pneumonia* ve *N.meningitidis*'tir. Beş yaş üzerindeki çocuklar ve erişkinlerde en sık etken patojen *S. pnömonia* ve *N. meningitidis*'tir. İmmün yetmezlikli veya nörolojik cerrahi girişimli hastalarda *Stafilokokus spp.*, gram negatif enterik basiller veya *P. aeruginosa* menenjite neden olabilir (1). Konak savunması yedi yaşında *H.influenza*'ya karşı olgun hale gelir ve bu yaştan sonra görülme oranı azalır. Meningokok ve pnömokok menenjitinin hızı ilk bir yaşta en yüksektir, ancak 3 ayın

altında seyrekdir. Meningokoksik menenjit genellikle sporadiktir. Ancak bazı etnik grup ve toplu yaşam alanlarında (askeri birlikler, kırsal, yatılı okullar) epidemilere neden olabilir. Meningokok epidemilerine genellikle *N.meningitidis* tip A neden olur. Erişkinlerde görülen menenjitlerin çoğundan pnömokoklar sorumludur. Kolaylaştırıcı faktör olmadıkça *H. influenza* erişkinlerde menenjite neden olmaz (1,9).

H.influenzae tip B sonbahar ve kış aylarında pik yapar. Pnömokok ve meningokok menenjitleri en sık kış aylarında görülmekle beraber, meningokoksik menenjit endemik veya epidemik vakalar şeklinde görülebilir (10).

Tablo I. Yaş grupları ve predispozan faktörlere göre akut bakteriyel menenjit etkenleri

Yaş	Etken
0-4 Hafta	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>K. pneumoniae</i> , Salmonella spp. Enterococcus spp.
4-12 hafta	<i>S. agalactiae</i> , <i>E coli</i> , <i>L.monocytogenes</i> , <i>Haemofilus influenzae</i> , <i>S.pneumoniae</i> ,
3 ay-5 yaş	<i>H.influenzae</i> , <i>S.pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>
5 yaş üzeri	<i>S.pneumoniae</i> , <i>N.meningitidis</i>
>50 yaş	<i>S.pneumoniae</i> , <i>N.meningitidis</i> , <i>L.monocytogenes</i> , aerobik gram negatif basiller
İmmün yetmezlikte	<i>S.pneumoniae</i> , <i>N.meningitidis</i> , <i>L.monocytogenes</i> , aerobik gram negatif basiller
Kafa kaidesi kırığı	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , A grubu beta hemolitik streptokoklar
Kafa travması	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , aerobik gram-negatif basiller, <i>S.aureus</i> ,
Nöroşirtürji sonrası	<i>S.epidermidis</i> , aerobik gram-negatif basiller
Serebrospinal şant	<i>S.aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , aerobik gram-negatif basiller <i>Propionibacterium acnes</i>

Konak savunma sistemini zayıflatan, konjenital veya akkiz defektler ya da immun yetmezlik durumlarında menenjit riski artmakta ve kısmen az rastlanılan *S. aureus*, *Pseudomonas*, koagulaz (-) stafilokok, salmonella türleri, *L. monositogenes* gibi bakteriler menenjite neden olabilmektedir (7).

2.1.3. PATOGENEZ

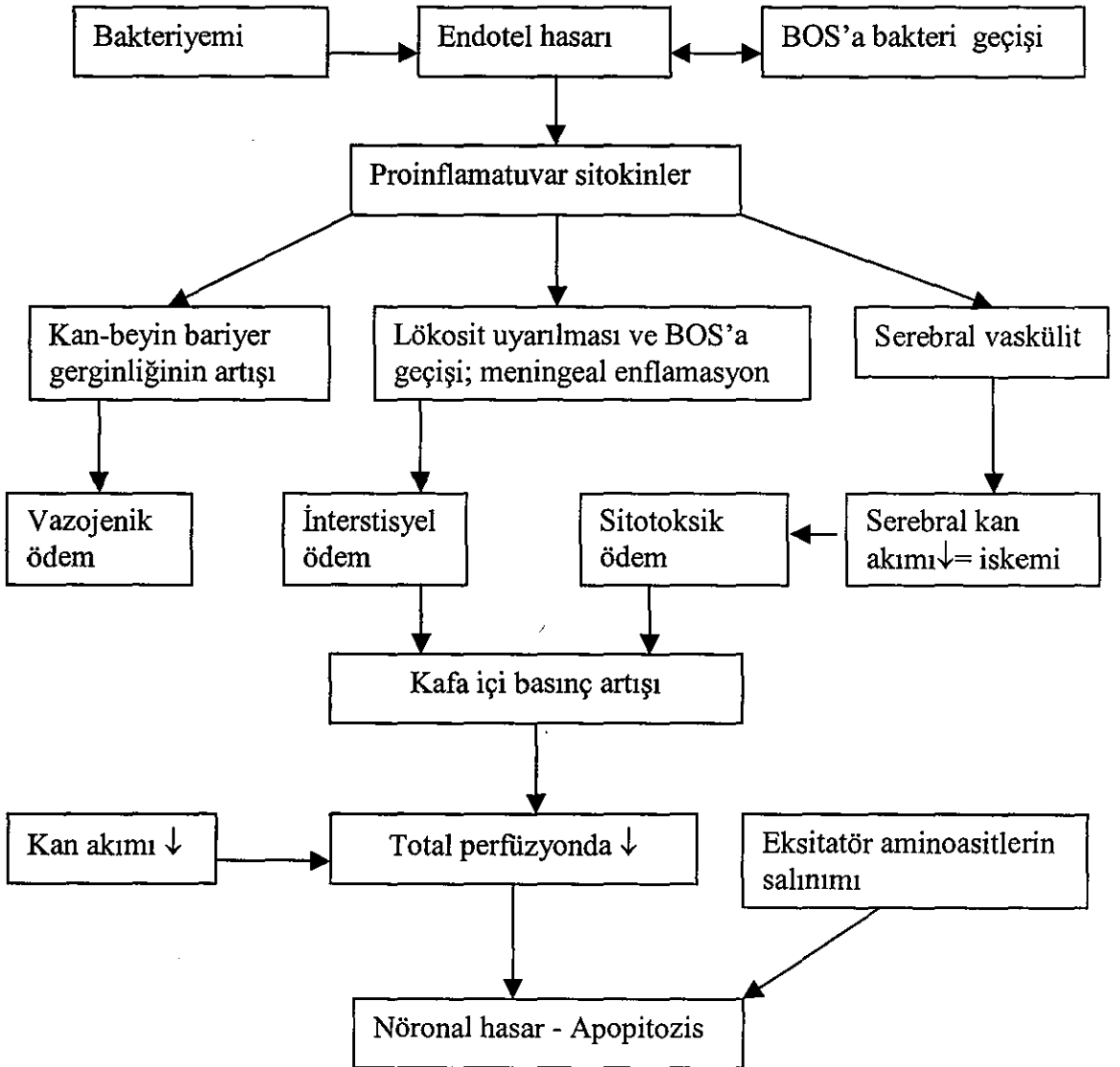
Akut bakteriyel menenjitin patogenezi son yıllarda oldukça iyi aydınlatılmıştır. Menenjit etkenlerinin çoğu, kişiden kişiye solunum yolu ile bulaşır. Bu mikroorganizmalar polisakkarid yapısındaki kapsül, fimbria veya pili ve bakteri enzimlerinin yardımı ile siliyasız nazofarinks epiteline yapışır ve kolonizasyon oluştururlar (11).

Menenjit en sık olarak mikroorganizmaların kan yolu ile gelerek mukozal yüzeylerde kolonize olmasıyla gelişir (1). Neonatal dönemde patojenler genellikle doğum sırasında annenin genital ve intestinal sekresyonlarının aspirasyonu sonucu ve uzun süreli bakım alanlarda nazokomiyal yoldan kazanılmaktadır (1). Yenidoğan ve çocuklarda nazofarinkse kolonize olan kapsüllü bakterilerin kana geçmesi ile ABM meydana gelir. Viral enfeksiyonlarda ise üst solunum yolundan invazyon, kan yolu ile bulaştan önce gelmektedir. Sonuçta mikroorganizma savunmasız kalan kan-beyin bariyerine hematogen yolla gelerek koroid pleksustaki kapillerler aracılığı ile ventrikül sıvısına ulaşır. Ayrıca ABM, meninkslere paranazal sinüsler veya ortakulak ve mastoidden direkt mikroorganizmanın yayılımı sonucu oluşabilir. Saçlı deriye olan penetre travmalar, nöroşirürji girişimleri ve spinal anestezi komplikasyonu sonucunda ABM meydana gelebilir. Meningosel ve dermal sinüs gibi konjenital dural defekti olan hastalarda da direkt yayılım söz konusu olabilir (1).

Günümüzde ABM patogenezi en az bilinen basamak bakterilerin kan-beyin bariyerini aşıp BOS'a ulaşmalarıdır (7). Koroid pleksus içindeki kapillerlerin geçirgenlik gösteren yapılarından dolayı bu bölge BOS'a geçişin en uygun olduğu kısımdır. Konağın BOS'unda defans mekanizması olmadığından bakteriler burada süratle çoğalırlar (7). Akut evrede beyin ve medulla spinalis ödemli ve şiştir, subaraknoid mesafede eksuda mevcuttur. *H. influenza* menenjitinde eksuda bazalde, pnömokok menenjitinde longitudinal sinüse yakın beyin konveksitesinde yerleşir. Enfeksiyon uzun süre devam ederse ventriküllere yayılıp ventrikülite neden olabilir.

2.1.4.FİZYOPATOLOJİ

Akut bakteriyel menenjitte subaraknoid aralıkta oluşan meningeal enflamasyonda gram negatif bakterilerin hücre duvarı ürünleri (lipopolisakkaridler ve peptidoglikanlar) ile gram pozitif bakteriyel ürünlerin (peptidoglikanlar ve lipoteikoik asit) önemli rol oynadıkları gösterilmiştir. Enflamasyon bakterinin direkt etkisinden çok konağın enflamatuvar yanıtı sonucu ortaya çıkar (11). Mikroorganizma SSS'ne girdiğinde hızla çoğalır ve yukarıda bahsedilen bakteriyel ürünler aktif hale gelir (Şekil-1) (1).



Şekil 1: ABM fizyopatolojisi (nöronal harabiyetin gelişmesi)

Bu etkili enflamatuar maddeler, beyin makrofaj hücrelerini stimüle ederek çeşitli sitokinlerin salınımına neden olurlar. Bunlar tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), Interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8 gibi proenflamatuar mediatörler; IL-10 ve transforming growth faktör- β (TGF- β) gibi antienflamatuar mediatörler; trombosit aktive edici faktör, nitrik oksit, araşidonik asit metabolitleri ve makrofaj orjinli proteinlerdir (1,7,11,12).

Bu sitokin ve kemokinlere yanıt olarak koroid pleksus vasküler endotel hücreleri aktive olarak nötrofillerin BOS'a geçmesini sağlarlar (1). Oluşan proteolitik ürünlerle toksik oksijen radikalleri salınımı sonucu vasküler endotelde hasar oluşur ve kan-beyin bariyerinin permeabilitesi bozulur. Enflamasyonun süresi ve şiddetine bağlı olarak permeabilitedeki değişiklikler düşük molekül ağırlıklı proteinlerin BOS'a geçişini kolaylaştırarak vazojenik ödem oluşmasına neden olur. Buna ilave olarak çok sayıda nötrofil göçü, enfeksiyonu sınırlandırma amacı ile subaraknoid alana girerek toksik madde salınımı ile sitotoksik ödem oluşturur. Sonuçta protein ve hücre miktarı BOS viskozitesinin artmasına sebep olur ve interstisyel ödem meydana gelir (1). Gelişen olaylar sonucunda intrakraniyal basınç artar, perfüzyon azalır, ayrıca serebral damarlarda iskemiye bağlı eksitatör aminoasitler salınır. Sonuç olarak nöronal hasar ve apoptozis gelişir. Yapılan son araştırmalarda nöron hasarı ve apoptoziste rol oynayan reaktif oksijen radikalleri, nitrojen molekülleri, eksitatör aminoasitler, metaloproteinler aracılığı ile apoptozise neden olan yapılar üzerinde durulmaktadır (1).

2.2.1.KLİNİK BULGULAR

Akut bakteriyel menenjitte klinik bulgular hastanın yaşına, etkenin cinsine ve hastalığın süresine göre değişiklik gösterir. Klasik bulgular büyük çocuk ve erişkinlerde infantlara göre daha belirgindir. Baş ağrısı, ateş ve kusma triadı klinik tanıyı koydurabilir (Tablo II) (13). Klinik bulgular sıklıkla nonspesifiktir ve viral enfeksiyonlardan ayırt edilemezler. Mikoplazmaya veya virüslere bağlı üst solunum yolları enfeksiyonları da sıklıkla menenjit tablosuna öncülük ederler. Bakteriyel menenjitli hastalar genellikle üç klinik grupta sınıflandırılabilir; 1) Sıklıkla fatal seyreden, septik şokla ilişkili ve saatler içerisinde ilerleyen fulminan hastalık, 2) 2-4 günde ilerleyen hastalık tablosu (en sık), 3)

Başlangıç bulgularından sonraki 24 saatte gelişen santral sinir sistemi hastalığı veya meningeal bulgular. Klinik tabloyu konak ve etken patojenin özellikleri belirlemektedir.

Prematüre ve yenidoğan menenjitlerinde belirtiler nonspesifiktir (TabloII) (13). Genellikle sepsis bulguları vardır. Ateş genellikle yoktur, hastaların emmesi bozulmuştur, kusma siktir, letarji veya hipoaktivite bulguları olabilir. Solunum düzensizdir. Sepsis ile birlikte ise sarılık görülebilir. Fontanel bombedir ve opistotonus pozisyonu görülebilir.

Tablo II. Yenidoğan menenjitinin semptom ve bulguları

Vücut ısısı değişikliği	Solunum sistemi	Gastrointestinal sistem	Santral sinir sistemi	Kardiyovasküler sistem	Deri-mukoz membran
Hipotermi	Takipne	Abdominal	Konvulsiyon	Şok	Solukluk
Hipertermi	Retraksiyon	distansiyon	Letarji	Taşikardi	Siyanoz
	İç çekme	Kusma, İshal	Huzursuzluk	Bradikardi	Peteşi
	Apne	Emme güçlüğü	Fontanel		Döküntü
	Burun kanadı	Gastrik rezidü	kabarıklığı		Sarılık
	solunumu				

Üç ay ile 2 yaş arasındaki menenjitlerde klasik bulgular nadiren gelişir. Hastalık ateş, kusma ve irritabilite ile karakterizedir. Konvulziyon ve sürekli ağlama olabilir. En önemli fizik muayene bulgusu fontanel kabarıklığıdır (Tablo III) (13). Rijidite olur veya olmayabilir. Bu dönemde Kerning veya Brudzenski kesin bilgi vermediğinden açıklanamayan inatçı ateş durumlarında mutlaka santral sinir sistemi enfeksiyonu düşünülmelidir (10). Daha büyük çocuklarda menenjitin klasik triadı ateş, fişkırr tarzda kusma ve baş ağrısıdır. Meningial irritasyon bulguları eşlik edebilir.

Tablo III. Yaş gruplarına göre bakteriyel menenjit semptom ve bulguları

Yaş grubu	Semptom	Bulgu
Çocuk	Ateş, letarji	Ense sertliği
	Bilinç düzeyinde değişiklik	Purpurik veya Petesial döküntü
	Baş ağrısı	Konvulziyon
	Huzursuzluk	Ataksi
	Bulantı-kusma	Fokal nörolojik bulgu
	Fotofobi	(kraniyal sinir tutulumu)
	Solunum sistemi bulguları	
Adolesan/yetişkin	Ateş, letarji	Ense sertliği
	Baş ağrısı	Bilinç değişikliği
	Konfüzyon, koma	Konvulziyon
	Bulantı-kusma	Fokal nörolojik bulgular
	Fotofobi	(kraniyal sinir tutulumu)
	Solunum sistemi bulguları	

Özellikle çocukluk çağında menenjitin klinik bulguları ateş, ense sertliği, baş ağrısı, letarji, huzursuzluk, bulantı, kusma ve fotofobi şeklinde olabilir (Tablo-IV) (9).

Bakteriyel menenjitli çocukların %94-96'sında 38,5 C⁰ ve üzeri ateş vardır (13). Ateşi olmayan hastalara sıklıkla hipotermi eşlik eder ve kötü prognoz belirtisidir. Ateşten sonra en sık karşılaşılan semptom kusmadır ve % 80'den fazla hastada tabloya eşlik eder. Özellikle üç yaşından büyük çocuklarda ani ve fişkırır tarzda kusma, ateş ve bilinç değişikliği ile birlikte olduğunda ayırıcı tanıda menenjit düşünülmelidir (13). İnfantta progresif olarak letarji ve irritabilite meydana gelir ve beslenmeyi reddeder. Daha büyük çocuklarda başağrısı, sırt ağrısı, ense sertliği fotofobi, konvulziyon ve oryantasyon bozukluğu vardır. Konvulziyon ABM'li olguların %30-40'ında genellikle ilk üç gün içinde

gözlenir ve *S.pneumoniae* ve *H. influenzae* menejitinde meningokoklara göre daha sık görülür (13).

Tablo IV. ABM’de klinik bulgu ve belirtiler

Klinik bulgu ve belirtiler	Görülme sıklığı(%)
Bulantı, kusma	≥80
Bilinç değişiklikleri	≥80
Kraniyal sinir tutulumu	10-15
Ateş	≥90
Baş ağrısı	80-90
Ense sertliği	≥80
Myalji	30-60
Kerning belirtisi	50
Brudzinski belirtisi	50
Konvulsiyon	20-30
Fokal serebral bulgular	10-15
Papil ödemi	<5
Fontanel bombeliği	28

Fizik muayenede; infantın fontaneli kabarık olabilir ki bu muhtemelen intrakraniyal basınç artışının belirtisidir. Bu bulgu menenjit tamsı için hassas ve özgül olmamasına rağmen varlığında hemen her zaman menenjit araştırılmalıdır. İnfantın aktivitesi ve çevreye karşı ilgisi azalmıştır. Meningeal enflamasyonun ve iritasyonun en önemli bulguları Kerning ve Brudzinski işaretleri ve ense sertliğidir. Kerning ve Brudzinski fenomenleri de meningeal iritasyonun klasik bulgularıdır. Bu bulgular bakteriyel menenjitli hastaların ancak %50’sinde tespit edilir

Ense sertliği değerlendirilirken travma hikayesi, enfeksiyon, meningeal iritasyon bulguları, kord tutulumuna ait işaretler ve diğer nedenler dikkatle incelenmelidir (13). Bu bulgular genellikle 12-18 aylıktan büyük olan çocuklarda belirgindir. Fokal nörolojik

bulgular genellikle kafa içi basınç artışı, serebral iskemi veya enfarktlara bağlı olarak gelişir ve görülme oranı %10-20'dir (13).

Altıncı sinir paralizisi intrakraniyal basıncın attığını düşündürür ayrıca 3. ve 7. sinir paralizileri görülebilir. Pupil ödemi, çocuklarda sık değildir ve varsa bir başka tanıyı (beyin apsesi, dural venöz sinüs trombozu, BOS dolaşımının obstruksiyonu, epidural veya subdural ampiyem, intrakraniyal basınç artışının bir başka nedeni) veya menenjit komplikasyonunu düşündürür. Tek taraflı kuvvet kaybı (hemiparezi) bir infarkt neticesinde oluşur ve genellikle vaskülit veya serebral arterin spazmı ile ilişkilidir (13). Daha büyük çocuklarda nadiren ataksi önemli bir bulgu olabilir. Özellikle hastalarda peteşiyal, purpurik döküntülerle birlikte ateş varlığında meningokoksik menenjit ilk tanı olarak düşünülmelidir. Ancak *H. influenzae* ve *S. pneumonia* menenjitlerinde de %25 oranında görülebilir (7,13). Döküntüler hemen hiçbir zaman tırnak yatağında bulunmaz, konjunktiva, mukoza ve deriyi tutar, tedavi ile 3-4 günde düzelir (13). Sık rastlanan viral ekzantemlerden ayırt edilmesi güç olan makulopapüler döküntüye meningokoksik menenjiti olan çocukların %15'inde rastlanabilir. Bu döküntüler pnömokok menenjitinde de seyrek olarak görülebilir (1). Ciltte hızlı gelişen hemorajik döküntüler ve beraberinde şok tablosu (Waterhouse-Friderichsen sendromu) genellikle meningokoksemi için patognomoniktir (1).

Bakteriyel menenjitlerin seyri sırasında pnömoni, pyojenik artrit, bukkal selülit, perikardit, endoftalmit gibi fokal enfeksiyonlara rastlanabilir. Artrit bulguları daha çok meningokoksik ve *H. influenza* menenjitinde görülür. Kafa travması ve kronik orta kulak akıntısı öyküsü pnömokok menenjitini akla getirmelidir (1). İç kulağın enflamasyona katılması ile birlikte işitme kaybı ve ataksi gelişebilir. Oksipital loblardaki kan akımı azalması ile kortikal körlük oluşabilir (13).

Gelişen komplikasyonlara göre (pupil ödem, herniasyon vb.) klinik seyir değişkenlik gösterebilir. İzole menenjit olgularında hızlı seyir ve mortaliteye en sık neden olan etken *S.pneumoniae*'dir. Sistemik olarak ele alındığında en hızlı klinik tabloyu oluşturan etken *N.meningitis*'tir. Yavaş başlangıçlı olanlarda bulguların yerleşmesi 3-7 gün arasında olabilmektedir. Bu durumda semptomlar 1-7 gün içerisinde yavaş yavaş ortaya çıkar ve genellikle üst solunum yolları enfeksiyonlarının bir kısım semptomlarını da içerir. Daha az sıklıkta bu ilk semptomlardan 1-3 hafta sonra menenjite ait bulgular görülür (14).

2.2.2. LABORATUVAR BULGULARI VE TANI

Akut bakteriyel menenjitte kesin tanı BOS'un morfolojik ve kimyasal incelemesinin yanısıra kan ve BOS kültürleri ile konulur. Ateş, konvulsiyon, baş ağrısı, ense sertliği gibi menenjit şüphesi olan hastalarda kontrendikasyon yoksa hemen lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır (6). Ağır kardiyopulmoner bozukluk, derin koma, hipotansiyon, fokal nörolojik belirtiler, anizokori, ciddi solunum sıkıntısı veya dekompanse kalp hastalığı, trombositopeni (trombosit sayısı < 40.000/ μ lt) ve kanama diatezi olan çocuklarda LP yapılmamalıdır. BOS bulguları yaşa göre değişiklik gösterir (Tablo-V) (15).

Tablo V. Değişik yaşlarda normal BOS bulguları

	Yenidoğan	Süt çocuğu	Büyük çocuk
Lökosit	0-15/mm ³	0-8/mm ³	0-5mm ³
Eritrosit	0-500/mm ³	0-10/mm ³	0-10/mm ³
Klor	108-122mEq/L	112-130mEq/L	112-130mEq/L
Glukoz	20-40mg/dl	70-90mg/dl	50-80mg/dl
Protein	20-120mg/dl	15-45mg/dl	15-45mg/dl
Na	130-165mEq/L	130-165mEq/L	130-165mEq/L

Özellikle intrakraniyal basınç artışı veya papil ödemi olan bir hastada herniasyon riski nedeni ile lomber ponksiyonun ne zaman yapılması gerektiği açık değildir. İntrakraniyal bir kitle lezyonu şüphesi veya papil ödemi varsa lomber ponksiyon öncesi görüntüleme tetkikine başvurmak gerekir. Bu durumda antibiyotik tedavisini geciktirmemek için kan kültürleri alınmalı ve tetkik öncesi hasta menenjit kabul edilerek uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans inceleme (MRI) endikasyonları; fokal nörolojik bulgular, uygun tedaviye karşın BOS kültürlerinin pozitif devam etmesi, 10 günden uzun süreli uygun tedaviye karşın BOS'da polimorfonükleer lökosit (PNL) yüzdesinin (%30-40) yüksek devam etmesidir. Tekrarlayan menenjitli hastalarda koronal ince kesitli BT ile anatomik defekt yönünden araştırma gereklidir.

Bakteriyel menenjitte BOS rengi bulanık ve lökosit sayısı genellikle $1000/\text{mm}^3$ 'ten fazladır. Büyük kısmını PNL'ler oluşturur. Serum glukoz değerine göre BOS glukozu düşük seviyede, protein düzeyi ise artmıştır. ABM'de tanı BOS'un morfolojik ve kimyasal incelenmesi ile konulur (Tablo-VI) (9).

Tablo VI. Bakteriyel menenjitli hastalarda tipik BOS bulguları

BOS parametresi	Tipik bulgular
Açılış basıncı	>180 mm H ₂ O
Lökosit sayısı	1000-5000 /mm ³
Nötrofil yüzdesi	≥%80
Protein	100-500 mg/dL
Glukoz	≤40 mg/dL
Laktat	≥35mg/dL
Gram boyası	%60-90 pozitif
Kültür	%70-85 pozitif
Limulus lizat	Gram – negatif menenjitte pozitif
Bakteriyel antijen saptanması	%50 –100 pozitif
Polimeraz zincir reaksiyonu	Umut verici

Başlangıç döneminde BOS'da hücre görülmemesine karşın kültürde üreme olabilir. Yine başlangıç evresinde BOS'da lenfosit hakimiyeti gözlenebilir ve BOS alındıktan ortalama 90 dakika sonra lökositler parçalanarak yok olur. Travmatik LP'lerde BOS'da her 700 eritrosite karşılık 1'den fazla lökosit bulunması önemli kabul edilmelidir (16,17).

Protein konsantrasyonu genellikle artmıştır (ort: 100-200 mg/dl). BOS glukozu serum glukozuna göre daha düşüktür ve normale dönmesi tedaviye cevap olarak kabul edilir. Menenjitin başlangıç döneminde, yenidoğan menenjitinde ve ağır immun yetmezlik durumunda BOS lökosit sayıları ve protein düzeyi normal olabilir.

Tedavi edilmemiş bakteriyel menenjitte BOS'da beyaz küre sayısı genellikle $1000-5000 \text{ mm}^3/\text{ün}$ üzerindedir ve PNL hakimdir. Erken safhada (genellikle hızlı seyir gösteren progresif infeksiyonlarda) BOS'daki PNL az veya yok iken kültürde bakteri üreyebilir.

Yeterli tedaviye rağmen yükselen protein düzeyi sekel olasılığının yüksek olduğunu gösterir (18). BOS' taki hücre tipi Wright veya Giemsa ile saptanabilir. Mikroorganizma görülme oranı BOS bakteri oranına bağlıdır. Tedavi edilmemiş menenjit vakalarında BOS Gram boyası ile boyanmış yaymalarda %80-90 oranında etken mikroorganizma görülür. BOS kültürü özellikle kanlı ve çikolatalı agara ekilmelidir. Önceden antibiyotik kullanılmış veya hasta başında ekim yapılmamışsa üreme gerçekleşmeyebilir. Kan kültürü mutlaka alınmalıdır. Bazen BOS kültüründe üreme olmazken kan kültüründe üreme olabilir. En uygun ekim yeri %5'lik koyun kanlı agar, zenginleştirilmiş çikolatalı agar veya zenginleştirilmiş sıvı besiyeridir (6).

2.3. LATEX AGLUTINASYON TESTİ

BOS'da latex aglutinasyon metodu ile bakteri polisakkarid antijenler saptanabilir. Bu metod ile *H. influenza* tip b %85-95, *S. pneumonia* %50-70 ve *N. meningitidis* %33-50 oranlarında pozitif sonuç verir. Latex aglutinasyon testi bir çok patojen için kullanışlı bir testtir. Ancak %100 spesifik değildir (19). Yapılan bir çalışmada BOS örneklerinde Latex aglutinasyon, Whole cell lysate, Counter immünelektroforez (CİE) ve latex koagulasyon yöntemleri ile *S.pneumoniae* antijeni bakılmış ve latex aglutinasyon testinin diğerlerinden daha hassas olduğu; ancak özgüllüğünün CİE'den az olduğu saptanmıştır (20). Hassasiyet ve özgüllüğünün sırası ile *N.meningitidis*'te %95-100, *H.influenzae* tip b'de %95-100 ve *S.pneumoniae*'de %86-100 olduğu bildirilmiştir. Yaş gruplarına göre bakıldığında pozitif belirleyiciliği 5 yaş altı çocuklarda %36, 14 yaş altı çocuklarda %21 olarak gösterilmiştir (21). Özellikle laboratuvar imkanlarının kısıtlı olduğu, kültür ve gram yaymanın yetersiz olduğu durumlarda Latex aglutinasyon testi diagnostik test olarak kullanılabilir.

2.4. C-REAKTİF PROTEİN

CRP ilk olarak 1930 yılında Tillet ve Frances tarafından *S. pneumonia* ile enfekte bir pnömonili hastada polisakkarid C ile kombine edilince presipitasyon oluşması sonucu tariflenmiştir. Daha sonra bu reaksiyonun sadece pnömoniye özgü olmadığı, farklı akut enfeksiyonlarda da görülebileceği saptanmıştır. Diğer akut faz proteinleri gibi CRP de normalde serumda az miktarda bulunur. Farklı enfeksiyon ve enflamatuvar durumlarda hızlı

ve dramatik olarak artar. CRP hepatositlerde sentez edilen 5 subüniteden oluşan pentamerik bir proteindir. Molekül ağırlığı 118.000 daltondur. Enfeksiyon ve doku enflamasyonu durumlarında CRP yapımı sitokinler tarafından (özellikle IL-6, IL-1 ve TNF) stimüle edilir. Sağlıklı bireylerde normal serum seviyesi 10mg/L'dir. Hastalık durumunda ilk 6-8 saatte artar ve 48 saat sonra pik seviyesi olan 350-400mg/L düzeyine çıkabilir (22). Enflamasyon veya doku hasarının düzelmesine bağlı olarak hızla düşer. CRP düzeyleri anemi, polisitemi, serum protein düzeyi, hastanın yaşı veya cinsinden etkilenmez. Bu özellikleri nedeniyle sedimantasyona göre daha iyi bir değerlendirme testi olarak kabul edilir.

CRP enflamasyonun akut fazında üretilen en önemli proteindir ve kandaki yoğunluğu genellikle bakteriyel enfeksiyonun şiddeti ile orantılıdır. Santral sinir sistemi enfeksiyonunun akut döneminde serum CRP tespitinin tanısal değeri söz konusudur. Özellikle bakteriyel ve viral menenjitlerin ayırıcı tanısında BOS CRP düzeyi kullanılabilir. Beyin omurilik sıvısı CRP düzeyindeki yükseklik genellikle bakteriyel enfeksiyon lehine bir göstergedir. Kısa sürede sonuç alınabilmesi acil koşullarda önemli bir avantaj sağlamaktadır (23). Akut bakteriyel menenjitlerin tanısında serum CRP düzeyinin duyarlılığı % 98 olarak saptanmıştır. Ancak özgüllüğü bu kadar yüksek değildir. Bununla birlikte ölçüm kolaylığı, kültür sonucundan en azından 24 saat önce serum değerinin saptanabilmesi nedeni ile, BOS ile ilgili herhangi bir rutin testten daha kullanışlıdır. Ancak sonuçlar daima klinik tablo ile bağlantılı olarak değerlendirilmelidir (23).

BOS laktik asit düzeyleri bakteriyel menenjitin ayırıcı tanısında önerilen, ancak hassasiyet ve özgüllüğü fazla olmayan bir testtir. Akut bakteriyel menenjitte kesin etyolojik tanı etkenin kültürde üretilmesi ile konulur.

2.5.LİMULUS LİZAT

Gram negatif bakterilerin membran lipopolisakkarid ve endotoksinleri ile reaksiyon sonucu kan veya BOS hakkında bilgi veren bir testtir. Limulus lizat testi, Gram negatif bakteri menenjitlerinde bakteri endotoksininin varlığını ortaya koymada oldukça hassas (% 93) ve özgül (% 99.4) dir (24,25).

2.6. AYIRICI TANI

BOS bulguları değerlendirilerek bakteriler ile diğer menenjit etkenlerinin oluşturduğu menenjit tablolarının ayırıcı tanısı yapılabilir (Tablo.VII) (6).

Tablo VII. Değişik türdeki menenjitlerde BOS bulguları

	Basınç	Görünüm	Hücre	Protein	Şeker	Yorum
Bakteriyel	Artar	Bulanık	Bol PNL	Artar	Azalıır	
Tüberküloz	Artar	Berrak beklerken örümcek ağı görünümü oluşur	250-500 lenfosit	Artar	Azalıır	Önce PNL
Mantar	Artar	Değişken	10-500 lenfosit	Artar	Azalıır	Sonra lenfosit artar
Viral(aseptik)	Normal- veya hafif artar	Genelde berrak	0-birkaç yüz çoğu lenfosit	Normal- veya hafif artar	Normal	
Kabakulak meningo ensefalit	Normal- veya hafif artar	Berrak	1000'e çıkabilir	Normal- veya hafif artar	Azalıır	

BOS özellikleri yanında PPD testi ve akciğer filminde lezyonun görülmesi tüberküloz tanısında yardımcıdır. Viral menenjitlerden özellikle enterovirüsler erken dönemde PNL artışı yapabilir. Apse genellikle travma sonrası, şanlı kardiyak anomalilerde, otitis mediada septik emboli sonucu gelişebilir ve semptomlar genellikle akut değildir. Fokal nörolojik belirtiler olabilir ve kültür negatiftir. Apse subaraknoid aralık veya ventriküle açılmışsa pürülan menenjit bulguları olabilir. İntrakraniyal tümörde genellikle ateş yoktur ve gelişim sinsidir. Pnömoni, otitis media, akut tonsillit ve diğer enfeksiyon hastalıklarında meningismus görülebilir. Meningismusda, meningeal irritasyon bulguları vardır ancak BOS bulguları normaldir. Kurşun intoksikasyonunda periferik yaymada eritrositlerde bazofilik noktalanmanın görülmesi, büyüyen çocuklarda uzun kemiklerin metafizer uçlarında dansite artışı gösteren çizgilerin varlığı,

koproporfirinüri ve artmış kan kurşun düzeyinin saptanması ile ayırıcı tanı yapılabilir (26).

2.7. KOMPLİKASYONLAR

Akut bakteriyel menenjitte komplikasyonlar hastalığın erken dönemlerinde, tanı veya tedavi başladıktan birkaç gün sonra veya geç dönemde gelişebilir (1). Bakteriyel menenjitin akut döneminde serebral ödem, subdural efüzyon, serebral herniasyon, subdural ampiyem, ventrikülit, beyin absesi, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı, konvülsiyon, hidrosefali, artrit gibi komplikasyonlar görülebilir (tablo-VIII) (6).

Akut bakteriyel menenjit'in en dramatik komplikasyonu Waterhouse-Friderichsen sendromu olarak bilinen periferik dolaşım kollapsı tablosudur. Genellikle erken evrede ortaya çıkar ve tedavi edilmezse ölümcüldür (1). Tablo sıklıkla meningokok menenjitisi ile birlikte görülür. Beraberinde dissemine intravasküler koagülasyon (DIK) gelişebilir.

Fulminan hemorajik meningokok menenjitinde distal ekstremitelerde gangren ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda başlanılan antibiyotik tedavisi bu durumu artırabilir. Bunun nedeni patojenlerin hücre duvarı veya membranının hızla lizise uğraması sonucu endotoksinlerin ortaya çıkmasıdır (1).

Tablo VIII. Menenjit etkenlerine göre komplikasyonların dağılımı

Komplikasyon	Sık görüldüğü durum	Tedavi
Serebral ödem	<i>H.influenza</i> , <i>S.pnömonia</i> menenjitleri	IV mannitol, mekanik dekompresyon, Dexametazon
Subdural ampiyem, efüzyon	Gram(-) bakterilere bağlı menenjitler (<i>H.influenza</i>), pnömokok	Cerrahi
Ventrikülit	Gram(-) bakteriler ve grup B streptokoklar	Ventrikülostomi
Beyin absesi	<i>H.influenza</i> menenjitisi	Cerrahi drenaj
Serebral herniasyon	Tüm etkenler	Mannitol, deksametazon
Sepsis	Tüm etkenler	Antibiyotik
Uygunsuz ADH	Tüm etkenler	Defisit tedavisi
Artrit	<i>H.influenza</i> 'da en sık	Semptomatik
DIC	Daha çok meningokoklarda	DIC tedavisi
Şok	Tüm etkenler	Semptomatik

DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon

Kraniyal sinirlerin (özellikle 2., 3., 6., 7 ve 8.) tutulması ve hidrosefali başlıca nörolojik komplikasyonlardır. İşitme sinirinin hastalığa katılması ile kalıcı sağırılık gelişebilir. Sağırılık sensorinöral tipte olup *S.pneumonia*'da %31, *N.meningitis*'de %10,5, *H.influenza*'da %6 görülür (6).

Kohlear akuaduktus ve iç kulak yolunda enfeksiyonun yayılması sonucu oluşan akut süpuratif labirentitin menenjit sonrası görülen işitme kaybına yol açtığı düşünülmektedir (27). Günümüzde obstruktif hidrosefali yetersiz tedavide veya hiç tedavi edilmemiş vakalarda görülmektedir ve bazen ventrikülo-peritoneal şant takılması gerekmektedir (28,29). Akut hastalıkta oluşan eksüda optik sinirin intrakraniyal kısmını kaplayarak körlüğe yol açabilir. Akut bakteriyel menenjitte spinal kordun enfarktüsüne bağlı paralizi gelişebilir.

Epilepsi %5-8 oranında görülebilmektedir. Bakteriyel menenjit sonrası kalıcı nörolojik defisiti olan hastalar epilepsi için risk altındadır. Akut hastalık sonrası normal muayene bulguları olan hastalarda nörolojik sekel ve epilepsi gelişme riski daha azdır (30). İlk birkaç günden önce veya hastaneye kabulden sonra menenjitli hastaların 1/3'ünde konvulsiyon görülebilir (13).

Fokal nörolojik bulgular (hemiparezi, kuadriparezi, fasiyal sinir felci, ve görme alanı defektleri erken dönemde veya hastaların %10-15'inde hastada geç dönemde ortaya çıkabilir. BOS'ta TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeyleri yüksek olan hastalarda mortalite oranının yüksek olduğu ve nörolojik sekel riskinin arttığı gösterilmiştir (14,31). Akut bakteriyel menenjit geçiren çocuklarda konvulziyon, işitme bozukluğu, öğrenme ve davranış problemleri, zeka puanında düşüklük menenjit geçirmemiş sağlıklı çocuklara göre daha sıktır ve geç komplikasyonlar olarak kabul edilir (1).

2.8.PROGNOZ

Akut bakteriyel menenjit'li hastalarda prognoz; hastanın yaşı, tedavi öncesi geçen zaman, klinik durum, patojenin cinsi, miktarı ve virulansı, konağın savunma sisteminin durumu ve tedavinin başarısına bağlıdır. Grup B streptokok, Gram(-) enterik basillerde ve pnömokoklarda prognoz *H.influenza* ve *N. meningitidis* menenjitine göre daha kötüdür (1). Geç başvurulması, hastanın yaşının küçük olması, pnömokok ya da gram(-)

enterik bakteri varlığı, BOS'da fazla miktarda bakteri ya da ürünü varlığı, bilincin kötü oluşu, nöbetlerin varlığı, immün direncin zayıf oluşu kötü prognoz göstergeleridir.

Subaraknoid boşluktaki mikroorganizma ve ürünlerine daha fazla enflamatuar konakçı cevabı olması prognozun daha iyi olma ihtimalini artırmaktadır. Hızlı ve yeterli antimikrobiyal tedavi ile günümüzde özellikle yenidoğan ve çocuklarda sağ kalım oranı yüksek ve ölüm oranları %10'ların altına, meningokoksik menenjitte %3-5'in altına indirilmiştir (1). BOS sıvısında $10^6/\text{mm}^3$ 'dan fazla mikroorganizma olanlarda ve 6 aylıktan küçük hastalarda prognoz çok daha kötüdür. *H.influenza* menenjitinde %8, *N.meningitidis*'te %15 ve *S.pnömonia*'da %25 ölüm oranları bildirilmiştir (1,32,33).

2.9. TEDAVİ

Akut bakteriyel menenjit'te antibiyotik tedavisi seçiminde muhtemel patojenlere karşı etkili ve bakterisidal aktiviteye sahip bir antibiyotik seçilmelidir (9,34,35).

Kültür sonucu beklenmeden yaşa uygun etken patojeni kapsayacak geniş etkili antibiyotikler intravenöz (İV) olarak başlanmalıdır. LP geciktiği veya gram boyamada bakteri görülemediği durumlarda ampirik tedavi başlanmalıdır. Yenidoğanda ampirik tedavi olarak genellikle ampisilin ve bir aminoglikozid kullanılmalıdır (1). Bazı yenidoğan ünitelerinde aminoglikozide dirençli Gram(-) enterik basillerin aciliyeti ve aminoglikozidlerin BOS'ta düşük bakterisidal aktiviteleri ve toksisitelerinden dolayı pek çok ülkede ampisilin ve sefotaksim kullanılmaktadır. Diğer yaş gruplarında sefotaksim veya seftriaksonla tedaviye başlamak uygundur (34-36).

Ancak özellikle yenidoğan ünitelerinde sefalosporinlerin rutin kullanımının artması ile direnç sorunu ortaya çıkmıştır (1). Pnömokok direnci varsa vankomisin eklenmelidir. Meningokok menenjitinde penisilin tedavisi halen önemini korumaktadır. Tedavi süresi ampirik olarak belirlenir. Grup B streptokoklar'da ve gram negatif mikroorganizmalarda en az 21 gün, pnömokok ve *H.influenza*'da 10 gün, meningokoklarda 5-7 gün tedavi uygulanmalıdır (1,9). Spesifik patojen saptandığında ise antibiyotik hassasiyeti biliniyorsa buna göre tedavi düzenlenmelidir (Tablo-IX) (1).

2.10.ANTİENFLAMATUAR TEDAVİ

Çeşitli plasebo kontrollü çalışmalarda bakteriyel menenjitli infant ve çocuklarda steroid tedavisinin rolü araştırılmıştır (1,37). Bir çok çalışmada deksametazonla tedavi özellikle *H.influenzae* menenjitinde meningeal enflamasyonda düzelme, BOS sitokin konsantrasyonunda azalma ve nörolojik sekel gelişiminin değerlendirilmesi açısından anlamlı bulunmuştur (1,38). Özellikle ilk doz antibiyotikten önce deksametazon başlandığında sonuçların kontrol grubu ve antibiyotik başlangıcından sonra deksametazon verilenlerden iyi olduğu bildirilmiştir (38). Hayvan menenjit modellerinde yapılan çalışmalarda ise nöronal apoptozu artırdığı gösterilmiştir (39,40)

Tablo IX:Değişik yaşlarda olası etken patojenlere karşı ampirik tedavi seçenekleri

Hastalar	Muhtemel Patojenler	Antibiyotikler
Erken neonatal başlangıçlı	<i>S.agalactiae</i> , <i>E.coli</i> <i>K. pneumoniae</i> Enterococci <i>L. monocytogenes</i>	Ampisilin+sefotaxim veya ampisillin+aminoglikozid
Geç başlangıçlı neonatal enfeksiyon	<i>S aureus</i> ,* Gr(-) enterik basiller <i>P. aeruginosa</i>	Nafsilin veya Vankomisin+seftazidim#
1-3 ay	Erken başlangıçlıneonatal gibi + <i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> ve <i>H. influenza</i>	Ampisilin+sefotaxim veya seftriaxon
3ay-5 yaş arası	<i>H. influenzae</i> ** <i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i>	Sefotaxim veya seftriaxon
Dirençli <i>S. pneumoniae</i> 'nın orta veya çok yüksek sıklıkta görüldüğü alanlardaki 5 yaş üstü çocuklar ve erişkinler	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> Çoklu dirençli pnömokok	Sefotaxim veya seftriaxon +vankomisin

* Metisiline hassas veya rezistant, + Sefalosporin rezistan pnömokoklar için

#Aminoglikozid ekliyerek veya ekmeden **Hib aşılması ile hemen hemen ortadan kalkmıştır.

2.11.KEMOPROFLAKSİ

Yüksek risk altındaki annelere intrapartum ampicilin ve penisilin verilmesinin (prenatal vajinal veya rektal grup B streptokok kolonizasyonu varsa) neonatal kolonizasyonu azalttığı ve grup B streptokok sepsisinde azalma oluşturduğu bildirilmiştir (41,42).

İnfant ve çocuklarda, *H. influenzae* vakaları ile tüm ev içi temaslarda rifampisin profilaksisi önerilmektedir. Evde veya dışarıda meningokok temaslarında rifampisin verilebilir. Rifampisin yoksa seftriakson 12 yaşından küçük çocuklarda 125 mg, 12 yaşından büyük çocuklar ve erişkinlerde 250 mg intramuskuler olarak tek doz etkilidir. Gebelik ve oral alımın iyi olmadığı durumlarda bu uygulanabilir (1,9). Siprofloksasin, ofloksasin ve azitromisin oral tek doz olarak erişkinlerde meningokok eradikasyonunda kullanılabilir (43).

2.12.KORUNMA

Çocuklarda ABM önlenmesinde aşılama en etkili yöntemdir. *H.influenza* aşısı ile mikroorganizmanın yaptığı hastalıklarda %90 azalma gösterilmiştir (1). Meningokok suşlarına yönelik aşilar geliştirilmiş olmakla birlikte etkinlikleri halen araştırılmaktadır. ABD'de geçerli olan 7 pnömokok suşuna karşı aşı üretilmiş ve 2. aydan itibaren rutin uygulamaya konulabileceği bildirilmiştir. İki, 4 ve 6 aylıkken yapılan 3 doz aşının , sepsis ve menenjit içeren invazif enfeksiyonlardan %90 oranında koruduğu gösterilmiştir (1).

3.NERON-SPEŞİFİK ENOLAZ (NSE)

Nöron spesifik enolaz intraseluler glikolitik bir enzim olan enolazın izoenzimidir. Molekül ağırlığı 80,000 daltondur. Üç alt tipi (α , β , γ) ve beş izoenzim şekli bildirilmiştir. $\alpha\alpha$ karaciğerde ve glial hücrelerde, $\beta\beta$ ve $\alpha\beta$ iskelet ve kalp kasında, $\gamma\gamma$ ve $\alpha\gamma$ nöronlar ve periferik nöroendokrin sistemde, ayrıca oligodentrositlerde bulunur (2). NSE ayrıca lenfositler, visseral organların düz kas hücrelerinde, juxtaglomeruler organda, damar düz kas hücrelerinde çok düşük oranda bulunabilmektedir. Enolazın sadece beyinde olan 2 asidik formu vardır. Asitlik derecesi en fazla olan NSE olarak adlandırılmıştır ve $\gamma\gamma$ subünitelerinden oluşur. Orta asitlik derecesindeki formuna hibrid form denilmekte ve $\alpha\gamma$ alt ünitelerinden oluşmaktadır. NSE'nin en az asidik özelliğe sahip olan ve $\gamma\gamma$ alt ünitelerinden oluşan formuna ise nonnöronal enolaz (NNE) denilmektedir. NSE'nin stoplazma dışında gösterilmesi hücre hasarına işaret eder. Ticari olarak mevcut olan ölçüm kitleri γ subünitesine karşı antikor içermektedir. Bu durum hemoliz halinde sorun oluşturur. Çünkü eritrositler enolazın $\alpha\gamma$ izoformunu salarlar. Bu nedenle akut beyin hasarı olmayanlarda da NSE düzeyi artmış bulunabilir (44). NNE ve NSE arasında çapraz reaksiyon saptanmamıştır. Aynı ortama insan NNE eklenince NSE'in bağlanma oranında etkilenme olmamaktadır. Bu sonuç α ve γ alt birimlerinin tamamen farklı olduğunu ve aynı zamanda farklı genetik kodlarla sentezlendiğini göstermektedir. Aminoasit çalışmalarında NSE'in NNE'dan daha yüksek oranda asidik aminoasit içerdiği gösterilmiştir (44).

Kantitatif çalışmalara göre beyin total solubl proteininin %0.4 ile 2.2'sini NSE oluşturmaktadır. Nöronal sitoplazmadaki solubl proteinin büyük bir yüzdesini NSE oluşturmaktadır ve bazı nöronlarda %3-4 oranında saptanmıştır. Beyinde bu orandaki NSE seviyesi hem temel hem de klinik olarak nöronal hücrelerde çalışmamıza katkıda bulunur. NSE bazı nöroendokrin hücrelerde fazla oranda bulunurken (örneğin pineal bezde $8\mu\text{g}/\text{mg}$), adrenal medulla gibi diğer nöroendokrin hücrelerde $0.9\mu\text{g}/\text{mg}$ gibi daha az oranda bulunur. Aynı glanddaki farklı nöroendokrin hücreler farklı miktarda NSE içerir. NSE periferik nöral doku ve nöronal olmayan dokularda da görülebilir. Bunlardan ilk

gösterilen trombositlerdir. Aynı zamanda lenfosit, düz kas, juxtaglomeruler organ ve damar düz kasında da 1 µg/mg'dan az miktarda NSE bulunur.

Sonuç olarak NSE, nöron ve nöroendokrin hücrelere spesifik belirteç olarak kabul edilebilir. Kanda antiserum titresinin yükseltilmesi sonrası değerler 0.1 µg/mg ile 20 µg/mg arasında değişebilir. NSE'nin karaciğer ve iskelet kasında immunreaktivitesi yoktur. NNE ve NSE'nin hücresel dağılımı sinir sistemi dokularına göre tablo X'da gösterilmiştir.

Tablo X. NNE ve NSE'nin Sinir Sistemi dokularına göre hücresel dağılımı

	NNE	NSE
Glial hücreler		
Astrositler	+	-
Oligodendrosit	+	-
Radial glial hücreler	++	-
Ependimal hücreler	+	-
Tanositler		
Nöronlar		
Serebellum		
Basket hücreler	+	++
Purkinje hücreleri	-	+++
Golgi tip II	-	++++
Granuler hücreler	-	++
Derin serebellar nöronlar	-	++++
Hipokampus		
Non-piramidal nöronlar	-	++++
CA 3 Piramidler	-	+++
Dentat granuler hücreler	-	++
CA 1 ve 2 nöronlar	+	+
Kortex		
Non-piramidal nöronlar	-	++++
Yüzeysel piramidler	+	++
Derin piramidler	-	+++
Talamus		
Retiküler nöronlar	-	++++
Sensörinöral nöronlar	-	+
Subkortikal nükleus		
Koyu nöronlar	-	+
Retiküler nöronlar	-	++++
Striatal nöronlar	-	+
Pallidal nöronlar	-	++++

Çoğu nöronal olmayan dokular oldukça düşük düzeyde NSE içerir (5-12ng/ml). Serum ve BOS gibi vücut sıvıları çok düşük düzeyde NSE içerir. Serum NSE seviyesi 5-12ng/ml ve BOS NSE seviyesi 2ng/ml'dir (44). Prematüre yenidoğanlarda kan-beyin bariyerinin fonksiyonu çok kısıtlı olduğu gözönüne alındığında ölçülen plazma NSE seviyesinin yüksekliği ille de beyin hasarı olduğu anlamına gelmez (44). Erişkin nöronlarının değişik sınıflarına göre NSE düzeyleri 2-5 kat arasında değişebilir. Bu düzeylerin metabolik ihtiyaçla ilgili olduğu düşünülmektedir

NSE düzeylerini monitörize etmek BOS yada serumda bu tür hücrelerin yaşam döngüsünün veya metabolizmalarının değiştiği hastalıkları değerlendirmede yararlı olabilmektedir. Nöronların öldüğü bilinen Alzheimer, Huntington Koresi, Amyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi hastalıklarda BOS ve serum NSE düzeylerinin artması karakteristiktir. Ancak bu artışı tüm nörolojik hastalıklarda göstermek oldukça zordur. Çünkü nörodejeneratif hastalıkların sitolitik sürecinin başlama zamanı belirsizdir. Bu nedenle nöron dejenerasyonu ve beraberinde beklenen NSE artışı görülebilir semptomlardan çok önce gerçekleşebilir ve biz NSE ölçümü için geç kalmış olabiliriz.

Kafa travması, infarktli hastalar, inmelerde BOS NSE artışının gösterilmesinin ve nöron hasarına bağlı olarak biyolojik sıvılarda NSE düzeylerinin bakılmasının faydalı birer parametre olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir (3).

Nöroendokrin kanser ve Apudomalarda NSE'nin yüksek miktarda bulunduğu ortaya konulmuştur(44). Bazı yayınlarda bu hastalıklar için diagnostik ve prognostik indeks olabileceği düşünülmüştür. Birçok nöroendokrin neoplastik doku tiplerinde yüksek NSE düzeyleri olduğu RIA ve immunositokimya ile gösterilmiştir (44).

Normal serum NSE'si 5-15 ng/ml arasında iken küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda 1000ng/ml kadar seviyelere ulaşıldığı, yaygın hastalıklıların %90'ında, akciğere lokalize hastalıklıların da %50-60'ında NSE'nin yüksek bulunduğu bildirilmiştir (44). Daha önceden tedavi almış küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda radyolojik görünümünden 4-12 hafta önce NSE'nin yükseldiği tespit edilmiştir (44) .

Geçmiş yıllarda NSE nöroendokrin tümörlerin tanımlanmasında, ayrıca nöroblastom ve küçük hücreli akciğer kanserinin tedaviye cevabını değerlendirmede faydalı bir indeks olmuştur (44).

Tablo XI. NSE ölçümünün geçerli olduğu klinik uygulamalar

Hastalık	Klinik bulgular	Prediktif veya prognostik önem
Nörolojik inme veya kafa travması	BOS'ta yüksek NSE	NSE seviyeleri SSS hasarının göstergesi olabilir
Nöroendokrin kanser, Küçük hücreli akciğer kanseri	Klinikle korele yüksek serum düzeyleri	Küçük hücreli akciğer kanseri için spesifik diagnostik faktör. İlaça cevabın izlenmesi, relapsın tespiti
Pediyatrik nöroblastom	Serum seviyelerinin yükselişi klinik takip ve yaşam oranını belirler.	Tanı ve ilaca cevabın değerlendirilmesi
Nöroendokrin tümörler	Tümör dokusunda tüm endokrin hücrelerin boyanması	Tümör tipinin patolojik tayinine yardım

Sonuç olarak aşağıdaki özetler günümüzde NSE ile ilgili biyokimyasal, anatomik, fonksiyonel ve klinik düzeyleri hakkındaki bilgimizi göstermektedir (44).

- 1- γ subünit tüm nöron tipleri için bir belirleyicidir.
- 2- γ subünit periferde tüm nöroendokrin ve paranöronal hücre tipleri için bir belirleyicidir.
- 3- α 'dan γ 'ya subunit değişimi nöronal farklılaşmada geç bir olaydır ve NSE oluşumu nöronal maturasyonun iyi bir indeksidir.
- 4- NSE, diğer enolazlardan kloride karşı stablitesinden dolayı farklıdır.
- 5- Serum ve BOS NSE düzeyleri klinik olarak nöron ve nöroendokrin hücre hastalıklarında faydalıdır.

4.MATERYAL METOT

Çalışmaya Eylül 2000 ile Eylül 2001 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı süt çocuğu ve adolesan servisinde yatan ABM tanısı konulan ile yatan ve yaşları 2 ay-13 yıl (ortalama 71±11 ay) arasında değişen 22 hasta alındı.

4.1. HASTALAR

ABM tanısı, klinik bulgular, BOS bulguları (hücre sayısı ve tipi, protein, glukoz değerleri), gram boyama ve latex aglutinasyon testi ile spesifik bakteri antijenleri araştırılarak konuldu. Daha önce antibiyotik tedavisi almış olan hastalar veya tanısı şüpheli olanlar çalışmaya alınmadı. Tüm hastaların öyküsü ayrıntılı alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Hastalara başlangıç, 1 ve 7. günlerde ve düzelme olup olmamasına göre 15 ve 21. günlerde LP yapıldı. Alınan BOS örnekleri 3 tüpe bölündü. 0,5 ml'lik örnek hücre sayımı, Wright ve Giemsa boyaması için, 1 ml'lik 2. örnek BOS protein, şeker düzeylerinin tayini için acilen laboratuvara gönderildi. 3. BOS örneği BOS NSE düzeylerinin inceleneceği zamana -20⁰C'de saklandı. Eş zamanlı olarak LP öncesi 2 cc serum örnekleri alınarak kan şekeri ve serum CRP düzeyi ölçümleri için laboratuvara gönderildi.

LP esnasında hasta başında kanlı ve çikolatalı agar plaklarına kültür ekimi yapıldı ve her hastanın BOS örneğinden Slidex meningite (Lot: 742434701) 1445 marka latex aglutinasyon kiti ile *H. influenza* tip b, *S. pneumonia*, *N. meningitidis*. Tip A, B, C'ye karşı spesifik bakteri antijenleri araştırıldı ve pozitif kontrol testi yapıldı

CRP için Nefelometrik metodla Behring Nefelometre BN II cihazı ile kendi kitleri kullanılarak ölçüm yapıldı. BOS ve serum glukozu Roche Diagnostik modüler cihazda glukoz oksidaz (GOD)- peroksidaz (POD) yöntemi kullanılarak ölçüldü. BOS proteini Vitros (Johnson & Johnson) cihazı ile kolorimetrik yöntemle bakıldı. Serum ve

BOS örneklerinde NSE düzeyi ELİSA Prolifigen® NSE IRMA (Lot: 324560) metodu ile manuel olarak çalışıldı.

4.2.NÖROLOJİK DEĞERLENDİRME

Hastalara tedavi boyunca günlük ayrıntılı sistemik muayene yapıldı. Tüm hastaların fizik ve nörolojik muayene bulguları tanı başlangıcında, 1. ve 7. günlerde tekrar değerlendirildi ve belirtilen dönemlerde Simpson & Reilly pediatrik koma skalası kullanılarak bilinç değerlendirilmesi yapıldı. Normal skorlar 0-6 ay için 9, 6-12 ay için 11, 1-2 yaş için 12, 2-5 yaş için 13 ve 5 yaş üstü için 14 puan olarak kabul edildi. Elde edilen puanlar 14 tam puan ile korele edilerek değerlendirmeye alındı. (Tablo-XII) (46).

Tablo XII. Simpson & Reilly pediatrik koma skalası

Göz açma	Sözel cevap	Motor cevap
Spontan (4)	Anlamlı cevap (5)	Emirlere uyma (5)
Sözel uyarıya karşı (3)	Kelimelerle cevap (4)	Ağrıyı lokalize etme (4)
Ağrılı uyarana karşı (2)	Ses çıkarma (3)	Ağrıya fleksiyonla cevap (3)
Cevap yok (1)	Ağlama (2)	Ağrıya ekstansiyonla cevap(2)
	Cevap yok (1)	Cevap yok (1)

Konvulziyon geçiren hastalar hidroksizin (atarax) ile sedalize edildikten sonra EEG çekimi Nihon Kohnden marka 14 kanallı cihazla 10-20 elektrod sistemi kullanılarak yapıldı. Takipler sırasında beyin ödemi, subdural efüzyon, elektrolit bozuklukları konvülsiyon ve beslenme bozukluğu gibi klinik durumlarda gerekli biyokimyasal ve radyolojik [kraniyal tomografi (CT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG)] yapıp uygun tedaviler verildi. Manyetik rezonans görüntüleme çekimi için sedasyon gerekli hastalara hidroksizin 1mg/kg po; sedatize edilemezse, kardiyojenik kokteyl (anazolin metan sülfonat 100 mg, klorpromazin 25 mg, dolantin 25 mg içermektedir) 0.1 mg/kg intramusküler (IM) uygulandı. Tedavi olarak 6 hastaya kristalize penisilin+kloramfenikol (7-12) gün, 2 hastaya Seftriakson 100mg/kg/gün 2 dozda IV ve Amikasin 15mg/kg/gün bir dozda IV(14-21 gün) , 14 hastayada Seftriakson (11hastaya)

veya Sefotaksim (3hastaya) tek başına (14-21) gün kullanıldı. Ayrıca tüm hastalara 0,5 mg/kg/gün dört dozda Dexametazon 3 gün IV uygulandı.

4.3.KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu, her bir grupta Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin analizleri tekrarlı ölçümlerde Varyans Analizi (post hoc olarak Paired t testi) ve student t testi ile yapıldı.

Normal dağılıma uymayan değişkenlerin analizi Friedman testi (post hoc olarak Wilcoxon testi) ile, sayımla elde edilen verilerin analizleri ise ki kare testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin zaman içerisindeki değişimlerinin diğer değişkenlerle ilişkisi olup olmadığını anlamak için; başlangıç ve 1.gün ve 7. gün ölçümler arasındaki farklar alındı ve bu farklar Pearson korelasyon analizi değerlendirildi.

Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma, sayımla elde edilen veriler ise sayı (%) olarak gösterildi.

Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmış, çoklu karşılaştırmalarda(post hoc) ise “anlamlılık düzeyi $p < 0.05/\text{karşılaştırma sayısı}$ ” olarak alındı.

5. BULGULAR

5.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya alınan 22 hastanın yaşları 2ay-13 yıl (71 ± 11 ay) arasında değişmekte olup; 13'ü (%59) erkek, 9'u (%41) kızdı.

Hastalarımızın en sık başvuru şikayeti ateş olup 22 hastada (%100) 38°C ateş saptandı. Diğer geliş şikayetleri ise; 17 hastada (%77) kusma, 6 hastada (%27) konvulsiyon, 5 hastada (%23) döküntü idi. Muayenede 11 hastada (%50) kernig, 8 hastada (%36) brudzinski, 2'şer hastada (%9) papil stazı ve opistotonus, 1 hastada (%5) fontanel bombeliği tesbit edildi. Klinik bulgular tablo XIII'de özetlendi.

Tablo XIII. Hastaların semptom ve klinik bulguları

Hasta sayısı	22	(%100)
Cinsiyeti		
Erkek	13	(%59)
Kız	9	(%41)
Ateş	22	(%100)
Kusma	17	(%77)
Kernig	11	(%50)
Brudzinski	8	(%36)
Konvulziyon	6	(%27)
Döküntü	5	(%23)
Papil stazı	2	(%9)
Opistotonus	2	(%9)
Fontanel Bombeliği	1	(%5)

Çalışmaya alınan 22 hastanın başlangıç, 1. ve 7. günlerde alınan BOS örneklerinde protein, şeker, NSE düzeyleri ve eş zamanlı alınan kan örneklerinde serum NSE ve CRP düzeyleri incelenerek koma skorlaması yapıldı (Tablo XIV). Altı hastada 7. günde bakılan BOS bulgularına göre tedavi süresi 21 güne tamamlandı ve bu hastalara 15. ve 21. günlerde belirtilen tetkikler tekrarlandı.

TabloXIV. Hastaların BOS glukoz- protein ve lökosit sayısı

	Başlangıç n=22	1.gün n=22	7.gün n=22	15.gün n=6
Protein mg/ dl	172.70±116.20 ^a	113.00±85.06 ^b	70.40±60.00 ^c	53.83±50.15
Glukoz mg/ dl	43.50±30.50 ^d	62.60±22.20 ^e	61.10±18.10 ^f	62.33±20.80
Lökosit sayısı/mm ³	3464±4588 ^g	1942±3282 ^h	49±106 ⁱ	15±5.0

a-b, a-c, b-c, d-e, d-f, g-h, g-i, h-i p<0.05

Hastaların BOS örneklerinde protein düzeyinin başlangıçta 172.70±116.20mg/ dl, 1. gün 113.00±85 mg/dl ve 7. gün 70.40±60 mg/dl olarak düşme gösterdiği, tedavi süresi uzayan 6 hastada 15. gün değerinin 53,83±50,15 mg/dl ve 1 hastanın 21. gün değerinin 52.6mg/dl olduğu saptandı (Tablo XV). Protein düzeylerindeki düşüşün 1. ve 7. günlerde başlangıca göre anlamlı olduğu belirlendi (p<0.05). Tedavi süresi uzayan 6 hastada ise protein düzeylerinin başlangıca göre 1., 7. ve 15. günlerde anlamlı bir düşüş gösterdiği saptandı (p<0.05). Tedavisi uzayan 6 hastanın başlangıç protein değerleri 16 hasta ile karşılaştırıldığında tedavisi uzayan grubun değerlerinin anlamlı yüksek olduğu saptandı (p<0.05).

Tablo XV. Tedavi süresi uzayan 6 hastanın BOS glukoz-protein ve lökosit sayısı

	n	Başlangıç	1.gün	7.gün	15.gün
Protein mg/ dl	6	261,83±89,62 ^a	121,83±109 ^b	92,16±86,27 ^c	53,83±50,15 ^d
Glukoz mg/ dl	6	30,33±26,06 ^e	62,00±19,50 ^f	70,20±21,60 ^g	62,30±20,90 ^h
Lökosit mm ³	6	5138±5326 ⁱ	3498±4353 ⁱ	860±1931 ^j	15±5 ^k

a-b, a-c, a-d, b-d, e-f, e-g, e-h, i-j, i-k, i-k, i-j, j-k :p<0.05

BOS glukoz düzeyleri incelendiğinde 1. ve 7. günlerde glukoz değerinin başlangıca göre anlamlı bir yükselme gösterdiği saptandı ($p<0.05$) (Tablo.XIV). Tedavi süresi uzayan 6 hastanın 15. gün BOS glukoz değerleri $62,33\pm 20,90$ mg/dl ve 1 hastanın 21. gün BOS glukoz değerinin 53mg/dl olduğu belirlendi. Tedavi süresi uzayan 6 hastanın başlangıç glukoz değerlerinin 16 hastaya göre anlamlı düşük olduğu saptandı ($p<0.05$).

Hastaların BOS örneklerinde lökosit sayısı başlangıçta $3464/\text{mm}^3$, 1. günde $1942/\text{mm}^3$ ve 7. günde ise $49/\text{mm}^3$ idi. Tedavinin 1., 7. ve 15. günlerindeki lökosit sayısının başlangıca göre anlamlı düşüş gösterdiği ve 1. ile 7. ve 15. gün arasındada anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0.05$). Tedavisi uzayan 6 hastanın 15. gün lökosit sayıları $15\pm 5/\text{mm}^3$ ve 1 hastanın 21. gün sayısının $20/\text{mm}^3$ olduğu saptandı. Tedavisi uzayan hastaların başlangıç lökosit sayısının diğer 16 hastaya göre anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$).

Beş hastanın BOS kültüründe üreme oldu ve 2 hastada (%9) *S.pneumonia*, 1 hastada (%5) *H.influenzae*, 2 hastada (%9) *N. meningitis* saptandı. Yirmi iki hastanın latex kiti ile yapılan incelemesinde 13 hastada (%59) *H.influenza*, 6 hastada (%27) *N meningitis* ve 3 hastada (%14) *S. pnömonia* saptandı. Kültürde üremesi olan 5 hastanın latex testinde aynı etkenler belirlendi.

Çalışmaya alınan hastaların Simpson & Reilly pediatrik koma skalasına göre bilinç durumları değerlendirildi. Koma skalası başvuru anında, 1. gün ve 7. günde tekrarlandı. Başlangıç koma skoru 12.4 ± 1.20 iken 1. günde 13.3 ± 0.8 ve 7. günde 13.8 ± 0.4 olarak bulundu (Tablo XVI). İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde 1. gün ve 7. gün değerlerinde başlangıca göre anlamlı artış olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Tablo XVI. Hastaların SKOR, CRP ve NSE düzeylerinin ortalaması

	n	Başlangıç	1 gün	7. gün
SKOR	22	12.40 ± 1.20^a	13.30 ± 0.80^b	13.80 ± 0.40^c
CRP mg/dl	22	8.70 ± 8.0^d	7.60 ± 8.20^e	2.40 ± 4.30^f
BOS NSE $\mu\text{g/L}$	22	6.08 ± 5.80^g	4.00 ± 5.00^h	3.60 ± 4.20^i
Serum NSE $\mu\text{g/L}$	10	12.40 ± 6.40^j	11.10 ± 5.70^j	7.80 ± 5.40^k

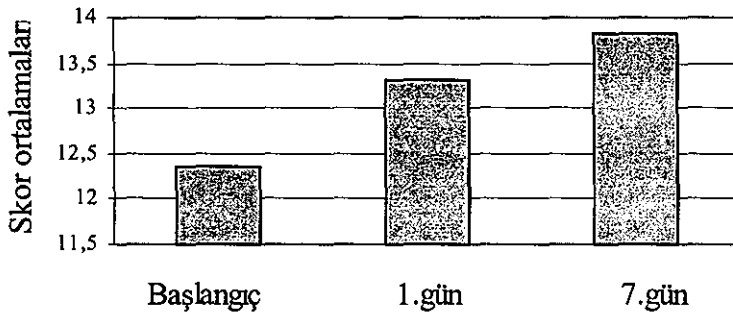
a-b, a-c, b-c, d-f, e-f, g-h, g-i, i-k, j-k $p<0.05$

Tedavisi uzayan 6 hastanın 15. ve 1 hastanın 21. günündeki koma skorları 14 - 14 olup başlangıçla 1., 7. ve 15. günler arasında anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Birinci günle 7. ve 15. günler arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo XVII). Tedavi süresi uzayan 6 hastanın başlangıç koma skorunun diğer 16 hastaya göre anlamlı düşük olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Tablo XVII. Tedavi süresi uzayan hastaların verileri

	n	Başlangıç	1.gün	7.gün	15.gün
SKOR	6	11,83±0,75 ¹	13,16±0,75 ¹	13,66±0,81 ¹	14±00 ^k
CRP mg/dl	6	9,54±9,17 ^l	9,73±10,03	2,08±1,90 ^m	3,36±3,31 ⁿ
BOS NSE µg/L	6	4,80±3,03 ^o	3,74±3,50	4,75±6,70	0,70±0,30 ^p
Serum NSE µg/L	4	14,50±8,80	11,56±8	10,75±10,20	8,70±3,70

1-i, 1-j, 1-k, 1-m, 1-n, o-p $p<0.05$

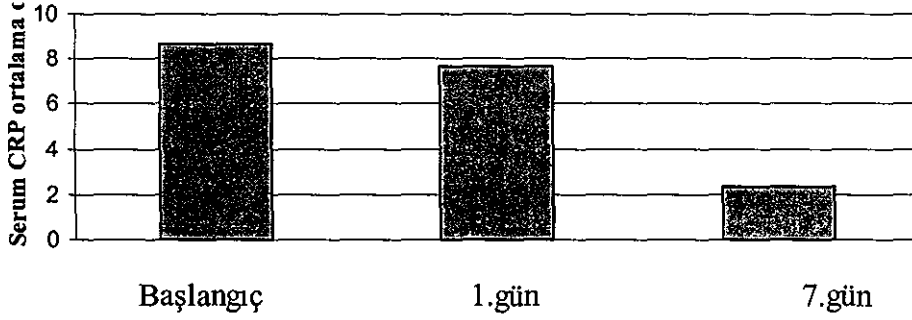


Grafik-1: Tedavisi normal sürede biten hastaların koma skorlarının zamanla değişim ortalaması

5.2. HASTALARIN SERUM CRP DÜZEYLERİ

Hastaların serum CRP düzeylerinin tedavi süresince düşüş göstererek başlangıçta 8.70±8.0 mg/dl, 1. gün 7.60±8.20 mg/dl ve 7. günde ise 2.40±4.30 mg/dl olduğu belirlendi. Başlangıç ile 1. gün arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p<0.05$), 7. gün değerinin başlangıç ve 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdiği saptandı ($p<0.05$). Tedavi süresi uzayan 6 hastanın 15. gün ve 1 hastanın 21.

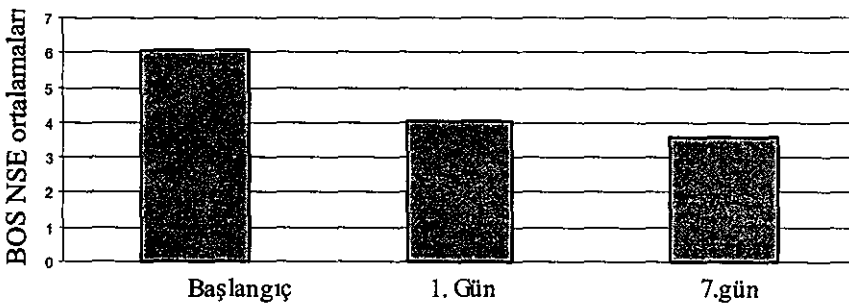
günde bakılan CRP değerleri 3.36 ± 3.31 mg/dl ve 0.35 mg/dl olup, başlangıca göre anlamlı düşüş gösterdi ($p < 0.05$). Tedavisi uzayan grupla diğer 16 hastanın başlangıç değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark bulunamadı ($p > 0.05$).



Grafik-2: Hastaların ortalama serum CRP değerlerinin zamanla değişimi

5.3 HASTALARIN BOS NSE DÜZEYLERİ

Yirmi iki hastanın BOS NSE düzeyleri incelendiğinde; başlangıçta 6.08 ± 5.80 $\mu\text{g/L}$ olduğu 1. gün 4.00 ± 500 $\mu\text{g/L}$ ve 7. gün 3.60 ± 4.20 $\mu\text{g/L}$ düzeylerine düştüğü gözlemlendi. Birinci ve 7. gün değerlerinin başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdiği saptandı ($p < 0.05$). Tedavi süresi uzayan 6 hastanın 15. gündeki ve 1 hastanın 21. gündeki BOS NSE değerleri 0.70 ± 0.26 $\mu\text{g/L}$ ve 7.2 $\mu\text{g/L}$ olup başlangıca, 1. ve 7. güne göre anlamlı bir düşüş gözlemlendi ($p < 0.05$). Bu hastaların BOS NSE düzeyleri ile 16 hastanın başlangıç, 1. ve 7. gün değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$).



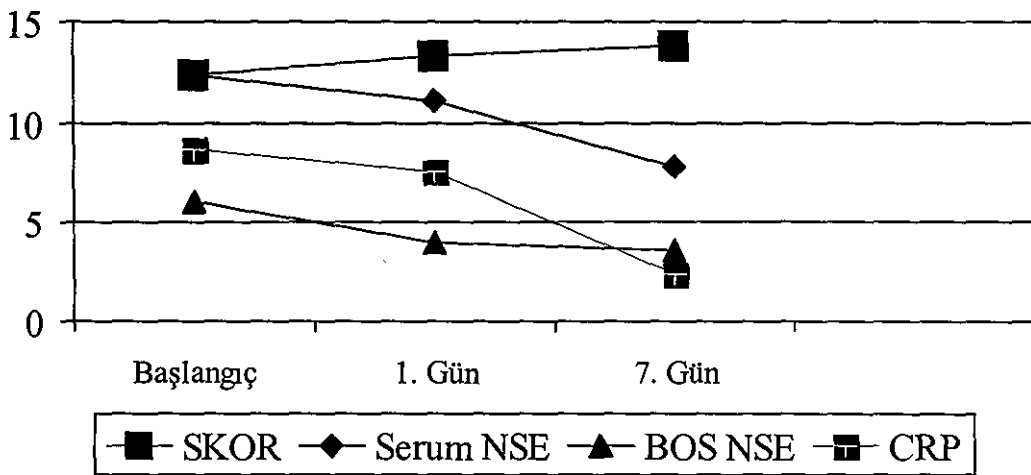
Grafik-3: Hastaların BOS NSE düzeylerinin zamanla değişim ortalaması

5.4. HASTALARIN SERUM NSE DÜZEYLERİ

Yirmi iki hastanın serum NSE düzeylerini değerlendirmek için BOS NSE ile eş zamanlı olarak kan örneği alındı. Ancak alınan örneklerin 12'sinde hemoliz olması nedeni ile sonuçları etkileyebileceği düşünülenler çıkartıldı ve kalan 10 hastanın serum NSE örnekleri değerlendirildi. Bu değerlerin başlangıçta $12,40 \pm 6,40 \mu\text{g/L}$, 1. gün $11,10 \pm 5,70 \mu\text{g/L}$, 7. gün $7,8 \pm 5,40 \mu\text{g/L}$ olduğu, 7. gün değerinin başlangıca ve 1. güne göre anlamlı düşüş gösterdiği ($p < 0,05$); başlangıç ile 1. gün değerleri arasında fark olmadığı belirlendi ($p > 0,05$). Bu 10 hastanın içinden 1 hastanın tedavi süresi 21 güne uzadı ve bu hastanın 21. gün serum NSE değeri $7,8 \mu\text{g/L}$ olarak saptandı. Bu değer başlangıca göre yüksekti ve hastada komplikasyon olarak sol periferik işitme kaybı yanında EEG'de yaygın ve şiddetli zemin ritmi bozukluğu ve MRG'de epidural apse saptandı.

Takip edilen hastaların başlangıç ve 1. gün bakılan BOS NSE'si ile aynı anda bakılan CRP değerleri arasında pozitif korelasyon saptanırken başlangıç ve 1. gün CRP değerleri ile aynı anda bakılan koma skorları arasında negatif korelasyon saptandı. BOS NSE ile serum NSE'si arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı.

Grafik. 4: Çalışmaya alınan hastaların skor, serum ve BOS NSE ve CRP düzeyleri



KOMPLİKASYONLAR

Takip edilen hastaların 4'ünde komplikasyon gelişti. Bir hastada EEG'de sağ oksipital lobda epileptik odak (2. hasta 7 yaş), bir hastada (4.hasta 12 yaş) EEG'de sol hemisferin fronto pariyetal bölgesinde daha şiddetli olan yaygın zemin aktivite bozukluğu ve MRI'da 3. ventrikülde minimal dilatasyon saptandı. Bir hastada sol periferik işitme kaybı, geçirilmiş epidural abse, EEG'de yaygın ve şiddetli zemin aktivite bozukluğu (3.hasta 13 yaş) saptandı. Bir hastada MRI'da sol serebellar hemisfer postero-inferiorunda 1cm'den küçük dural tabanlı opaklaşma ve (1.hasta 10 aylık) de erken dönem hidrosefalinin yanında sağ serebellar hemisferde milimetrik nonspesifik lezyon+ sol pariyetal kemikte fraktür tespit edildi. Komplikasyonlu hastaların verileri tablo XVIII'da görülmektedir.

Tablo XVII. Komplikasyonlu hastaların BOS glukoz, protein ve lökosit sayıları

	n	Başlangıç	1. gün	7.gün
Protein mg/ dl	4	202±105 ^a	115,5 ±97,3 ^b	92,5±83 ^c
Glukoz mg/ dl	4	34,30±27 ^d	60±30 ^e	63±25,5 ^f
Lökosit mm ³	4	3441±5082 ^g	1960±3580 ^h	821±1949 ⁱ
Skor	4	12.3±1.36 ⁱ	13.3±0.81 ^j	13.66±0.81 ^k
CRP mg/ dl	4	7.85±10.10 ^l	6.85±9.30 ^m	1.30±1.8 ⁿ
BOS NSE µg/L	4	4.00±2.5 ^o	2.30±2.90 ^o	2.80±2.80
Serum NSE µg/L	4	12.6±9.3	9.30±8.20	8.80±8.00

a-b, a-c, d-e, d-f, i-k, l-m, m-n,o-ö: p<0.05

Komplikasyonlu hastaların verileri diğer 18 hasta karşılaştırıldığında komplikasyonlu grupta başlangıç glukoz, BOS NSE ve CRP değerlerinin daha düşük olduğu (p<0.05), başlangıç protein düzeyi, lökosit sayısının daha yüksek olduğu belirlendi (p<0.05). Başlangıç serum NSE düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanamadı (p>0.05).

6.TARTIŞMA

Akut bakteriyel menenjit çocukluk çağının sık görülen enfeksiyon hastalıklarındandır. Teşhis ve tedavideki hızlı gelişmelere rağmen morbidite ve mortalite açısından ciddiyetini korumaktadır. ABM'de prognoz, hızlı tanı ve uygun tedaviye bağlıdır (47). Bunun yanında güçlü antibiyotik kullanımı ve destekleyici tedavi yöntemlerinin ilerlemesiyle gelişmiş ülkelerde daha fazla olmak üzere önemli iyileşmeler sağlanmıştır. Mortalite bazı çalışmalarda %10-25 ve infantlarda %2, yenidoğan ve adultlarda %20-30 arasında rapor edilmiştir (6). Bizim hasta grubumuzda exitus olan yoktu.

Bakteriyel menenjitte en sık görülen klinik bulgu ateş olup literatürde %90-95 oranında tesbit edildiği bildirilmiştir (30). Bizim hastalarımızın ise 22' sinde (%100) ateş gözlenmiştir. Hastalarımızın 17'sinde (%77) kusma, 11'inde(%50) kerning, 8'inde (%36) Brudzinski, 6'sında (%27) konvulsiyon ve 5 'inde ise (%23) ciltte döküntü mevcuttu. Singhi ve arkadaşlarının (48) pediatrik ABM'li hastalarda yaptığı bir çalışmada klinik bulguların ateş (%98.6), baş ağrısı (%36), kusma (%43.5) ve status epileptikus (%20) olduğu bildirilmiştir.

Akut bakteriyel menenjit kesin tanısı BOS'un direkt ve kültür incelemesi ile konulur (1). BOS incelemesinde PNL hücre hakimiyeti düşük glukoz (<40mg/dl), genellikle 100-500mg/dl'den yüksek protein seviyesi, pozitif gram boyama ve pozitif kültür sonuçları ABM'nin tipik bulgularıdır (49, 50). Literatürde BOS kültürünün pozitif bulunma oranları (%62) ile (%82) arasında verilmesine karşın (51,52), bizim çalışmamızda bu oran (%22) olarak bulunmuştur. Kültürde üreme oranı azlığı etken alım tekniğindeki hatalara bağlı olabilir. Bakteriyel menenjit tanısına yardımcı olarak çeşitli antijene spesifik testler kullanılmaktadır. Bu testlerden günümüzde en çok kullanılan latex aglutinasyon testidir. Bu metod ile *H. influenza* tip B %85-95, *S. pneumonia* %50-70 ve *N. meningitidis* %33-50 oranlarında pozitif sonuç verir. Latex aglutinasyon testi bir çok patojen için kullanışlı bir testtir. Ancak %100 spesifik değildir (19). Bizim

çalışmamızda ise kültürde üreme gerçekleşen 5 hastada bulunan etkenler aglutinasyon testleri ile saptanan etkenlere benzer olarak bulundu.

Akut bakteriyel menenjit'li hastalarda BOS proteininde artış olması ve düzeylerinin 100-500 mg/ dl arasında olması beklenen bulgudur. Değişik çalışmalarda menenjitli hastalarda BOS proteinin düzeyi >40mg/dl ve cut-off değeri olarak >42.5mg/dl olarak belirtilmiştir (48,49,54). Menenjit dışında pek çok serebral olayda BOS protein yükselebileceği hatırlanmalıdır (55). Bazı araştırmacılar BOS proteininin kan-beyin bariyeri geçirgenliğine bağlı olarak arttığını ve çok yüksek BOS proteininin mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (56). Yapılan retrospektif bir çalışmada 121 menenjit olgusu incelendiğinde (75 ABM, 8 viral menenjit ve 38 tüberküloz menenjit) bakteriyel menenjitli grupta BOS proteini 392 ± 333 mg/dl, virallerde 96.4 ± 58.8 mg/dl ve tüberküloz olgularında 294 ± 279 mg/dl olarak saptanmış, bakteriyel menenjitlerde anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (57). Düşük BOS protein seviyeleri tekrarlanan LP, kronik sızıntı, akut su intoksikasyonu sonucu oluşabilir. (53, 58). Çalışmamızda BOS proteini başlangıçta ortalama 172.7mg/dl olarak saptandı. Tedavisi uzayan ve komplikasyon gelişen hastalarımızda başlangıç BOS protein konsantrasyonunun diğer hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Akut bakteriyel menenjit'li hastalarda BOS glukoz düzeyleri düşer (58). Bu düşüş mikroorganizmanın varlığı ve SSS enerji metabolizmasındaki artma ile doğru orantılıdır. Dougherty ve arkadaşları (58) serum seviyelerine bakılmaksızın BOS glukoz seviyesinin 300mg/dl 'yi aşamayacağını vurgulamışlardır. SSS bakteriyel enfeksiyonlarında BOS glukoz seviyeleri azalmasına rağmen viral enfeksiyonlarda genellikle normaldir (59). Menenjit, subaraknoid kanama, enflamatuvar durumlar ve hipoglisemide BOS glukoz seviyeleri azalır (55). Tedaviye cevabın pozitif göstergesi olarak zamanla glukoz düzeyleri yükselir. Glukoz düzeylerindeki bu yükselme tedaviye olumlu cevap olarak kabul edilir. BOS glukoz seviyesinin serum glukozuna oranında düşüş gerçekleşir ($<0,4$). ABM'li hastaların BOS glukoz seviyeleri mortalite ile sonlanan 18 erişkin hastada bakılmış ve 5-50 mg/dl arasında saptanmıştır (60). Retrospektif bir çalışmada ABM'li hastalarda BOS glukozu 43mg/dl olarak bulunurken tüberküloz menenjitli hastalarda 31.9mg/dl olarak saptanmıştır (54). Eisenhut ve arkadaşları (57) 47 ABM'li hasta ile 145 kontrol grubu karşılaştırmalı çalışmasında

sensörinöral işitme kaybı gelişen menenjitli hastalarda BOS glukoz düzeyinin kontrol grubuna göre ayrıca streptokok ve influenzaların oluşturduğu menenjitte BOS glukoz düzeyinin *N.meningitidis*'le oluşana göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Klinik takip sırasında düşük seyreden BOS glukoz seviyelerinin sensorinöral işitme kaybı patogenezinde önemli olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda tedavi süresi uzayan grup ile komplikasyonlu hasta grubunda BOS glukoz düzeylerinin diğer gruba göre anlamlı düşük olduğu saptanmıştır.

Akut bakteriyel menenjit'li hastalarda BOS lökosit sayısı genellikle $1000/\text{mm}^3$ 'den fazla olmakta, çoğunluğunu PNL'ler oluşturmaktadır (50). Kantitatif olarak kemokinler bakteriyel menenjitlerde daha yüksek oranda bulunmaktadır (61). Bu durum ABM'li hastalarda viral menenjitli hastalardan daha yüksek lökosit sayısını açıklayabilir. James ve arkadaşları (62) retrospektif bir çalışmada 26 hastayı klinik bulgular ve LP'de lökosit sayısının $> 100/\text{mm}^3$ 'den yüksek olmasından dolayı, kültür negatif olmasına rağmen menenjit olarak kabul etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 2 (%9) hastanın BOS lökosit sayısı $100/\text{mm}^3$ 'den az bulunmasına rağmen, kliniğin uyumlu olması üzerine menenjit kabul edilip tedavi verildi. Seehusen ve arkadaşları (55) normal erişkinde BOS lökosit sayısının $5/\text{mm}^3$, yenidoğanlarda ise $20/\text{mm}^3$ düzeyinde olduğunu belirtmişlerdir. Yine bu çalışmada bakteriyel menenjitli hastaların (% 87)'sinde lökosit sayısı $1000/\text{mm}^3$ 'ün üstünde bulunmuş ve $100/\text{mm}^3$ 'den az olanların çoğunlukla viral menenjitler olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların (%63)'ünde BOS lökosit sayısını $1000/\text{mm}^3$ 'ten yüksek saptadık. Ayrıca meningokok menenjitinde BOS lökosit sayısının rölatif olarak düşük olabileceği belirtilmektedir (27). Çalışmaya aldığımız 6 meningokok menenjitli hastadan 3'ünde BOS lökosit sayısı $200/\text{mm}^3$ 'ten düşük olarak saptadık. Kılıp ve arkadaşları (56) yaptıkları çalışmada en yüksek BOS lökosit seviyesini 24-48 saatlerde bulmuşlardır ($7248/\text{mm}^3$). Bakteriyel menenjitli hastalarla yapılan bir başka çalışmada 12 saatten itibaren 24. ve 36 saatlerde yapılan LP sonucunda 24-36. saatler arasında BOS lökosit sayısı $5853/\text{mm}^3$ olduğu ve tedavinin başlangıcından 36 saat sonra $2350/\text{mm}^3$ 'e düşüş gösterdiği saptanmıştır (63). Bizim çalışmamızda ise başlangıç lökosit sayısı $3464/\text{mm}^3$, 1. günde $1942/\text{mm}^3$ ve 7. günde $49/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Tedavisi uzayan grubun lökosit sayısı başlangıçta diğer hastalardan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$).

Akut bakteriyel menenjit'li hastaların klinik koma skoru ile prognoz ve tedaviye cevap konusunda fazla çalışma bulunmamaktadır. Awasthi ve ark (64) (%42)'si pyojenik menenjit olan 230 SSS enfeksiyonlu çocuk hastada modifiye glasgow skoruna bakmışlar ve birinci gündeki ölümlerle koma skorları arasında ilişki olduğunu ve riskli hastaların seçimi ve gerekirse sevkinde ilk 24 saatte yol gösterici olabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise Simpson & Reilly pediatrik koma skorlamasını kullanarak yaptığımız hesaplamalarda başlangıçta 12.4 olan skor ortalamasının klinik iyileşmeyle anlamlı bir paralellik göstererek 7. günde 13.8 düzeyine çıktığı saptanmıştır. Stenger (65) 38 nörolojik hasarlı çocukta modifiye glasgow koma skorunu hesapladığında 13 puan ve üzerindeki hastaların tedavi sürelerinin daha kısa ve klinik seyirin iyi olduğunu saptamıştır. Çalışmaya aldığımız hastalardan başlangıç skoru 12'nin altında olan 4 hastanın 3'ünde tedavi süresi 12 ve üzerinde olanlardan daha uzun sürmüştür, diğer hastada ise BOS bulguları ile klinik paralel olarak hızlı düzelmeye göstermiştir.

CRP enflamasyonun akut fazında üretilen en önemli proteindir ve kandaki yoğunluğu genellikle bakteriyel enfeksiyonun şiddeti ile orantılıdır (23). Özellikle menenjit olgularında bakteri ve virüs enfeksiyonlarının birbirinden ayırımında BOS CRP düzeyi kullanılabilir (66-69). Serum CRP düzeyinin menenjitin ayırıcı tanısında kullanılacak bir test olduğu birçok çalışmada vurgulanmıştır (67,70,71). Akut bakteriyel menenjitlerin tanısında serum CRP düzeyinin duyarlılığı (%98) olarak saptanmıştır. Ancak özgüllüğü bu kadar yüksek değildir.

Peltola ve arkadaşları (72) 31 menenjitli hastada serum CRP düzeyini değerlendirmişler ve serum CRP değerinin bakteriyel menenjitlerde virallere göre daha yüksek düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. Benzer görüşler pek çok araştırmacı tarafından da bildirilmiştir (73-76). Hansson ve arkadaşları (76) 2 tip menenjitin arasındaki ayırım için 2.0 mg/dl'nin ayırıcı sınır olduğunu ve 6 yaş altındaki çocuklar için CRP'nin sensitivite ve spesifitesinin (%97) ve (%86) olduğunu bildirmişlerdir.

Hastalığın başlangıcı ile serum CRP düzeyi yükselmesi arasında bir zaman söz konusudur. Bu nedenle CRP ölçümleri tekrarlayan aralıklarla yapılmalıdır. Bizim çalışmamızda da tekrarlayan ölçümlerle CRP düzeyleri değerlendirilmeye çalışılmıştır. Imai ve arkadaşları (77) 2 pediatrik vakada başlangıç ateş yükselmesinden 6 saat sonra CRP ölçümü yapmışlar başlangıçta CRP'nin negatif olduğunu takiplerde başlangıçtan en az 8 saat sonra pik düzeye ulaştığını ve yeterli antibiyotiğe rağmen 20mg/dl'ye kadar

yükseldiğini saptamışlardır. Tatar ve arkadaşları (78) ise 66 bakteriyel menenjitli vakanın 5'inde başlangıç CRP düzeyinin 2mg/dl'den düşük olduğunu, en az 12 saat sonra tekrar bakıldığında ise tüm vakalarda yüksek düzeylerde saptandığını bildirmişlerdir. Çalışmalar sonucu CRP'nin 2mg/dl düzeyinin cut-off değer olarak kullanılabilceği ve CRP değerlerinin başlangıçtan itibaren en azından 12 saat içinde alınması ve tekrarlanması gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda 8 hastanın CRP değeri 2mg/dl'den düşük bulunmuştur. Ancak 24. saatte BOS değerleri ile tekrar bakıldığında başlangıç değere göre CRP düzeylerinin düştüğü belirlenmiştir.

De Beer ve arkadaşları (79) bakteriyel menenjitli hastalarda CRP konsantrasyonlarını 41-400mg/L (ort. 260mg/dl) arasında saptamıştır. Aynı çalışmada viral menenjitlerdeki serum CRP değeri 10 mg/L olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da serum CRP değerleri 3.5-221 mg/L arasında değişmekte olup ortalama 87 ± 80 mg/L olarak saptanmıştır.

Franz ve arkadaşlarının (80) çalışmasında, akut bakteriyel menenjitli çocukların %50'sinden fazlasında serum CRP düzeyi 100mg/L'nin üzerinde bulunmuş ve 6 yaş altındaki çocuklarda bakteriyel-viral menenjit ayırımında eşik değerin 20mg/L, 6 yaş ve üzerindeki hastalarda ise 50-75 mg/L düzeyinin kabul edilebileceğini belirtmişlerdir. Yılmaz ve arkadaşları (23) ise 28 akut bakteriyel menenjitli hastanın serum CRP değerinin 10-220mg/L arasında değiştiğini, aseptiklerde ise bu değerlerin ortalama 5mg/L olduğunu bildirmişler ve bakteriyel ve viral menenjit ayırımında CRP'nin kullanışlı bir parametre olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda ise 10 vakada (%46) CRP düzeyinin 100mg/L değere çıktığı, 8 vakada (%36) ise 200mg/L'nin üzerine çıktığı gözlemlendi. Beş vakada ise (%22) 10mg/L altında değerler belirlenmiştir.

Menenjitli hastalarda serum CRP değerinin 330mg/L ve üzerinde olması veya bu değerlerin sabit devam etme yada azalıp tekrar yükselmesinin kötü prognoz işareti olduğu ve nörolojik sekel gelişmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (70,79,81). Çalışmamızda 300mg/L'nin üzerinde CRP değerleri saptanmamıştır. Ayrıca tedavi süresi uzayan hastalarla diğer 16 hastanın başlangıç CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Komplikeasyonlu 4 hastanın ortalama CRP düzeyinin ise komplikeasyonsuz hasta grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu bulunmuştur. Bu nedenle serum CRP düzeylerinin klinik seyir ve komplikeasyonlar ile ilişkili olmadığı ve bunları gösterecek bir belirleyici olmadığı söylenebilir. Başlangıç ve 1. gün CRP ile klinik

skor arasında negatif bir korelasyon bulunmuş ancak ileri dönemde bu korelasyonun devam etmediği saptanmıştır.

Hipoksi/ iskemiye veya diğer travmatik olaylara sekonder oluşan akut serebral lezyonların şiddetinin erken dönemde değerlendirilmesi nöropediatristler için büyük öneme sahiptir. Beyinde oluşan hipoksik hasarın şiddetini belirlemek için laktik asit, laktat dehidrogenaz, kreatin kinaz, hipoksantin ve ATP gibi bir takım belirleyiciler ileri sürülmüş (82-84) bu belirleyiciler oluşan lezyon veya nörolojik sekelin gerçek şiddetini göstermekte yetersiz kalmıştır. Buna karşın NSE yararlı bir belirleyici olabilir.

Enolaz çeşitli dokularda bulunan glikolitik bir enzimdir. Dimerik bir proteindir ve α , β , γ alt tipi vardır. $\alpha\alpha$ karaciğerde ve glial hücrelerde, $\beta\beta$ ve $\alpha\beta$ iskelet ve kalp kasında, $\gamma\gamma$ ve $\alpha\gamma$ nöronlar ve periferik nöroendokrin sistemde bulunur (44, 45). Hipoksik durumlarda BOS'a salınması nedeniyle NSE'nin öncelikle beyin travmalarında markır olabileceği düşünülmüş, daha sonra primer ve sekonder nörolojik hastalıklı erişkinlerde de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucu BOS NSE değerinin serebral infarktüs, status epileptikus, kraniosefalik travma ve kalp yetersizliği olan hastalarda da daha yüksek olduğu ve yüksekliğinin hasar şiddeti ve prognozla korele olduğu gösterilmiştir (85-91).

Menenjit; teşhis ve tedavideki hızlı gelişmelere rağmen özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (92). Tanı ve tedavi çoğunlukla klinik semptom ve bulgularla birlikte BOS protein, şeker, hücre tipi ve sayısını kapsayan BOS incelemelerine dayanmaktadır. Menenjitin erken tanısında kullanılabilirlik amacıyla laktat, C-reaktif protein, granulosit elastaz, total aminoasit, laktoferrin, laktat dehidrogenaz ve izoenzimler gibi çeşitli belirleyicilerle çalışmalar yapılmış (93-96), ancak bunların hiçbirisi yeterli bulunmamıştır.

Bakteriyel menenjitin erken döneminde salınan enflamatuar mediatörler intrakraniyal basınç artışı ile birlikte vazojenik ödeme ve daha sonra anaerobik metabolizma ile beyin oksijen desteğinin azalmasına neden olurlar (92). Aerobik metabolizma bozulunca beyinin enerji durumu korunamaz, adenozin trifosfat (ATP) yıkımı olur ve ATP ürünleri artar. Hipoksik durum uzadıkça, selluler nekroz oluşur ve bu dönemde BOS'ta NSE konsantrasyonunda artış saptanabilir. Hücre hipoksisi için belirleyici olarak pürin metabolitlerinin BOS konsantrasyonları ve nöron nekrozunun markırını olarak BOS NSE düzeyi menenjit sırasında oluşan biyokimyasal bozukluklar hakkında bilgi verebilir, ancak bu konudaki veriler sınırlıdır (96).

Bakteriyel menenjitli çocuk hastalarda ATP yıkım ürünlerini ve NSE düzeylerini inceleyen az sayıda çalışma yayınlanmıştır (84,97,98). Özellikle bakteriyel menenjitli çocuk hastalarda NSE düzeyi ile ilgili çalışmalar sınırlı olup BOS NSE düzeyinin incelenmesi şeklindedir (92,97,99,100). Biz çalışmamızda BOS NSE ile serum NSE düzeylerini aralıklı ölçerek düzeylerindeki değişimi tesbit etmeye ve BOS ile serum NSE'si arasındaki korelasyonu araştırarak klinik takipte BOS yerine serum NSE düzeyinin kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaya çalıştık.

Inoue ve arkadaşları (99) çeşitli SSS enfeksiyonlarının akut fazı esnasında BOS NSE düzeylerini ölçmüşler ve aseptik menenjitli hastaların yarısından fazlasında, ensefalit, meningoensefalit ve bakteriyel menenjitli hastaların ise tümünde BOS NSE düzeylerinin kontrollere göre belirgin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Herpes simplex ensefalitinin kliniği kabakulak ensefalitinden daha kötü prognoza sahip olmasına rağmen BOS NSE düzeyleri Herpes simplex ensefaliti olan grupta daha düşük bulunmuştur. Araştırmacılar sadece akut faz dışında BOS NSE'nin bakılmasının yanığya neden olabileceğini, bu nedenle klinik süresince aralıklı değerlendirilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir.

Inoue ve arkadaşları (97) yaşları 3ay-3 yıl arasında değişen 10 akut bakteriyel menenjitli hastada başlangıç, tedavinin 2. ve 10. günlerinde BOS NSE düzeylerini değerlendirmişlerdir. BOS NSE düzeyi 25ng/ml üzerinde olan hastalarda subdural efüzyon geliştiğini ve sekel oluştuğunu tespit etmişler ve BOS NSE düzeylerinin nörolojik komplikasyonlar ve klinik gidişin tesbitinde iyi bir gösterge olduğunu bakteriyel menenjitli çocuklarda akut faz ve hastalık süresince BOS NSE düzeyi fluktuasyonlarının incelenmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Biz de çalışmamızda başlangıç, 1. gün 7. ve 15. günlerde BOS NSE ve serum NSE düzeylerini inceledik. Bir hastanın BOS NSE düzeyinin akut dönemde 21ng/ml olup 1. günde 22ng/ml olduğunu ve klinikte herhangi bir komplikasyonun gelişmediğini saptadık. Çocuklarda normal BOS NSE düzeyi üzerine yapılan çalışma sayısı azdır ve literatür bilgilerinin çoğu yenidoğanlarla ilgilidir (101,102). Bu nedenle ortalama referans değerler 1.5 ± 1.01 ile 13.9 ± 1.57 ng/ml arasında değişmektedir. Yenidoğan dönemi dışındaki BOS NSE düzeyi ile ilgili çalışmalardan biri Nara ve arkadaşlarına aittir ve normal değer 9.1ng/ml'den düşük olması gerektiği bildirilmiştir (103). Rodriguez ve arkadaşlarının (104) çalışmasında ise 37 sağlıklı çocukta BOS NSE düzeyi incelenmiş ve ortalama 1.52 ± 1.1 ng/ml olarak bulunmuştur.

BOS NSE düzeyinin 5ng/ml'den düşük olmasının normal değer olarak kabul edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda ise 7 hastanın başlangıç değerinin, 4 hastanın 1. gün değerinin 5ng/ml'den yüksek olduğu saptandı. Bu hastaların 2'sinde komplikasyon geliştiği gözlemlendi.

Rodriguez ve ark.(105) yaşları 1ay ile 13 yıl arasında değişen 45 bakteriyel, 46 viral ve 9 tüberküloz menenjitli hasta ile 160 kontrol grubunun BOS NSE düzeyi ile birlikte nükleotid, purin bazlar, oksipürinler ve ürik asit düzeylerini incelemişler ve BOS ATP yıkım ürünlerinin bakteriyel menenjitli çocuklarda kontrollere göre belirgin derecede yüksek olduğunu, ancak Inoue ve arkadaşlarının bulgularına ters olarak NSE değerlerinin düşük olduğunu saptamışlardır. Çeşitli araştırmacılar bunun açıklamasını menenjitin erken fazı olması nedeniyle hücre lizisi oluşturacak ve NSE salınımına neden olacak yoğunluk ve sürede hipoksi oluşmamasına bağlı olabileceği şeklinde yapmışlardır (88,103). Rodriguez ve arkadaşları (105) viral menenjit grubunda ve tüberküloz menenjitli grupta BOS NSE düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğunu ancak anlamlı yüksekliğin viral menenjitli grupta olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada bakılan kontrol değerler 1.5 ± 1.01 ng/ml olarak bildirilmiştir. Çalışmamızdaki vakaların ortalama BOS NSE düzeyleri başlangıçta 6.08 ± 5.8 ng/ml olarak saptanmış ve tedavi ile 1. ve 7. günde başlangıça göre anlamlı düşüş olduğu belirlenmiştir. Ancak skor ile arasında korelasyon saptanamamıştır. Ortalama değer Rodriguez ve ark. belirttiği 7 ng/ml'den yüksek olup, bakteriyel menenjitlerde BOS NSE düzeylerinin yükseldiğini göstermektedir. Ancak komplikasyonlu ve tedavi süresi uzayan hastaların BOS NSE düzeyleri sırasıyla 4.00 ± 2.5 ng/ml ve 4.80 ± 3.03 ng/ml olarak düşük bulunmuştur. Bu nedenle BOS NSE düzeyleri ile tedavi süresinin uzunluğu ve komplikasyon gelişimi arasında bir ilişki saptanamamıştır.

Barone ve ark. (106) tarafından hayvanlarda orta serebral arter oklüzyonu ile fokal iskemi oluşturularak yapılan bir çalışmada, iskemi sonrası 1-2. günlerde plazmada NSE düzeylerinin ölçülebilir düzeyde bulunduğu ve bundan hareketle iskemik beyin hasarını belirlemede bir belirleyici olarak kullanılabilmesi iddia edilmiştir. Ayrıca Martens (107) tarafından kardiyak arrest geçirip yaşayan erişkinlerde yapılan bir çalışmada, arrest sonrası 24. saatte ölçülen serum NSE düzeylerinin hipoksik beyin hasarını belirlemede destekleyici bir belirleyici olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir. BOS NSE düzeyleri değişik nörolojik hastalıklarda ayrıntılı olarak incelenmiş olmasına rağmen oluşan nöronal hasarı göstermede serum NSE düzeyinin de belirleyici olarak kullanılıp kullanılmayacağı önemlidir. Zira kan

örnekleri daha sık aralıklarla ve intrakranial basınç artışından bağımsız olarak alınabilir. Akut beyin lezyonlarında tek NSE ölçümü ile ilgili çalışmalar bildirilmiştir (100-108). Ancak tek bir ölçüm yanıltıcı olacağından seri çalışmalar yapılması önerilmektedir (108). Çocukluk çağında menenjitli hastalarda BOS NSE düzeyini inceleyen çalışmalar olmasına karşın serum NSE düzeyini inceleyen çalışma sayısı azdır ve genellikle diğer nörolojik hastalıklarla karşılaştırmalı çalışmalar şeklindedir (4). Ko FJ ve arkadaşları (4) çeşitli nörolojik hastalıkları olan çocuklarda BOS ve serum NSE düzeylerini incelemiştir. Bu çalışmada 117 hastada (43 febril konvulziyon, 25 afebril konvulziyon, 32 menenjit, 3 beyin tümörü ve 2 Reye sendromu, 3 konjenital SSS malformasyonu ve 9 diğer hastalıkları olan) serum ve BOS NSE düzeylerini çalışmış ve 20 kontrol sağlıklı olgu ile karşılaştırmışlardır. Kontrollerde serum NSE düzeyi $8.34 \pm 4.40 \text{ ng/ml}$, BOS düzeyi $5.00 \pm 1.65 \text{ ng/ml}$ bulurken pik değerlerin beyin tümöründe gözleendiği, Reye sendromundan ölen bir hastada BOS ve serum NSE düzeyinde yükselme saptanmadığını, BOS ve serum NSE düzeyinin febril konvulziyonlarda afebrillerden ve bakteriyel menenjitlilerde virallerden daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmalarında 29 menenjitli hastanın 6'sında BOS NSE düzeyinin yüksek olduğunu (%20), bunların 3'ünün pürülan menenjit olduğunu, 21 menenjitli vakada serum NSE düzeyine bakıldığını ve 2 vakada (%9.5) yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda komplikasyonlu hastaların NSE düzeyi diğerlerinden farklı bulunmamış ve gerek BOS NSE gerekse klinik skor ile serum NSE düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Büyük yaş gruplarını kapsayan Lima ve arkadaşlarının çalışmasında (109) 11 menenjitli, 7 ensefalitli ve 25 nörosistiserkozis hastası ile 8 kontrol hastasının BOS ve serum NSE düzeyleri incelenmiş ve ensefalitli grupta BOS NSE'sinin diğerlerinden daha yüksek olduğunu, serum NSE düzeyinin yüksek olmadığını, Glasgow koma skalası sonucu daha düşük olanların daha yüksek BOS NSE düzeyine sahip olduğunu saptamışlar ve bu bulgulara göre BOS NSE'nin nöronal hasarı tesbitte spesifik olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmanın sonuçlarına göre serum CRP, BOS ve serum NSE düzeyleri klinik seyir ve prognoz konusunda yeterli bir gösterge olarak tesbit edilememiştir. Ayrıca serum NSE ile BOS NSE arasında korelasyon saptanamaması nedeniyle BOS NSE yerine serum NSE'nin kullanılabilmesi mümkün görünmemektedir.

Bu konuda kesin kanıya ulaşmak için geniş hasta serisi ve değişik menenjitli hastalarda daha sık aralıklarla BOS ve serum örnekleri alınarak NSE düzeylerinin araştırılması gerektiğine inanıyoruz.

7.SONUÇLAR

Akut bakteriyel menenjit tanısı konulan ve yaşları 2 ay ile 13 yıl arasında değişen 13'ü erkek, 9'u kız 22 hastanın klinik semptom ve bulguları değerlendirilmiş, başlangıç, 1. gün ve 7.günde BOS örneklerinden protein, şeker, NSE düzeyleri ile eş zamanlı serum CRP, NSE düzeyleri incelenerek klinik skorlaması yapılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1-En sık başvuru şikayeti ateş olup 22 vakada saptandı, diğer şikayetler sırası ile 17 hastada (%77) kusma, 6 hastada (%27) konvulsiyon, 5 hastada (%23) döküntü idi.

2-Muayenede en sık saptanan bulgu Kerning olup 11 hastada (%50), 8 hastada (%36) Brudzenski, 2'ser hastada (%9) papil stazı ve opistotonus, 1 hastada (%5) fontanel bombeliği tespit edildi.

3-Yirmi iki hastanın 1. ve 7. günlerde bakılan BOS protein düzeyleri ve lökosit sayısının başlangıca göre anlamlı olarak düşüş gösterdiği, BOS glukoz düzeyinin ise anlamlı yükselme gösterdiği saptandı.

4-Yirmi iki vakanın 6'sında tedavi süresi uzadı. Tedavi süresi uzayan 6 hastanın başlangıç protein ve lökosit değerlerinin diğer 16 hastaya göre daha yüksek olduğu, şeker düzeyinin ise anlamlı düşük olduğu saptandı ($p<0.05$).

5-BOS kültüründe üreme 5 hastada elde edildi. 2 hastada (%9) *S.pnömonia*, 1 hastada (%5) *H. influenza*, 2 hastada (%9) *N. meningitidis* saptandı. Yirmi iki hastada latex testi ile yapılan BOS incelemesinde 13 hastada (%59) *H.influenza*, 6 hastada (%27) *N meningitidis* ve 3 hastada (%14) *S.pnömonia* belirlendi.

6-Simpson & Reilly koma skorlamasına göre yapılan skorlama sonucu, skorların 1. ve 7. günde başlangıca göre anlamlı yükselme gösterdiği saptandı ($p<0.05$). Tedavisi uzayan 6 hastanın başlangıç skorlamasının diğer gruba göre anlamlı düşük olduğu belirlendi ($p<0.05$).

7-Serum CRP düzeylerinin 1. ve 7. günde başlangıca göre anlamlı düşüş gösterdiği, farkın 7. gün ile 1. gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$). Tedavisi uzayan grup ile diğer 16 hasta başlangıç CRP düzeyleri arasında fark belirlenemedi .

8- BOS NSE düzeyinin başlangıca göre 1. ve 7. günlerde anlamlı düşüş gösterdiği, ($p<0.05$) tedavi süresi uzayan grupla diğer 16 hasta arasında fark olmadığı saptandı ($p>0.05$).

9-Yirmi iki hastanın serum NSE örneklerinden 12'si hemolizli olması nedeniyle değerlendirmeye alınmadı. Kalan 10 vakanın serum NSE değerlerinin 1. ve 7. günlerde başlangıca göre anlamlı düşüş gösterdiği ($p<0.05$), bu düşüşün 7. ve 1. günler karşılaştırıldığında da anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$).

10-Başlangıç ve 1. gün bakılan BOS NSE değeri ile başlangıç ve 1. gün bakılan CRP değerleri arasında pozitif korelasyon saptanırken, başlangıç ve 1. gün CRP değerleri ile başlangıç ve 1. gün skorları arasında negatif korelasyon saptandı. BOS ve serum NSE düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

11-Dört hastada komplikasyon gelişti. Bir hastada epileptik odak, bir hastada minimal ventriküler dilatasyon, birinde sol periferik işitme kaybı ve epidural apse ve sol serebellar hemisfer postero-inferiorunda 1cm'den küçük dural tabanlı opaklaşma, birinde ise hidrosefali+ sağ serebellar hemisferde nonspesifik lezyon+ sol parietal kemikte fraktür tesbit edildi.

12- Komplike hastaların diğer 18 hastaya göre başlangıç glukoz ve CRP değerinin daha düşük, protein ve lökosit sayısının daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$).

13-Elde edilen sonuçlar ışığında bakteriyel menenjitli hastalarda CRP, BOS ve serum NSE düzeyleri ile klinik seyir ve prognoz arasında belirli bir korelasyon olmadığı kanısına varıldı.

ÖNERİLER

Daha geniş hasta serisini ve değişik menenjit türlerini içeren hasta gruplarında, karşılaştırmalı ve daha sık aralıklarla alınan BOS ve serum örneklerinde NSE düzeyinin takibi ve değerlendirilmesinin gerekli olduğuna inanıyor ve bu konuda ileri çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

AKUT BAKTERİYEL MENEJİTLİ HASTALARDA SERUM VE BOS NÖRON SPESİFİK ENOLAZ DÜZEYLERİNİN KOMPLİKASYONLAR VE KLİNİK GİDİŞLE İLİŞKİSİ

8.ÖZET

Giriş ve Amaç: Menenjit çocukluk çağında sık görülen ve her yaş grubunda nörolojik komplikasyon ve sekellere neden olabilen bir enfeksiyondur. Bu nedenle hastalığın başlangıcında ve tedavi süresince oluşan lezyon veya nörolojik sekelin gerçek şiddetini göstermek için elimizde belirleyici bir markırın olması gereklidir. Bu çalışma menenjitli hastalarda akut dönem ve hastalığın takibi süresince kan CRP,BOS ve kan NSE düzeyleri ile komplikasyonlar ve klinik gidiş arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla gerçekleştirildi.

Materyal Metot: Çalışmaya Eylül 2000 ile Eylül 2001 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sütçocuğu ve Adölesan servisinde akut bakteriyel menenjit tanısı ile yatarak tedavi edilen 22 hasta alındı. Hastaların yaşları 2 ay-13 yıl arasında değişmekte olup 13'ü (%59) erkek, 9'u (%41) kızdı. Hastalardan tedavi başlangıcında, 1. gün, 7. gün ve tedavisi uzayanlardan 15. ve 21. günlerde alınan serum örneklerinde glukoz, CRP ve NSE, BOS örneklerinde; protein, glukoz, lökosit sayısı ve NSE düzeyleri incelendi.Serum NSE örneklerinden 12' si hemolizli olduğu için 10 hastada serum NSE düzeyleri değerlendirildi. Belirtilen dönemlerde tüm hastalara klinik skorlama yapıldı.

Bulgular: Tedavi ile hastaların 1. ve 7. gün BOS protein düzeyleri ve lökosit sayısının anlamlı düşüş gösterdiği, klinik skor ve glukoz düzeyinin yükselme gösterdiği ($p<0.05$) gözlemlendi. Altı hastada tedavi süresi uzadı. Tedavi süresi uzayan 6 hastanın başlangıç protein ve lökosit değerinin diğer 16 hastadan yüksek olduğu, şeker düzeyinin ise anlamlı düşük olduğu saptandı ($p<0.05$).

Serum CRP, serum ve BOS NSE düzeylerinin başlangıca göre 1. ve 7. günlerde belirgin düşüş gösterdiği, tedavisi uzayan grubun başlangıç serum CRP ve BOS NSE düzeylerinin diğer 16 hastadan anlamlı farkı olmadığı saptandı ($p<0.05$).

Başlangıç ve 1. gün bakılan BOS NSE düzeyleri ile başlangıç ve 1. gün bakılan serum CRP değerleri arasında pozitif korelasyon görülürken, serum NSE ile CRP ve BOS NSE düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Dört hastada komplikasyon gelişti. Komplikasyonlu hastaların glukoz, CRP ve BOS NSE değerlerinin diğer hastalara göre daha düşük, protein ve lökosit sayısının daha yüksek olduğu saptandı. Serum NSE değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Yorum: Elde edilen sonuçlar ışığında CRP, BOS ve serum NSE düzeylerinin bakteriyel menenjitli hastalarda nöronal hasarı göstermede yeterli bir markır olmadığı kanısına varıldı.

RELATION OF NEURON SPESIFIC ENOLASE LEVELS IN SERUM AND CSF WITH COMPLICATIONS AND CLINICAL FOLLOW-UP IN PATIENTS WITH ACUTE BACTERIAL MENINGITIS

9.SUMMARY

Introduction and Purpose: Meningitis is an infection that is often seen in childhood and that can cause neurological complications and sequelae in all age groups. Therefore, an indicator marker is needed to determine the severity of the lesion or neurological sequel developed in the initial phases of the illness and during the treatment period. This study was conducted to study the complications and clinical outcome in relation to CRP, CSF and serum NSE levels in patients with meningitis during acute period and throughout of the disease.

Material and Methods: A total of 22 patients with acute bacterial meningitis diagnosis and who were treated in hospital were involved in the study. The study was conducted in KTU Medical Faculty Pediatric unit from September 2000 to from September 2001. Patients were from 2 months to 13 years old, of whom 13 (59%) were boys and 9 (41%) girl. Serum and CSF samples were taken at the beginning. On the first and the seventh day, and for the patients with extended treatment, additional samples taken on the 15th and 21st day of the treatment. Serum samples were analysed for glucose CRP and NSE. CSF samples were analysed for protein, glucose, leukocyte count and NSE levels. Of the serum NSE samples, 12 were haemolysed, thus only for 10 patients were the serum NSE levels studied. Clinical scoring were made each patient during during the periods given.

Findings: It was observed that 1st and 7th day CSF protein levels and the number of leukocyte decreased and clinical score and glucose level increased significantly ($p < 0.05$) with treatment. Treatment had to be extended for 6 patients. It was determined that the initial protein and leukocyte values for the extended treatment patients were significantly higher and glucose levels lower than those for the other 16 patients ($p < 0.05$).

It was also determined that serum CRP, serum and CSF NSE levels were notably lower on the 1st and 7th day compared with the initial conditions and that the initial serum CRP and CSF NSE levels for the patients with extended treatment were not significantly different from the other 16 patients ($p < 0.05$).

Positive correlations were found between CSF NSE levels determined on initial and 1st days and serum CRP levels determined on 1st day, but no correlation was found among serum NSE, CRP and CSF NSE levels. Complications occurred in 4 patients. Glucose, CRP, CSF NSE levels in patients with complications were lower than those of other patients, whereas protein levels and leukocyte counts were higher. No significant difference was found between serum NSE levels.

Comments: With the respect of these findings, we conclude that CRP, and CSF and serum NSE are not good markers of neuronal injury in acute bacterial meningitis.

10.KAYNAKLAR

- 1-Xavier Sáez-Llorens and George H. McCracken JR: Bacterial meningitis in children. *Lancet*, 361(9375):2139-2148, 2003.
- 2-Heck C.N: Markers of neuronal injury in status epilepticus. *Epilepsy Quarterly*, 37(4):606-609, 1996.
- 3-Christopher M, DeGiorgio, Peggy S. Gott: Neuron-specific enolase, a marker of acute neuronal Injury, is increased in complex partial status epilepticus. *Epilepsia*, 37(7):606-609, 1996.
- 4-Ko FJ, Chang CH, Wu CC et al.: Studies of neuron-specific enolase levels in serum and cerebrospinal fluid of children with neurological diseases. *Kaohsiung J Med Sci*, 6:137-143, 1990.
- 5- Chang CJ, Chang WN, Huang LT, et al: Bacterial meningitis in infants:the epidemiology, clinical features, and prognostic factors. *Brain and Development* in press corrected proof 2003.
- 6-Louvois J:Acute bacterial meningitis in the newborn. *JAC*, 34A:61-73,1994.
- 7-Kanra G, Ceylan M, Kara A: Menenjit etyopatogenez. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 46:57-66,2003.
- 8-Neuman HB and Wald RE: Bacterial meningitis in childhood at the Children's Hospital of Pittsburgh.:1988-1998. *Clinical Pediatrics*, 40(11):595-600, 2001.
- 9-Uzun Ö ve Ünal S : Güncel Bilgiler ışığında İnfeksiyon Hastalıkları. *Bilimsel Tıp Yayınevi*, Ankara, Ocak 2002, pp.691-705.
- 10-Tunkel AR and Scheld WM: Issues in the management of bacterial meningitis. *A.F.P.* 56 (5):1-7, 1997.
- 11-Nau R and Brück W: Neuronal injury in bacterial meningitis:mechanisms and implications for therapy. *TRENDS in neurosciences*. 25(1):38-44, 2002.
- 12-Tang RB, Lee BH, Chung RL, et al : Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis. *Child's Nerv Syst*, 17:453-456, 2001.
- 13-Kanra G, Ceylan M, Kara A: Menenjit II:Klinik bulgular ve tanı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 46:128-138, 2003.

- 14-Prober Charles G: Infections of the central nervous system. In Nelson Waldo E (ed): Textbook of Pediatrics, Pennsylvania.Saunders Co, 14th ed. 1994, 683-691.
- 15-Çiftçibaş K:Bakteriyel menenjit komplikasyonlarının tanımlanmasında ultrasonografinin yeri. Uzmanlık tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 2000 ,s. 7.
- 16-Neyzi O ve Ertuğrul T: Pediatri. İkinci baskı., Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1997, 570.
- 17-Kanra G: Bakteriyel menenjitler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 44-64, 1986.
- 18-Domingo P, Mancebo S, Black L : Bacterial meningitis with normal cerebrospinal fluid in adults. A reports on five cases. Scand J Infect Dis, 22:115, 1990.
- 19-Alison A Bartfield.: Bacterial meningitis. Pri. Care Up. for OB/GYNS, 7:49-54, 2000.
- 20- Rai G.P., Zachariah K, Sharma R: Pneumococcal antigen detection in cerebrospinal fluid: a comparative study on counter immunoelectrophoresis, latex agglutination and coagglutination. Comp Immunol, Microbiol and Infect Dis. 26(4):261-267, 2003.
- 21-Camargos Paulo A.M, Almeida Marcelo S, Cardoso I : Latex particle agglutination test in the diagnosis of Haemophilus influenzae type B, streptococcus pneumoniae and neisseria meningitidis A and C meningitis in infants and children. J Clin Epidemiology, 48 (10). 1245-1250, 1995.
- 22- Clyne B and Olshaker Jonathan S: The C-reactive protein ¹ . Journal of Emerg Med, 17 (6): 1019-1025.
- 23-Yılmaz A, Türk Arıbaş E: Menenjitlerin tanı ve izleminde serum C-reaktif protein. Genel Tıp Derg, 11(3): 99-103, 2001.
- 24-Thomas J. Novitsky and Carlos Castro : Pyrosate ^â: The Kinetic Gel-clot LAL Reagent. LAL Update, 21(2), 2003.
- 25- Seydel U, Hawkins L, Schromm Andra B: The generalized endotoxic principle. Eur J Immunol, 33(6), 1586-1592, 2003.
- 26-Neyzi O ve Ertuğrul T: Santral Sinir Sistemi EnfeksiyonlarıPediatri. İkinci baskı., Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002, 483.
- 27-Hunstad DA: Bacterial meningitis in children. Pediatric Case Reviews, 2 (4): 195-208, 2002.
- 28- Russell D. Snyder: Bacterial meningitis: Diagnosis and treatment. Current Neurology and Neurosci Reports, 3: 461-469, 2003.

- 29-**Nelson Waldo E: Central Nervous System Infections in Textbook of Pediatrics. 14th (ed). W.B. Saunder Company. Pennsylvania, 1994, 683-691.
- 30-**Scott L, Pameroy, Sandre S. Holmes: Seizures and other neurologic sequale of bacterial meningitis in children. *New Engl J Med*. 12:1651-1656; 1990.
- 31-**Allahverdiyev A, Turanlı G: Çocuklarda EEG bulguları. *Katkı Pediatri Dergisi*, 515-528, 1994.
- 32-**Tunkel AR, Scheld WM: Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Ann Rev Med*, 44:103, 1993.
- 33-**Hristeva L, Bcoy R: Prospective surveillanc of neonatal meningitis. *Arch Dis Child*, 69:14-18, 1993.
- 34-**Alison A Bartfield.: Bacterial meningitis. *Prim Care Upd for OB/GYNS*, 7:49-54, 2000.
- 35-**Vincent J. Qugliarello, W. Michael Scheld: Treatment of bacterial meningitis. *New Engl J Med*, 336:708-716, 1997.
- 36-**Kanra G, Ceylan M, Kara A: Menenjit III: Tedavi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 46:217-223, 2003.
- 37-**Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H : Dexamethasone treatment in chidhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. *Lancet*, 360: 211-218, 2002.
- 38-**Gans JD, Van De Beek D: Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *New Engl J Med*, 347(20): 1549-1556, 2002.
- 39-**Meli D.N., Christen S., Leib SL : Current concepts in the pathogenesis of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Curr Opin Infect Dis*, 15: 253-257, 2002.
- 40-**Nau R. and Bruck W.: Neuronal injury in bacterial meningitis: mechanisms and implications for therapy. *Trends Neurosci*, 25 : 38-45, 2002.
- 41-**Baker C.J : Prevention of neonatal group B streptococcal disease. *Pediatr Infect Dis* 2: 1-5, 1983.
- 42-**Baltimore R.S, Huie S.M., Meek J.I et al: Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics*, 108: 1094-1098, 2001.
- 43-**Peltola H. : Prophylaxis of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Amer*, 13: 685-710, 1999.

- 44-Marangos PJ: Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells¹. *Ann. Rev. Neurosci*, 10:269-295, 1987.
- 45-Leviton A and Dammann O: brain damage markers in children. *Neurobiological and clinical aspects. Acta Paediatr*, 91:9-13, 2002.
- 46-Simpson D and Reilly P: Paediatric Coma Scale. *Lancet*, 2: 450, 1982.
- 47- Jaeger F, Leroy J, Duchêne F: Validation of a diagnosis model for differentiating bacterial from viral meningitis in infants and children under 3.5 years of age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 19: 418-421, 2000.
- 48- Singhi P, Kaushal M, Singhi S. : Seven days vs. 10 Days Ceftriaxone Therapy in Bacterial Meningitis. *J Tropical Pediatr*, 48 (5): 273, 2002.
- 49-Tunkel Allan R and Scheld WM: Treatment of bacterial meningitis. *Current Infect Dis Reports*, 4: 7-16, 2002.
- 50-Neuman Mark A and Thompson Kenneth D: Acute Bacterial Meningitis: Prevention and Treatment. *Clin Microbiol News*, 20 (22), 1998.
- 51-Rao BN, Kashbur IM, Sheumbesh NM et al: Etiology and occurrence of acute bacterial meningitis in children in Benghazi. *Lib Arab Jamah*, 4(1): 50-52, 1998.
- 52-Berkley JA, Mwangi I, Ngetsa CJ et al: Diagnosis of acute bacterial meningitis in children at a distinct hospital in sub-saharan Africa. *Lancet*, 357: 1953-1957, 2001.
- 53-Fishman RA: Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1992.
- 54-Kleine Tilmann O, Zwerenz P, Zöfel P: New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Research Bulletin*, 61(3): 287-297, 2003.
- 55-Seehusen Dean A, Reeves Mark m, Fomin Demitri A: Cerebrospinal fluid Analysis. *American Family Phys*, 68 (6): 1103-1108, 2003.
- 56-Kılıpı T, Anttila M, Kallio Markku J.T.: Severity of childhood bacterial meningitis and duration of illness before diagnosis. *Lancet*. 8764 (338): 406-409, 1991.
- 57-Eisenhut M, Meehan T, Batchelor L: Cerebrospinal fluid glucose levels and sensorineural hearing loss in bacterial meningitis. *Infection*, 31 (4): 247-250, 2003.
- 58-Dougherty JM and Roth RM: Cerebral spinal fluid. *Emerg Med Clin North Am*, 4:281-297, 1986
- 59-Niu MT and Duma RJ: Meningitis due to protozoa and helminths. *Infect Dis Clin North Am*, 4:809-841, 1990.

- 60-Göktaş P, Sarı A, Ceran N: Mortal sonlanan 18 menenjit olgusu. *Klinik Dergisi*, 11 (3): 99-102, 1998.
- 61-Firtz L, Piali L, Spanaus KS, et al: Chemokines and chemotaxis of leukocytes in infectious meningitis. *J Neuroimmunology*, 85:33-43, 1998.
- 62-James R. Miner, heegaard W, Mapes A, et al: Presentation, time to antibiotics, and mortality of patients with bacterial meningitis at an urban county medical center. *J Emerg Med*, 21(4):387-392, 2001.
- 63-Straussberg R, Harel L, Nussinuvitch M: Absolute neutrophil count in aseptic and bacterial meningitis related to time of lumbar puncture. *Pediatr Neurol*, 28: 365-369, 2003.
- 64-Awasthi S, Moin S, Iyer SM et al: Modified Glasgow Coma Scale to predict mortality in children with acute infections of the central nervous system. *Natl Med j India*, 10(5):214-216, 1997.
- 65-Stenger RD, Schimidt S, Beyer B, et al: Use of Glasgow Coma Scale in pediatric craniocerebral trauma. *Kinderarztl Prax*, 61(10):359-364, 1993.
- 66-Przyjal KW, Lipowski D, Issa E: C-reactive protein (CRP) and its significance in purulent meningitis. *Neur Neurochir Pol*, 29:687-693, 1995.
- 67-Chen XH: Detection of C-reactive protein in patients with epidemic cerebrospinal meningitis by solid phase immunoassay. *Chung-Hua-ChiH*, 12:44-46, 1991.
- 68-Dahler-Eriksen BS, Brandslund I, Casser JF: Diagnostic value of C-reactive protein in bacterial infections. Review of the Literature. *Ugesgr-Laeger*, 160:4855-4859, 1998.
- 69-Diculuncu D, Miftode E, Turcu T: The value of C-reactive protein indifferention of bacterial meningitis from viral meningitis. *Rev Med Chir*, 99:144150, 1995.
- 70-Kushner I and Peltola H: C-reactive protein in meningitis. *Lancet*, 741-742, 1984.
- 71-Martinez-Martin P, Herrenos A, Tellez A: Meningitis of viral possible viral etiology in adults: Study of 325 cases. *Neurologia*, 5:4-10, 1990.
- 72-Peltola H: C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. *Lancet*, i: 980-982, 1982.
- 73-Clarke D and Cost K: Use of serum C-reactive protein in differentiating septic from aseptic meningitis in children. *J. Pediatr*, 102:718-720, 1983.
- 74-Peltola H and Valmiri P: Serum C-reactive protein as detector of pretreated childhood bacterial meningitis. *Neurology*, 35:251-253, 1985.

- 75-Lembo RM and Marchant CD:** Acute phase reactants an risk of bacterial meningitis among febrile infants and children. *Ann. Emerg. Med.*, 20:36-44, 1991.
- 76-Hansson LO, Axelsson G, Linne T et al:** Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of acute meningitis. *Scand. J. Infec. Dis*, 25:625-630, 1993.
- 77-Imai H, Dejima S, Hattori Y et al :** Two cases of bacterial meningitis diagnosed within 12 hours after temperature elevation: Clinical significance of serum C-reactive protein. *Pediatr Jpn.*, 32: 389-392, 1991.
- 78-Tatara R and Imai H:** Serum C-reactive protein in differential diagnosis of childhood meningitis. *Ped. Int.*, 42: 541-546, 2000.
- 79-De Beer FCKirsten GF, Gie RP :** Value of C-reaktive protein measurement in tuberculous, bacterial and viral meningitis. *Arch Dis Child*, 59: 653-656, 1984.
- 80-Franz AR, Kron M, Pohlandt F:** Yenidoğanlardaki bakteriyel enfeksiyonların erken tanısında, interlökin-8, C-reaktif protein ve lökosit formülü ile prokalsitoninin karşılaştırılması. *Pediatr Enf Hast Derg*, 18:9-15. (Çeviri), 1999.
- 81-Marzouk O, Bestwick K, Thomson APJ:** Variation in serum C-reaktive protein across the clinical spectrum of meningococcal disease. *Acta Paediatr*, 82: 729-733, 1993.
- 82-Saugstad OD:** hypoxanthine as an indicator of hypoxia. Its role in health and disease through free radical production. *Pediatr Res*, 23:143-150, 1988.
- 83-Castro-Gago M, Rodriguez-Segade S, Camina F et al:** Indicators of hypoxia in cerebrospinal fluid of hydrocephalic children with suspected shunt malfunction. *Child Nerv Syst*, 9:275-277, 1993.
- 84-Rodriguez- Nunez A, Camina F, Lojo S et al:** Concentrations of nucleotides, nucleosides, purine bases and urate in cerebrospinal fluid of children with meningitis. *Acta Paediatr*, 82:849-852, 1993.
- 85-Vilanova Juanola JM, Figueras Aloy JPalomeque Rico A. et al:** Marcadores de hipoxia-isquemia cerebral. *Acta Pediatr Esp*, 52: 422-427, 1994.
- 86- Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J et al.:** S-100 protein and neuron-specific enolasein cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke*, 18: 911-918, 1987.
- 87-Steinberg R, Gueniau C, Scarna H et al.:** Experimental brain ischemia: neuron-specific enolase level in cerebrospinal fluid as an index of neuronal damage. *J Neurochem*, 43:19-24, 1984.
- 88-Hatfield R and McKernan R:** CFS neuron-specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in a rat stroke model. *Brain Res*, 577:249-252, 1992.

- 89-Hardemark HG, Ericson N, Kotwika Z et al:** S-100 protein and neuron-specific enolase in CFS after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg*, 71:727-731, 1989.
- 90-Scarna H, Delafosses B, Steinberg R et al:** Neuron-specific enolase as a marker of neuronal lesions during various comas in man. *Neurochem Int*, 4:405-411, 1982.
- 91-Mokuno K, Kato K, Kawai K et al:** Neuron-specific enolase and S-100 protein levels in cerebrospinal fluid of patients with various neurological diseases. *J Neurol Sci*. 60:443-451, 1983.
- 92-Saez-Llorens X, Ramilo O, Mustafa MM et al:** Molecular pathophysiology bacterial meningitis: current concepts and therapeutic implications. *J Pediatr*, 116:671-684, 1990.
- 93-Lindquist L, Linne T, Hanssotto LO et al:** Value of cerebrospinal fluid analysis in the differential diagnosis of meningitis: a study in 710 patients with suspected central nervous system infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 7:374-380, 1988.
- 94-Speer C, Rethwilm M, Gahr M:** Elastase-1 proteinase inhibitor: an early indicator of septicemia and bacterial meningitis in children. *Adv Exp Med Biol*, 240:485-491, 1988.
- 95-Corral CJ, Pepple JM, Moxom ER et al:** C-reactive protein in spinal fluid of children with meningitis. *J Pediatr*, 99:365-369, 1981.
- 96-Briem H:** Comparison between cerebrospinal concentrations of glucose, total protein, chloride, lactate and total amino acids for the differential diagnosis of patients with meningitis. *Scan J Infect Dis*, 15:277-284, 1983.
- 97-Inoue S, Takahashi H, Kaneko K:** The fluctuations of neuron-specific enolase (NSE) levels of cerebrospinal fluid during bacterial meningitis: the relationship between the fluctuations of NSE levels and neurological complications or outcome. *Acta Paediatr Jpn*, 36:485-488, 1994.
- 98-Manzke H and Staemmler W:** Oxypurine concentrations in the CSF in children with different of the nervous system. *Neuropediatrics*, 12. 209-214, 1981.
- 99-Inoue S, Ishihara N, Kanazawa C et al:** The serial neuron-specific enolase activities in cerebrospinal fluid with bacterial meningitis. *J. Jpn. Pediatr Soc.*, 95:479, 1991.
- 100-Ishikawa A, Fukushima N, Takase A et al:** Cerebrospinal fluid neuron-specific enolase in aseptic meningoencephalitis. *J Jpn Pediatr Soc*, 94 (1):80-84,1990.
- 101-Thornberg E, Thiringer K, Hagberg H et al:** Neuron -specific enolase in asphyxiated newborns: association with encephalopathy and cerebral function monitor trace. *Arch Dis Child*, 72:39-42, 1995.

- 102-Garcia-alix A, Cabanas F, Pellicer A et al:** Enolasa especifica de neurona y proteina basica de mielina: correlacion entre las concentraciones en liquido cefalorraquideo y el estado neurologico de los recién nacidos a termino asficticos. *Pediatrics (Ed Esp)*, 37:91-98, 1994.
- 103-Nara T, Nozaki H, Nakae Y et al:** Neuron-specific enolase in comatose children. *Am J Dis Child*, 142:173-174, 1988.
- 104-Rodriguez-Nunez A, Cid E, Eiris J, et al.** Neuron –specific enolase levels in the cerebrospinal fluid of neurologically healthy children. *Brain Dev*, 21:16-19, 1999.
- 105-Rodriguez-Nunez A, Cid E, Rodriguez-Garcia J et al:** Neuron-specific enolase, nucleotides, nucleosides, purine bases, oxypurines and uric acid concentrations in cerebrospinal fluid of children with meningitis. *Bran Dev*, 25(2): 102-106, 2003.
- 106-Barone FC, Clark RK, Price WJ, White RF, Feuerstein GZ, Storer BL, et al.** Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. *Brain Res* 1993;623:77-82.
- 107-Martens P.** Serum neuron-specific enolase as a prognostic marker for irreversible brain damage in comatose cardiac arrest survivors. *Acad Emerg Med*, 3:126-131. 1996.
- 108-Schaarschmidt H, Prange W, Reiber H.** Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke*, 25: 558-565, 1994.
- 109-Lima JE, Takayanagui OM, Garcia LV, et al:** Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders. *Braz J Med Biol Res*, 37: 19-26, 2004.