



T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MENENJİTE SEBEP OLAN BAKTERİYEL AJANLAR VE NEİSSERIA  
MENİNGİTİDİS, HAEMOPHILUS İNFLUENZAE TYPE B VE  
STREPTOCOCCUS PNEUMONİAE'NİN FARKLI SEROGRUPLARININ  
PREVELANSI

Arş. Gör. Dr. Mehmet Ali SOLMAZ  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Ahmet Fayik ÖNER

VAN-2017

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgilerini bizlerle paylaşan, bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocam Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oğuz TUNCER hocama,

Asistanlık sürem boyunca ve tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde her aşamasında klinik bilgi ve deneyimleriyle çalışmayı yönlendiren, bilimsel ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Ahmet Fayik ÖNER ve Yrd. Doç. Dr. Kamuran KARAMAN'a,

Yine asistanlık sürem boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden büyük ölçüde yararlandığım değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Sinan AKBAYRAM'a, Doç. Dr. Nihat DEMİR'e, Doç. Dr. İbrahim ECE'ye, Doç. Dr. Kaan DEMİRÖREN'e, Doç. Dr. Gülsüm İclal BAYHAN'a, Yard. Doç. Dr. Mecnun ÇETİN'e, Yard. Doç. Dr. Keziban BULAN'a, Yard. Doç. Dr. Nesrin CEYLAN'a, Uzm. Dr. Burcu GÜVEN'e, Uzm. Dr. Hadi GEYLAN'a,

İstatistik aşamasında değerli vaktini ayırıp ve desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Sıddık KESKİN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım yan dal asistanları, başasistanlar, uzman doktorlar ve tez çalışmam süresince büyük özveriyle katkı sunan tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük emeğin sahibi en yakın destekçilerim annem, babama,

Bu değerli ve zorlu süreçte, iyi ve kötü günümde daima yanımda olan, sabır ve sevgiyle bana destek olan sevgili eşime ve son olarak bu zorlu süreçte tek bir gülümsemesi bile bana güç veren biricik kızım Helin'e

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Mehmet Ali SOLMAZ

Van – 2017

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	IV
TABLolar LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET .....	VIII
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.2. Anatomi .....	3
2.3. Beyin Omurilik Sıvısı Fizyolojisi.....	5
2.4. Menenjit Tanımı ve Etkenler.....	6
2.5. İnsidans ve Epidemiyoloji .....	6
2.5.1. <i>H. Influenzae</i> menenjitlerinin epidemiyoloji .....	7
2.5.2. <i>Streptococcus pneumoniae</i> menenjitlerinin epidemiyoloji.....	8
2.6. Patogenez.....	12
2.6.1. Mukoza kolonizasyonu ve invazyon .....	13
2.6.2. İntravasküler alana geçiş.....	15
2.6.3. Meninkslere invazyon.....	15
2.6.4. Subaraknoid alana geçiş ve konak savunma mekanizmaları .....	16
2.6.5. Kan beyin bariyerinin bozulması .....	17
2.7. Patoloji.....	18
2.8. Klinik Bulgular .....	19
2.9. Laboratuvar Bulguları ve Tanı .....	23
2.9.1. Makroskobik inceleme.....	24
2.9.2. Hücre sayımı .....	24
2.9.3. Santrifüj .....	25
2.9.4. Gram boyama.....	25
2.9.5. PCR.....	26
2.9.6. Kültür .....	26
2.10. Tedavi.....	28

2.10.1. Antimikrobiyal Tedavi.....	28
2.10.2. Dekسامetazon.....	30
2.10.3. Prognoz.....	30
2.11. Korunma.....	31
2.11.1. <i>H. Influenzae</i> menenjitleri.....	31
2.11.2. <i>Streptococcus pneumoniae</i> menenjitleri.....	33
2.11.3. <i>Neisseria meningitidis</i> menenjitleri.....	38
2.12. Kemoproflaksi.....	38
3. MATERYAL VE METOD.....	40
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	42
5. BULGULAR.....	43
6. TARTIŞMA.....	57
7. SONUÇLAR.....	66
8. KAYNAKLAR.....	67
ÖZGEÇMİŞ.....	85

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Meningeal Yapı .....	3
Şekil 2. Perivasküler yapılar ve araknoid yapılar .....	4
Şekil 3. BOS' un ve ventriküllerin görünümü .....	5
Şekil 4. Kernig işareti .....	22
Şekil 5. Brudzenski işareti .....	23
Şekil 6. Cinsiyet dağılımı.....	43
Şekil 7. Olguların yaşadıkları yer - cinsiyet dağılımı .....	44
Şekil 8. Olguların yaş aralıkları .....	44
Şekil 9. Başvuru tarihine göre mevsim dağılımı.....	45
Şekil 10. LP öncesi antibiyotik kullanımı.....	45
Şekil 11. Aşılana ve aşılanmayan olgu sayısı .....	46

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> BOS normal değerleri ve çeşitli menenjit tiplerinde izlenen değişimler.....	25
<b>Tablo 2.</b> Bakteriyel menenjit tanısında kullanılan bazı yöntemlerin duyarlılık değerleri .....	26
<b>Tablo 3.</b> Antimikrobial ajanların BOS'a geçişleri.....	29
<b>Tablo 4.</b> BOS' ta gram boyamasında görülen bakteriye göre antibiyoterapi .....	29
<b>Tablo 5.</b> Akut bakteriyel menenjitte tedavi süreleri .....	29
<b>Tablo 6.</b> Etkenlere göre tedavi seçenekleri.....	30
<b>Tablo 7.</b> Pnömonokok Aşısı Önerilen Riskli Gruplar.....	35
<b>Tablo 8.</b> Daha Önceden Aşılanmamış Çocuklarda Aşıya Başlangıç Yaşına Göre Önerilen PCV13 Aşılama Şeması.....	36
<b>Tablo 9.</b> 24 Aydan Küçük Çocuklarda Aşılama Öyküsü ve Yaşa Göre Önerilen PCV13 Aşılama Şeması.....	36
<b>Tablo 10.</b> Başvurudaki yakınmalar ve fizik muayene bulgu oranları.....	46
<b>Tablo 11.</b> Belirlenen parameterlerde minimum ve maksimum değerler. ....	47
<b>Tablo 12.</b> BOS bulgularına göre olgu sayısı.....	47
<b>Tablo 13.</b> Menenjit kabul edilen olguların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri	52
<b>Tablo 14.</b> Olguların menenjit kabul edilme nedenleri ve aldıkları tedavi .....	53
<b>Tablo 15.</b> BOS bulgularında istatistiksel analiz.....	55

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>YYÜ</b>	: Yüzüncü Yıl Üniversitesi
<b>DİK</b>	: Dissemine intravasküler koagülasyon
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>M.Ö.</b>	: Milattan önce
<b>Hib</b>	: H. influenzae tip-b
<b>LP</b>	: Lomber ponksiyon
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>KBB</b>	: Kan beyin bariyeri
<b>APA</b>	: Amerikan Pediatri Akademisi (American Academy of Pediatrics)
<b>PCV</b>	: Konjuge pnömokok aşısı (Conjugated pneumococcal vaccine)
<b>C</b>	: Kompleman (Compleman)
<b>TLR</b>	:“Toll-like” reseptörler
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>Cbp</b>	: Fosforilkolin bağlı proteinleri (Phosphorylcholine bound proteins)
<b>RSV</b>	: Respiratuar sinsitial virüs
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozis faktör- $\alpha$
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>KİBAS</b>	: Kafa içi basınç artışı sendromu
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>MRI</b>	: Manyetik rezonans inceleme
<b>MNL</b>	: Mononükleer lökosit
<b>PNL</b>	: Polimorfonükleer lökosit
<b>MİK</b>	: Minimum inhibitör konsantrasyon
<b>IV</b>	: İntravenöz

- DTaB** : Difteri, tetanoz, asellüler boğmaca aşısı
- IPV** : İnaktif polio aşısı (Inactive polio vaccine)
- HIV** : İnsan immün yetmezlik virüsü (Human immunodeficiency virus)
- CRP** : C reaktif protein





## ÖZET

### **MENENJİTE SEBEP OLAN BAKTERİYEL AJANLAR VE *NEISSERIA MENİNGİTİDİS*, *HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B* VE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*'NİN FARKLI SEROGRUPLARININ PREVELANSI**

Aşılama, kemoprofilaksi, tanı ve tedavideki gelişmeler ile sağlık hizmetlerine ulaşılabilirliğin iyileştirilme çabalarına rağmen akut bakteriyel menenjit çocukluk çağının sık görülen, halen morbidite ve mortalitesi yüksek olan enfeksiyon hastalıklarındandır. Bakteriyel menenjit tüm yaş grupları gözönüne alındığında %80 çocuklarda, sıklıkla da 1 yaş altı infant grubunda görülmektedir; 10-50 yaş grubunda azalmakta ancak 70 yaş üzerinde tekrar artış göstermektedir (1,2). Ülkemizde ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda akut bakteriyel menenjitlerde çocuk olgular için yaş ortalaması genel olarak 1- 4 yaşlarında görülmekle birlikte değişmektedir (1,3,4,5). Teşhisin erken konularak doğru antibiyotiğin seçilmesi, gerekiyorsa steroid ve destek tedavilerinin uygulanması morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Günümüzde mortalite oranı yenidoğan döneminde %30 iken, çocuklarda %2' ye kadar düşmektedir (6).

Menenjit tanısı konulan olgular yatış sürecinde ve sonrasında oluşabilecek erken ve geç komplikasyonlar yönünden yakın izlenmelidirler. Bu komplikasyonların şiddeti meningokoksemi ile giden menenjitlerde erken dönemde dolaşım yetersizliği, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve mortalite olabileceği gibi; kafa çiftlerinin tutulumu (sağırılık, körlük), konvülziyon, hidrosefali, fokal nörolojik defisitler, apse oluşumu ya da geç dönemlerde kalıcı işitme kaybı, zeka seviyesinde gerilik, epilepsi gibi çocuğun sonraki hayat kalitesini etkileyebilecek bozukluklar da olabilmektedir.

Bu çalışma, Şubat 2016 – Ekim 2017 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Servisinde, Genel Çocuk Servisinde, Çocuk Yandallar Servisinde, Çocuk Yoğun Bakım Servisinde bakteriyel menenjit şüphesi ile hastaneye yatırılan 1 ay- 18 yaş arasındaki 25 olguda bakteriyel menenjitin sebeplerini tanımlamak için gerçekleştirilecek gözlemsel epidemiyolojik bir çalışma olarak yapıldı.

Birincil hedefimiz, Türkiye’de akut bakteriyel menenjitin etiyolojik ajanlarını belirlemek. İkincil hedeflerimiz ise *N. meningitides* aşısı ile diğer meningitides aşlarına olan ihtiyacı değerlendirmek, gelecekte Türkiye’de kullanılacak olan konjuge meningokok aşısının türüne karar vermek, Türkiye ile benzer epidemiyolojik koşullara sahip diğer gelişmekte olan ülkelere immünizasyon önerileri sunmak, yaş dağılımı, izole edilen bölgesel *N. meningitides* serogruplarına göre etiyolojik ajanları tanımlamak.



## ABSTRACT

### **BACTERIAL AGENTS THAT CAUSES MENINGITES AND DIFFERENT SEROGROUPS PREVELANCIES OF *NEISSERIAN MENINGITIS*, *HEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B* AND *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE***

Despite of the improvements in vaccination, chemoprophylaxis, diagnosis and treatment and improved access to health services, acute bacterial meningitis is a common, infectious disease with high morbidity and mortality in childhood. Bacterial meningitis is seen 80% of children, often in infants under 1 years old; when all age groups are considered it decreases in the 10-50 age group but increases again after 70 (1,2). In studies conducted in our country and other countries, the average age for acute bacterial meningitis is generally varies from 1 to 4 years old (1,3,4,5). Selecting the correct antibiotic by early diagnosis and, if necessary, administration of steroids and supportive treatments affect morbidity and mortality. Today, the mortality rate is 30% in newborn infants and 2% in children (6).

Meningitis patients should be monitored closely in terms of early and late complications that may occur during and after hospitalization period. These complications may be early circulatory failure, disseminated intravascular coagulation (DIC) and mortality in meningitis with severe meningococcal meningitis; such as convulsions, hydrocephalus, focal neurological deficits, abscess formation or permanent hearing loss in the late periods, retardation at the level of intelligence, epilepsy, etc., which may affect the quality of life of the child.

The current study was carried out between February 2016 and October 2017 in Yüzüncü Yıl University Medicine Faculty, Department of Pediatrics, Pediatric Emergency Service, General Pediatric Service, Pediatric Branches, and Intensive Care Service for hospitalized suspicious bacterial meningitis of 25 patients between 1 month and 18 years old were performed as an observational epidemiologic study to identify the reasons for bacterial meningitis.

Our primary goal is to determine etiological agents of acute bacterial meningitis in Turkey. Our secondary goal is to evaluate the need for other meningitides vaccines with *N. meningitides* vaccine, to decide the type of conjugate meningococcus vaccine to

be used in the future Turkey, presenting immunization suggestions for developing countries that have similar epidemiological conditions as in Turkey, age distribution, describing etiological agents according to isolated regional *N. meningitides* serogroups.



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aşılama, kemoprofilaksi, tanı ve tedavideki ilerlemeler ile sağlık hizmetlerine ulaşılabilirliğin iyileştirilme çabalarına rağmen akut bakteriyel menenjit çocukluk çağının sık görülen, halen morbidite ve mortalitesi yüksek olan acil enfeksiyon hastalıklarındandır. Bakteriyel menenjit tüm yaş grupları gözönüne alındığında %80 çocuklarda, sıklıkla da 1 yaş altı infant grubunda görülmektedir (1,2). Ülkemizde ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda akut bakteriyel menenjitlerde çocuk olgular için yaş ortalaması genel olarak 5 yaş altında olmakla birlikte değişmektedir (1,3,4,5). Teşhisin erken konularak doğru antibiyotiğin seçilmesi, gerekiyorsa steroid ve destek tedavilerinin uygulanması morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Günümüzde mortalite oranı çocuklarda %2' ye kadar düşmüştür (6).

Menenjit tanısı konulan olgular yatış sürecinde ve sonrasında oluşabilecek erken ve geç komplikasyonlar yönünden yakın izlenmelidirler. Bu komplikasyonların şiddeti meningokoksemi ile giden menenjitlerde erken dönemde dolaşım yetersizliği, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve mortalite olabileceği gibi; kafa çiftlerinin tutulumu (sağırılık, körlük), konvülsiyon, hidrosefali, fokal nörolojik defisitler, apse oluşumu ya da geç dönemlerde kalıcı işitme kaybı, zeka seviyesinde gerilik, epilepsi gibi çocuğun sonraki hayat kalitesini etkileyebilecek bozukluklar da olabilmektedir.

Bu çalışma, Şubat 2016 – Ekim 2017 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hatalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Servisinde, Genel Çocuk Servisinde, Çocuk Yandallar Servisinde, Çocuk Yoğun Bakım Servisinde bakteriyel menenjit şüphesi ile hastaneye yatırılan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) alınan 1 ay- 18 yaş arasındaki 25 olguda bakteriyel menenjitin sebeplerini tanımlamak için gerçekleştirilecek gözlemsel epidemiyolojik bir çalışma olarak yapıldı.

Bu çalışmada; temel olarak bölgemizde bakteriyel menenjitin etiyolojik ajanlarının incelenmesi bölgemizdeki bakteriyel menenjit etiyolojik patojenlerinin yaşlara göre dağılımının belirlenmesi. Bölgemizdeki bir yaş altı süt çocuklarındaki etiyolojik patojenlerin dağılımının incelenmesi. Bu etiyolojik ajanların prevalansının tanımlanarak aşılama önerilerini de içeren korunma stratejileri konusunda bilgi sağlanması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

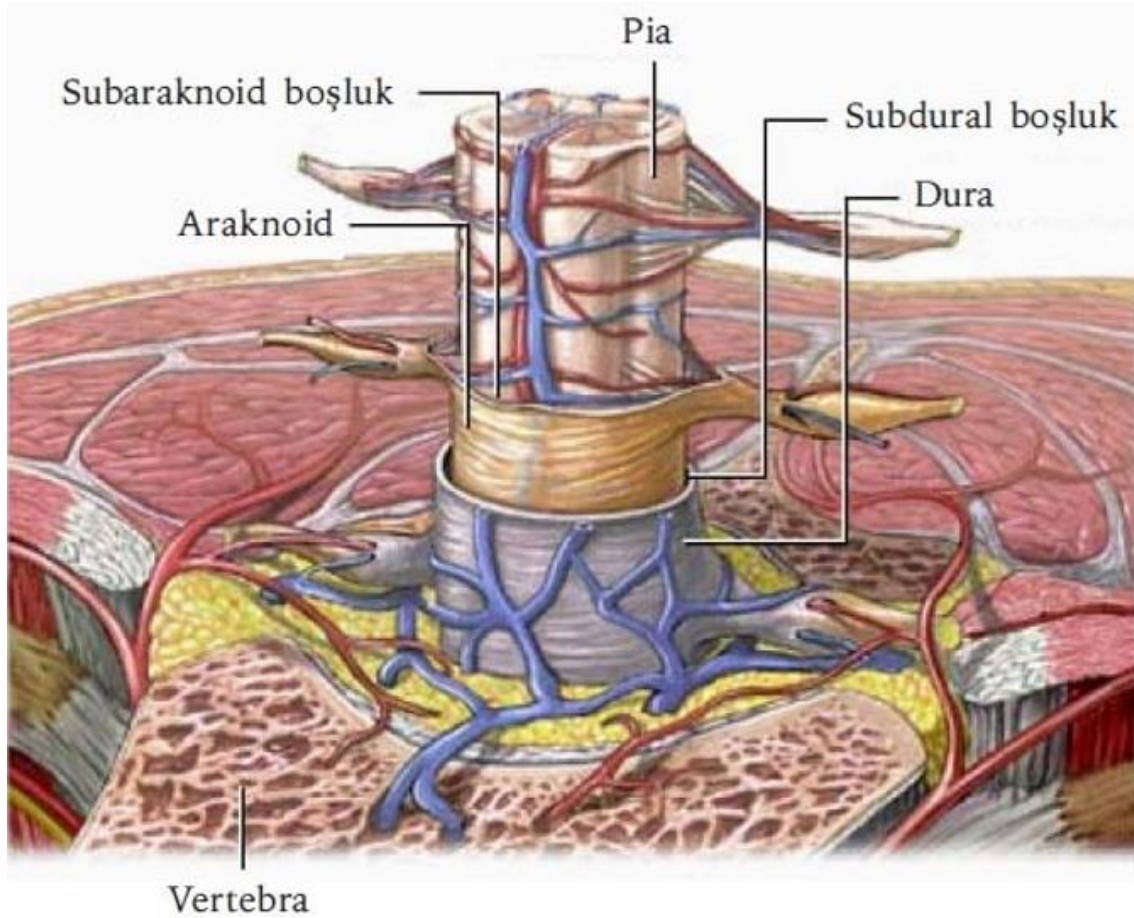
Bazı araştırmacılara göre Hipokrat M.Ö.460 yılında 'Kulakta aniden gelişen ağrı ve yüksek ateş ölüme neden olur' diyerek kulak enfeksiyonlarının intrakraniyal sonuçlarına değinmiş (7), İbni Sina' da kayıtlarında meningismus bulgularından bahsetmiştir (8). Meningismus bulguları 1882 yılında Kernig ve 1909 yılında Brudzinski tarafından da belirtilmiş ve bugün kendi isimleriyle bildiğimiz ve kullandığımız fizik muayene bulgularını tanımlamışlardır (9,10). Kayıtlara göre ilk büyük menenjit salgını 1805 yılında Cenevre' de bildirilmiş (11,12), bunu Avrupa ve Amerika' daki diğer salgınlar izlemiştir. Afrika' da ilk kayıtlara göre 1840 yılında menenjit salgını görülmüş, 20. yüzyılda da Gana ve Nijerya' da gerçekleşen salgınlarla artışın devam ettiği bildirilmiştir (11).

Tanıda kullanılan lomber ponksiyonu (LP) ilk kez dört tüberküloz menenjit olgusunda kafaiçi basıncı düşürmek amacıyla Londra' lı Dr. Walter Essex Wynter, 1889 yılında uygulamıştır (13). Daha sonra tekniği Alman Dr. Heinrich Quinke tarafından geliştirilmiştir (14,15). Menenjit etkeninin bakteriyel olduğunu gösteren kişi ise 1887 yılında meningococcus bakterisini Avusturya' lı bakteriyolog Anton Weichselbaum tanımlamıştır (16). Eski dönemlere ait raporlara göre menenjit mortalitesi %90 olarak belirtilmiştir. 1906 yılında Amerikalı bilim adamı Simon Flexner atlarda antiserumu kullanılması ile meningokokkal hastalıkta ölümleri ciddi anlamda azalmıştır (17,18). 1944 yılında penisilin antibiyotiğinin kullanıma girmesi ile menenjitli olgularda klinik faydası gösterilmiştir (19,20). Penisilin ucuz olması, kolay elde edilebilir olması ve geniş spektrumda etkin olması nedenleriyle 2. Dünya Savaşı döneminde kullanılmış, milyonlarca hayat kurtarılmıştır (21). Yarım yüzyıldan uzun süredir kullanılan penisilinlere yüksek direncin halen düşük oranlarda oluşu büyük bir avantajdır. 20. yüzyılın sonlarında *H. influenzae tip-b* (Hib) aşısının geliştirilmesi ile bu etkenin yol açtığı menenjit vakaları belirgin olarak azalmıştır (6,22,23,24). Steroid kullanımının yararının keşfedilmesi ile komplikasyon oranlarında azalma olmuştur (18,25,26). 1895 yılında BOS' da menenjitin tanımlanması John Hopkins Üniversitesi' nin ilk pediatri profesörü olacak olan Dr. Arthur H. Wentworth tarafından yapılmıştır (27).

## 2.2. Anatomi

Meninksler beyin ve spinal kordu saran üç kılıftan oluşan bir yapıdır: Dura mater: En dış kılıftır; kafatası ve omurgalara yapışıktır. Araknoid mater: Ortada bulunan kılıftır. Dura mater ve pia matere yapışıktır. Pia mater: En içte bulunan kılıftır.

Pia mater merkezi sinir sistemi (MSS) direkt teması olan meningeal kılıftır. Beyin ve omuriliği sarar ve dördüncü ventrikül ile ilişki halindedir. Araknoid mater ve pia mater birlikte leptomeninks olarak adlandırılırlar.

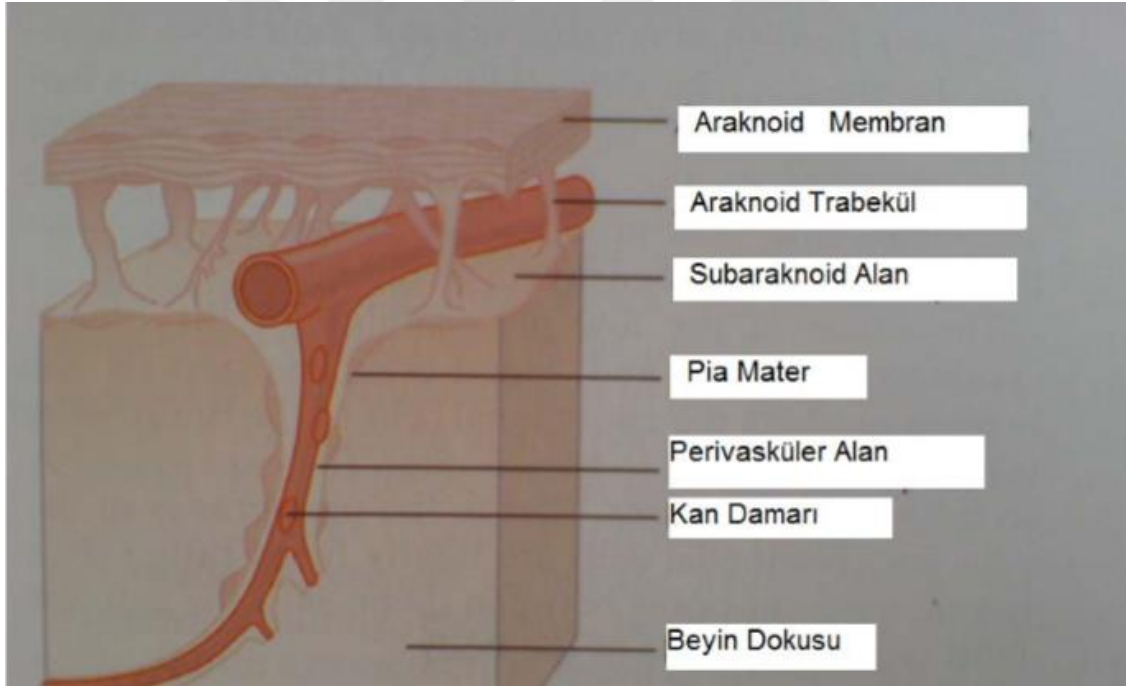


Şekil 1. Meningeal Yapı (28)

Menenjit subaraknoid boşlukta oluşan bir enfeksiyondur. Subaraknoid boşluk aynı zamanda BOS' un bulunduğu boşluktur. Bu aralıkta oluşan enfeksiyon leptomeninksin, beyin ve beyin sapını saran bütün yüzeyine yayılabilir ve Luschka-Magendie deliklerinden geçerek ventrikülit oluşturabilir.

Enfeksiyon, araknoid mater ve dura mater veya dura mater ve kemik doku arasında da gelişebilir. Subdural enfeksiyonlar, çabuk yayılarak subdural ampiyem oluşturabilirler. Epidural enfeksiyonlar daha çok ince epidural apseler şeklinde görülürler. Bu parameningeal enfeksiyonlar daha çok travma, nöroşirürjik girişimler ve mikroorganizmaların direkt invazyonu neticesinde gelişmektedir (29).

Beyin ve beyin sapının kapiller damarları vücudun diğer bölgelerindeki kapiller damarlardan farklıdır. Beyin kapiller damarlarının endoteli ve koroid pleksusun epitelyum hücreleri birbirleri ile sıkıca birleşerek bir bariyer oluşturmuşlardır. Bu, kan beyin bariyeri (KBB) olarak adlandırılır. KBB seçici geçirgen bir yapıdır geçirgenliği molekül büyüklüğü ile ters, yağda çözünürlük ile doğru orantılıdır. Beyin omurilik sıvısından kana doğru geçiş daha fazladır. Ayrıca merkezi sinir sistemi (MSS)' ini KBB magnezyum, kalsiyum, potasyum, hidrojen gibi iyonların ve asetilkolin, norepinefrin, lisin gibi eksitator maddelerin zararlı etkilerinden korumaktadır.



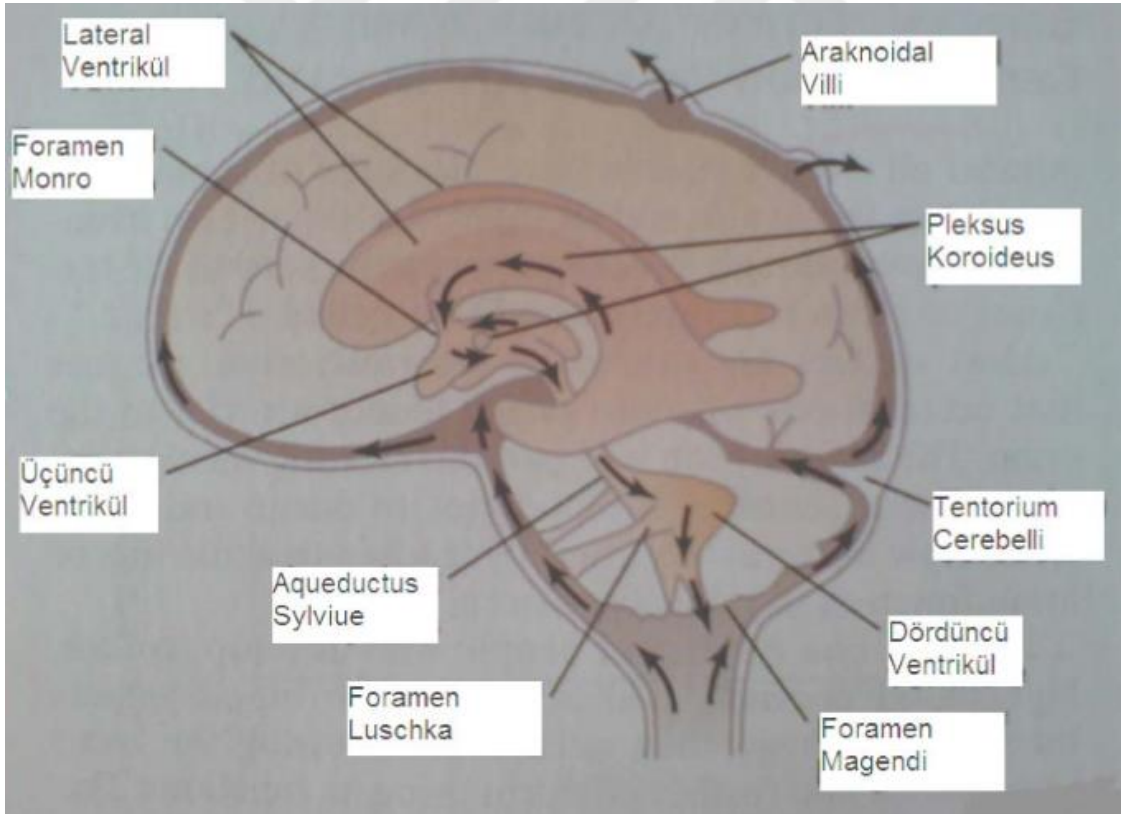
**Şekil 2.** Perivasküler yapılar ve araknoid yapılar

BOS' un antibiyotiklere, komplemanlara ve immunoglobulinlere karşı seçici geçirgenliği önemlidir (30,29).



### 2.3. Beyin Omurilik Sıvısı Fizyolojisi

Pia materin yüksek oranda vasküler yapı içeren villus yapısı, beyin yapısı içinde bulunan ve ependimal hücrelerle kaplı boşluklar olan ventriküllerle temastadır. Bu yapılar koroid plexus olarak adlandırılırlar. Burada kan içindeki birtakım komponentler modifiye edilip absorbe edilirler ve ventriküller içine salınırlar. Oluşan sıvının adı BOS' tur. BOS' un %85' i üçüncü, dördüncü ve lateral ventriküllerde koroid pleksuslar tarafından oluşturulurken %15' i meninksler arasından difüzyon ile oluşmaktadır. Lateral ventriküllerden salgılanan BOS Monro deliklerinden üçüncü ventriküle, oradan Aqueductus Sylvii ile dördüncü ventriküle geçer, sonra Luschka ve Magendie deliklerinden Sisterna Magna' ya açılır. Sisterna magna subaraknoid aralıkla devam etmektedir. BOS ventriküler ve spinal kord etrafındaki subaraknoid boşluk içersinde dolaşır ve superior saggital sinüse açılan subaraknoid villus yapıları ile tekrar kan dolaşımına katılır.



**Şekil 3.** BOS' un ve ventriküllerin görünümü (31)

BOS' un tamamen değişimi yaklaşık dört saatte tamamlanır. Herhangi bir anda bulunan normal BOS miktarı, yenidoğanda 10-60 mL' dir. Beyin omurilik sıvısı

oluşumu ve geri emilimi sürekli dinamik denge halindedir. BOS' un normal koşullarda oluşum hızı ventrikül içi basınçtan bağımsız ve genellikle sabittir. Fakat geri emilimi ventrikül içi basınca göre olmaktadır. BOS basınç artışı obstrüksiyona bağlı olmakla birlikte daha çok geri emilimdeki azalmaya bağlı olmaktadır (29,30,32,33)

#### **2.4. Menenjit Tanımı ve Etkenler**

Menenjit, beyni çevreleyen meningeal zarların ve spinal kordun enflamasyonudur. Bakteri, virüs ve mantarlar gibi pek çok mikroorganizma menenjite yol açabilir. Leptomeninkslerin ve hemen altında yer alan subaraknoid boşlukta bulunan BOS' un enflamasyonu olarak tanımlanan menenjit, sağlık hizmetlerine ulaşılabilirliğin artması, aşılama, antimikrobiyal ve destek tedavi yöntemlerinde elde edilen gelişmeye rağmen halen ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. İlk defa tanımlandığı yıllardan itibaren hızlı ilerleyen ve yüksek mortalitesi nedeni ile korkulan enfeksiyon hastalıklarının başında yer alan hastalığın klinik öneminin artarak devam etmesindeki diğer neden de, klasik antimikrobiyal ajanlara dirençli mikroorganizmaların daha sık tespit edilmesidir (34).

Çok farklı etkenler BOS' un enflamasyonuna neden olabilmektedir. Ancak gerek morbiditesi gerekse mortalitesi nedeni ile ilk dikkate gelmesi gereken etkenler bakterilerdir. Bakteriyel menenjit vakalarının büyük kısmından yaşa bağlı olarak değişmekle birlikte *Haemophilus influenzae tip b*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Neisseria meningitidis* isimli bakteriler sorumludur.

#### **2.5. İnsidans ve Epidemiyoloji**

Antibiyotiklerin keşfinden ve kullanımından önce bakteriyel menenjitler yüksek mortaliteye neden olmaktadır. Bakteriyel menenjitli olguların prognozunda menenjitlerin çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalitenin nedeni olmaya devam etmesine rağmen, antibiyotik tedavisi ile dramatik bir azalma görülmüştür. Amerikan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi 1972 yılı verilerine göre Amerika' daki bakteriyel menenjitlerin %12.5' i (n: 4800) *Streptococcus pneumoniae*' den, %75.5' i (n: 29000) *Haemophilus influenzae tip b*' den ve %12' si (n: 4600) *Neisseria meningitidis*' den kaynaklanmaktadır (35). Aynı yıllarda Amerika' da yapılan

popülasyon bazlı çalışmalarda bakteriyel menenjit insidansı 5.4-7.3/100.000' dir (36). Tüm dünyada konjuge *H. influenzae tip b* aşısı kullanımından önce, *H. influenzae tip b* Amerika, Kanada ve İskandinav ülkeleri gibi pek çok ülkede çocukluk çağı bakteriyel menenjitlerinin en sık nedeniydi (37). Amerika' da 1995' li yıllara gelindiğinde 1- 24 ay arası çocuklarda bakteriyel menenjitin en sık etkenleri sırasıyla *S. Pneumoniae*, *N. meningitidis*, grup B streptokoklar ve *H. İnfluenzae* tespit edildi (35).

### **2.5.1. *H. İnfluenzae* menenjitlerinin epidemiyoloji**

Bakteriyel menenjitlerin epidemiyolojisinde antibiyotiklerden sonraki en dramatik değişiklik ikinci dekatta *H. influenzae tip b*' ye karşı geliştirilen konjuge aşılarla olmuştur (38). *H. İnfluenzae* menenjiti insidansındaki dramatik azalma çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır. Konjuge aşilar nazofaringeal kolonizasyona karşı korumakta, *H. influenzae tip b*' nin taşıyıcılığını azaltmakta, geçiş için rezervuar olmayı hasarlamakta ve immüniteyi desteklemektedir. Bu faktörler aynı zamanda immünize olmayan çocuklarda da bulaş nedeniyle enfeksiyon meydana gelme sıklığını azaltmaktadır. Ayaktan geniş antibiyotik kullanımı ve destek tedavideki gelişmeler gibi tıp pratiğindeki diğer değişiklikler de *H. İnfluenzae* menenjitinde vaka fatalite oranının azalmasına katkıda bulunmuştur (35). *H. influenzae tip b*' ye karşı elde edilen ilk aşı bir kapsüler polisakkarit aşı olup Nisan 1985' te 18-59 ay arası çocuklarda lisans almıştır. Protein antijenlerle konjuge edilerek daha küçük çocuklarda immünojenitesi daha kuvvetlendirilmiş daha yeni aşilar geliştirilmiştir. İlk konjuge aşı 1990 yılında infantlarda kullanım için onay almış ve Amerikan Pediatri Akademisi (APA) 2, 4 ve 6 aylık çocuklara küresel aşılama önermiştir (39,40). Amerikan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi' nin verilerine bakıldığında Hib hastalığının insidansı 1987 yılından 1993 yılına kadar 5 yaş altı çocuklarda %95' e varan oranlarda azalmıştır (41). Bu azalma devam etmiş ve 2008 yılına gelindiğinde oran yaklaşık olarak her 100.000 vakada 0.11' e kadar düşmüştür (42). Ayrıca insidans Hib konjuge aşısının yaygın olarak kullanıma girdiği dünyanın diğer birçok bölgesinde de belirgin azalmıştır (43,44). Gambia' da *H. influenzae* menenjit insidansı Mayıs 1997' de *H. influenzae tip b* aşısının rutin uygulamaya girmesinden sonra 5 yaş altı çocuklarda 60/100.000 vaka iken, 0/100.000 vaka ile eradike edilmiştir. Hib menenjitleri son yıllarda ise primer olarak aşı şeması tamamlanmamış çocuklarda görülmektedir (42,45).

Ülkemizde ise Hacettepe Üniversitesi merkezli yapılan bir çalışmada 2005-2006 yılları arasında *H. influenzae tip b* menenjitinin tüm menenjit olguları içinde %21' lik bir paya sahip olduğu rapor edilmiştir (46). Bu oran 2007-2008 yılları arasında hala %22.8' lik bir yüzdeyle önemini korumaya devam etmiştir (46).

### **2.5.2. *Streptococcus pneumoniae* menenjitlerinin epidemiyolojisi**

İnvaziv pnömokokal enfeksiyonlar en sık iki yaş altı çocuklarda meydana gelmektedir. Güney Kaliforniya' da yapılan invaziv pnömokokal enfeksiyonlarla ilgili popülasyon bazlı sürveyans çalışmasında, iki yaş ve daha küçük çocuklardaki yaş spesifik invaziv pnömokokal hastalık insidansı 145/100.000' tir (35). Aşı öncesi dönemde (Amerika' da 2000 yılı öncesi), 2-4 yaş ve 5-14 yaşa arası çocuklarda sırasıyla yaş spesifik insidans 25/100.000 ve 5/100.000' tür (47). *Streptococcus pneumoniae* aşılmasının başlamasının ardından invaziv *Streptococcus pneumoniae* insidansı azalmıştır. Amerikan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi' nin surveyans verilerine bakıldığında 1998' den 2003 yılına kadar aşı içindeki *S. pneumoniae* serotipleri ile ilişkili *S. pneumoniae* enfeksiyonunda %94' e yakın oranda azalma bildirilmiştir (48). Sepsis ve menenjit gelişiminin daha çok çocuklarda kolonize olan serotiplerle ilişkili olduğu bulunmuş. Doksandandan fazla serotip tanımlanmakla beraber altı yaşından küçük çocuklarda sepsis ve menenjiti içeren invaziv hastalıklarla en sık ilişkili bulunan serotipler 14, 6B, 19F, 18C, 23F, 4 ve 9V olarak tespit edilmiştir. Ulusal aşı şemasına 2000 yılında eklenen 7-valanlı konjuge pnömokok aşısı (PCV) tüm bu serotipleri içermektedir (49). Özellikle gelişmiş ülkelerde bu serotiplerin meydana getirdiği invaziv hastalık sıklığı çocuklarda %80' nin üzerindeyken, gelişmekte olan ülkelerde ise serotip 1 ve 5 sıklığı daha yüksektir (50).

Menenjiti de içeren invaziv hastalık sıklığı aşılama sonrası %90' dan daha çok azalmıştır (51). Ancak son yıllardaki çalışmalarda aşı dışı serotiplerle meydana gelen invaziv pnömokok hastalık sıklığında artışın olduğu rapor edilmiştir. Özellikle de 19A ile meydana gelen invaziv hastalıklarda artışlar bildirilmiş ve bu izolatların çoğunun penisilin ve 3. kuşak sefalosporinler gibi  $\beta$ -laktam antibiyotiklere dirençli olduğu rapor edilmiştir (52,53).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada PCV-7 aşılması sonrası ülkemizde invaziv pnömokokal hastalığa neden olan pnömokok serotipleri incelenmiş ve aşı sonrası en sık aşı dışı serotipler serotip 19A ve 3 olarak tespit edilmiştir. Özellikle de bu aşı dışı serotiplerle meydana gelen invaziv pnömokok hastalık sıklığında artış PCV-10 ve PCV-13 gibi ilave serotipleri içeren konjuge pnömokok aşılarının geliştirilmesine öncülük etmiştir (54,55).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise *S. pneumoniae* menenjitlerinin 2005-2006 yılları arasında %22.5 oranıyla ikinci en sık görülen bakteriyel menenjit etkeni olduğu rapor edilmiştir. Sonraki 2007-2008 yılları arasında ise belirgin bir artışla bu oran %36.8’ e kadar çıkmıştır (46). Konjuge pnömokok aşıları, bu iki dönemde de ülkemizin rutin aşılama takviminde olmadığından, bu oranlar aşı öncesi döneme ait ülke verilerimiz olması açısından da büyük önem taşımaktadır.

### **2.5.3. *Neisseria meningitidis* menenjitlerinin epidemiyolojisi**

İnvaziv meningokokal hastalık, gram negatif diplokok olan *Neisseria meningitidis*’in neden olduğu ciddi bir hastalık olup tedavi edilmeyen vakalarda hızlı bir şekilde fatal seyredebilmektedir (56,57). Yaşayanlarda ise %20’ ye varan oranlarda nörolojik bozukluklar, ekstremitte kayıpları ve işitme bozuklukları gibi önemli sekeller meydana gelebilmektedir (58). *N.meningitidis*’in tanımlanmış 12 serogrubu mevcuttur. *N.meningitidis*’ in meydana getirdiği invaziv hastalıkların büyük çoğunluğu 6 meningokokal serogrup ile ilişkilidir ki bunlar: A, B, C, W-135, X ve Y’ dir. Amerikan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi’ nin invaziv meningokokal olgularla ilgili Amerika’ daki bir surveyans çalışmasında 1992-1996 yılları arasında meningokokal hastalığın ortalama yıllık insidansı 1.1/100.000 olup bu oran 2002 yılında da aynı sıklıkla devam etmiştir. En yüksek yaş- spesifik insidans 9.2/100.000 ile bir yaş altı çocuklarda görülürken, 15.9/100.000 oranı ile pik insidans dört ve beş aylık çocuklarda rapor edilmiştir (35). Amerika’ da 1990- 2002 yılları arasında meningokokal hastalık mortalite 0.1/100.000 oranı ile bu ölümlerin %58’ inin 25 yaşından daha genç olanlarda tespit edilmiştir. Buna rağmen mortalitenin infantlarda da diğer yaş gruplarından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (59). Tedavide etkili birçok antibiyotiğin kullanıma girmesi ile ölümler %10’ a kadar düşmüş ancak ortadan kalkmamıştır. Mortalitenin azalması sonucu daha uzun süre yaşayan olguların yaklaşık %15-20’ sinde de önceden

bilinmeyen ekstremite kaybı, işitme kaybı ve nörolojik sekel gibi komplikasyonların tespit edilmesiyle meningokokal hastalığın ciddiyetini göstermiştir (60). Meningokok hastalığında menenjitin bulunması hatalığın belirli bir bölgede lokalize olacağından genellikle prognozun daha iyi olduğunu gösterir. Fakat bakteriyemi yani meningokoksemi tablosunda kayıplar oldukça yüksektir. Greft gerektiren deri kayıpları, purpuraya bağlı ekstremite kayıpları ve serebral infarktlar görülebilmektedir. Menenjitli vakalarda %20- 40 oranında sensorinöral tip işitme kaybı görülmekte, ancak bu oran Hib ve pnömokok menenjitlerine göre daha düşük oranda kalmaktadır (56,60).

Kompleman (C) bakterisidal fonksiyonda yaşamsal rol oynar. Properdin ve C3-C9 (geç kompleman komponentleri) eksikliklerinde ağır meningokok enfeksiyonları görülebilir (56). Tekrarlaması halinde, kompleman eksikliği nedeniyle tetkik edilmesi gerekmektedir. Ağır meningokok enfeksiyonu geçiren bazı olgularda faktör H'nin yüksek olduğu gösterilmiştir. Çünkü faktör H alternatif kompleman yolunun deaktivasyonunda görev alan bir faktördür (61). Kompleman yanında meningokok enfeksiyonlarına yatkınlıkta meningokoka yapışarak kompleman aktivasyonu sağlayan mannoz bağlayıcı lektin yapısındaki yapısal varyantlarda önemlidir. Çünkü mannoz bağlayıcı lektin polimorfizmi toplumda kompleman eksikliğinden daha sık görülmektedir. "Toll- like" reseptörler (TLR) de değişik mikroorganizmalara karşı dirençte önemli rol oynamaktadırlar (62). Bakteriyel lipopolisakkaritlere bağlanan TLR4 mutasyonları invazif meningokok enfeksiyonu geçirenlerde daha sık bulunmaktadır (61). Meningokok menenjit epidemisi ilk 1805 yılında Cenevre' de Vieusseux tarafından tanımlanmıştır (63). Hastalığa neden olan serogruplar bölgeler arasında değişebilir. Son yüzyılda Sahra Altı Menenjit kuşağı adı verilen bölgede ortaya çıkan meningokokal menenjit epidemileri bilinmektedir. Bu bölgede her 5-10 yılda bir büyük epidemiler yaşanmaktadır (64). Meningokokal serogrup A Afrika' nın sahra altı menenjit kuşağındaki en baskın serogrup olup Hindistanın'da dahil olduğu Asya' da da önemli bir etken olmaya devam etmektedir. Meningokokal serogrup C ve Meningokokal serogrup B Kuzey Amerika, Avrupa ve Amerika ülkeleri gibi gelişmiş ülkelerde epidemiler geliyor iken, W-135 ise Orta Doğu ve Afrika ülkelerinde büyük epidemilere sebebiyet vermiştir (65,66). Serogrup B, C ve Y Amerika' da en sık meningokokal olguluk yapan serogruplardır. Serogrup B ile meydana gelen meningokokal hastalıkların %50' den fazlası bir yaşından küçük çocuklarda diğer bir

deyişle infantlarda meydana görülmektedir. Grup Y' nin 1990' larda daha yaşılgı olgularda sık görüldüğü ve sıklıkla pnömoniye neden olduğu rapor edilmiştir (35). Amerika' daki meningokokal hastalık epidemiyolojisindeki bir diğer önemli değişiklik ise serogrup C ile artan oranlarda salgınların rapor edilmesidir (67). Bunun dışında 1985 yılından sonra Kuzey Amerika ve İngiltere' de özellikle yurtlarında ve okullarda serogrup C' ye bağlı epidemiler gözlenmiştir (68).

Her yıl Dünya' nın birçok ülkesinden yaklaşık iki milyon hacı Mekke' ye gitmekte ve bu tek bir alan meningokokal taşıyıcılığın geçişinde ideal bir ortam olarak rol oynamaktadır. Bu geri dönen hacılar nedeniyle de meningokokal hastalık salgınları dünya çapında yayılmıştır. Başlangıçta müslüman hacıları etkileyen hastalık daha sonra Orta Doğu ve Afrika ülkelerinde görülmeye başlandı (69). Bu epidemilerden sonra hacılar Suudi Arabistan' a girişten önce veya ülkelerinde bivalan (A ve C) meningokokal polisakkarit aşı ile aşılandılar. Daha sonra A ve C serogruplarına karşı immünize olan hacılar, serogrup W-135' in oranlarında artış olması nedeniyle meningokokal hastalıklarda tekrar artış görülmüştür. Önce sporadik vakaların etkeni olarak bilinen serogrup W-135 meningokok enfeksiyonları ise ilk kez 2000 ve 2001 yıllarında Suudi Arabistan' da hac sırasında epidemiy şeklinde karşımıza çıkmıştır. Suudi Arabistan' dan Avrupa' ya dönen hacılar arasında 2000 yılında serogrup W-135 ile klonal bir salgın meydana gelmiştir. Daha sonra 2001 yılında ise grup W-135 ile salgın Nijerya ve Burkino Faso' da meydana gelmiştir (70). Bu nedenle hacılara girişte uygulanan aşı kuadrivalan (A, C, W135 ve Y) meningokokal polisakkarit aşısı olarak 2002' de değiştirilmiştir (71).

Bir toplum veya ülke içinde bir serogruptan diğer bir serogruba kayma rapor edilmiştir. Her ne kadar aşılarda devreye girmesi bu serogrup dağılımını değiştirse de hastalığa neden olan meningokokal serogruplardaki bu değişim paterninin altta yatan mekanizmaları hala net olarak bilinmemektedir (35).

Türkiye' de temel olarak Müslüman bir ülke ve bizim ülkemizden de her yıl 100.000' den fazla hacı Suudi Arabistan' a gitmektedir. Her ne kadar epidemiyolojik çalışmalar kısıtlıda olsa Türkiye' de de 2000' li yıllardan sonra invaziv meningokokal hastalık olguları rapor edilmeye başlanmıştır (72,73). Hacettepe Üniveritesin' de yapılan bir çalışmada 2005- 2006 yılları arasında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

pozitif bakteriyel menenjit olgularındaki %56.5' lik oranla ilk sırada *N.meningitidis* olarak rapor edilmiştir (46). Serogruplar içinde ise ilk sırada %42.7' lik oranla W-135 serogrubu tespit edilmiştir. Yine aynı merkezde 2007- 2008 yılları arasında yapılan çalışmada da ilk sırada yine *N.meningitidis* olarak rapor edilmiştir (46). Fakat bu yıllar içindeki en baskın *N.meningitidis* serogrubunun W-135 değil %35.1 ile serogrup B olduğu tespit edilmiştir. Görüldüğü üzere Türkiye' de aynı merkezde arka arkaya yapılan çalışma verileri dikkate alındığında Avrupa ülkeleri verilerine göre oldukça farklı ve dağılımı tespit edilmiştir.

## 2.6. Patogenez

Yüzlerce farklı bakteri menenjit etkeni olabilir. Ancak toplum kaynaklı pürülan menenjitlerin %95' i *S. pneumonia*, *H. influenzae tip-b* ve *N. meningitidis* tarafından oluşturulmaktadır (74,75). Bakteriyel menenjitlerin en sık etkenleri olan *S. pneumonia*, *H. influenzae* ve *N. meningitidis*, sağlıklı çocukların ve yetişkinlerin nazofarenksinde herhangi bir şikâyete veya bulguya neden olmadan uzun süre kolonize olabilirler. Bu kolonizasyon dönemi sırasında, viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında olduğu gibi herhangi bir nedenle mukozal zedelenmenin gelişmesi, ciddi patojen mikroorganizmalar olabilen bu ajanların kan dolaşımına geçişleri ile sonuçlanabilir (76).

### **Mikroorganizmaların Merkezi Sinir Sistemine Bulaşma Yolları:**

1. Hematojen yol ile yayılım: Mikroorganizmaların merkezi sinir sistemine en sık bulaşma yoludur. Bakteriyemi odağı sıklıkla bronşlar, akciğerler, nazofarenks, trakea ve diğer organlarda oluşan apse veya enflamatuvar odaklardır. Kan beyin bariyeri her bakteriyeminin menenjitte neticelenmesini engeller.

2. Doğrudan komşuluk yolu ile yayılım: Akut veya kronik otitis media, mastoidit, paranasal sinüzit, kafa kemiklerinin veya vertebranın osteomyeliti gibi durumlarda bakteriler direkt yayılım yoluyla merkezi sinir sistemine ulaşabilirler. Tekrarlayan menenjitlerin en sık nedeni olan *S. pneumoniae*'da doğrudan komşuluk yolu ile menenjit oluşturan etkenlerin başında gelir.

3. Periferik sinirler yoluyla yayılım: Sinirleri saran Schwann hücrelerinin oluşturduğu kılıf boyunca periferden merkezi sinir sistemine yayılım olabilir. Kuduz virüsü ve *Varisella Zoster* virüsü bu yolla yayılırlar.



4. Lenfatik yol ile yayılım: Merkezi sinir sisteminde lenfatik yapı yoktur. Ancak epidural aralıkta, retrofarinkteki lenfatik kanallardan bakteriler ilerleyerek epidural apselere neden olabilir.

5. İnokülasyon yolu ile yayılım: Kafa kemiği kırıkları, delici travmalar, beyin cerrahisi operasyonları ve lomber ponksiyon sonucu bakteriler inokülasyon yolu ile merkezi sinir sistemine ulaşabilirler (77,78,79).

**Menenjit olguluğunun gelişimi için mikroorganizmaların dört önemli aşamayı geçmesi gerekmektedir:**

1. Bakteriyel kolonizasyon ve mukoza altına invazyon.
2. Vücut savunma mekanizmalarından kurtularak etkenin merkezi sinir sistemine geçişi (Hematojen yol, direkt yayılım, periferik sinirler yolu ile yayılım, lenfatik yol ile yayılım, inokülasyon yolu ile yayılım) ardından merkezi sinir sisteminde enfeksiyon
3. Ventriküler boşlukta ve subaraknoid alanda bakterinin çoğalması ve enflamasyonun tetiklenmesi
4. Enflamasyonun ilerleyerek patolojik sonuçların olması ve merkezi sinir sistemi hasarı ve bu basamaklara karşı morfolojik veya fonksiyonel özelliği avantajlı olan mikroorganizmalar daha sık menenjit etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır (79).

### **2.6.1. Mukoza kolonizasyonu ve invazyon**

Bakteriyel menenjitlerin en sık etkenleri olan *S.pneumoniae*, *H.influenza* ve *N.meningitidis*, sağlıklı çocukların nazofarenksinde herhangi bir yakınmaya veya bulguya neden olmadan uzun süre kolonize olabilirler. Mukozal epitele tutunma ve geçiş için bakterilerin, apikal yüzeye tutunması, sekretuar IgA' nın etkisinden ve silier temizlik mekanizmasından kurtulması gereklidir (80).

*N. meningitidis*; pillileriyle nazofarengial epitel hücrelerine özgül hücre yüzey reseptörleri aracılığı ile daha sıkı bağlanır. Bu bağlanma hem siliyer aktivitenin etkisinden kurtulmayı hem de kolonizasyonu kolaylaştırır (80). Kolonizasyon sonrasında *N. meningitidis*, endositoz aracılığı ile oluşan fagositik vakuoller şeklinde mukozal epitel içerisine girerek bazal yüzeye ulaşır ve dolaşıma geçer (81).

*H. influenzae*; epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan hücreler arası bağları (Apical tight junction) açarak epitel hücrelerinin arasından doğrudan dolaşıma geçer (82).

*S. pneumoniae*' nin adezyonundan sorumlu yüzey yapılarının içinde fosforilkolin anahtar role sahiptir. Fosforilkolin bağlı proteinleri kullanan *S.pneumoniae* mikroorganizma konak reseptör karşılaşmasını sağlayarak kolonizasyonu sağlar (83). Bakterinin yayılabilmesi için, kolonizasyon ve adezyonundan sonra mukozal invazyon gereklidir. Kapsüller polisakkarit, fimbria, Ig A1 proteaz yapımı, mukoza hücrelerine sitotoksik etki, siliyasız epitel hücrelerine selektif tutunma, hücre invazyonu ve submukozaya yayılım kolonizasyondan mukozal invazyona geçişte belirleyici faktörlerdir. Konakçı mukoza bütünlüğünün grip, *Respiratuar Sinsitial Virüs* gibi viral enfeksiyonlarla bozulması, konak savunmasının kaybına ve siliyer hücrelerdeki azalmaya yol açarak invazif hastalıkların gelişimini kolaylaştırır. *N. meningitidis* ve *H. influenzae* enfeksiyonları siliyalı epitel hücrelerinde hasar oluşturarak siliyer işlev kaybına neden olur. *S. pneumoniae*' nin salgıladığı hiyaluronidaz enzimi, hiyaluronik asidi yıkarak; nörominidaz A ise mukusun vizkositesini azaltarak mukozal invazyonu kolaylaştırır (83).

Hücre membranında kolesterole bağlanan bir oligomer olan ve *S. penumeniae* tarafından üretilen pnömölizin, proenflamatuar etkisi yanında, klasik kompleman sistemini aktive ederek etkisini göstermektedir. İnsan nötrofillerinden salınan nitrik oksit beyin hücrelerinde programlı hücre ölümünü tetiklemektedir (84,85).

Özgün olmayan mukozal savunma mekanizmalarından birisi olan sekretuar IgA bakterilerin dış yüzeylerine tutunarak doğrudan veya kompleman aracılığıyla yıkımlarına neden olur. *S. pneumoniae*, *H. influenzae tip-b* ve *N.meningitidis* gerek kapsül yapıları ile sekretuar IgA' nın etkisinden korunurken, gerekse yapılarında buldukları IgA proteaz ile IgA' yı prolinden zengin 'menteşe' (Hinge) kısmı olarak adlandırılan bölgesinden parçalayarak fonksiyon göremez hale getirirler ve opsonizasyonu engellerler (86).

Bu şekilde sekretuar IgA' nın etkisinden kurtulmuş olan *N. meningitidis* pilleriyle mukozal epitele daha sıkı bağlanır. Bu bağlanma hem siliyer aktivitenin etkisinden kurtulmayı hem de kolonizasyonu kolaylaştırır (80).

### 2.6.2. İnvasküler alana geçiş

*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* kapsüllü bakterilerdir. Kapsüllü bakteriler klasik kompleman aracılı bakteriyel aktiviteye dirençlidir. Klasik menenjit etkenleri olan bu üç mikroorganizmayı dolaşımdaki antikorlara, kompleman ile gelişen öldürmeye ve nötrofil fagositozuna karşı koruyan temel mekanizma ve virulans faktörü kapsüldür. Bu nedenle bu ajanlara karşı sadece alternatif kompleman sistemi ile cevap verilebilir. Ancak *N. meningitidis*' in kapsüler yapısında bulunan sialik asit, faktör H' nin (fosforilkolin bağlı proteinleri) C3b' ye bağlanmasına neden olarak, alternatif kompleman sisteminin aktivasyonu için gerekli olan faktör B ile C3b' nin bağlanmasını engeller. Böylece, alternatif kompleman sisteminin etkisinden *N. meningitidis* korunmuş olur (80).

*S. pneumoniae*' da kapsüler yapının özelliği nedeniyle kapsül üzerindeki faktör B ile C3b etkili şekilde bağlanamaz ve C5- C9 aktivasyonu gerçekleşmez (76).

*H. influenzae tip-b*' nin ise PRP kapsülüne C3 bağlanamadığı için alternatif kompleman sistemi aktive olamaz. Bu yollarla her üç mikroorganizmada invasküler alanda sağ kalımlarını sağlamaktadır. Ayrıca bakteriyemi dönemleri göreceli olarak kısa olduğu için özgün antikor gelişimi gerçekleşmeden ajanlar hedeflerine ulaşmış olurlar (82).

### 2.6.3. Meninkslere invazyon

Bugün için menenjit patogeneğinde en az bilinen basamak, bakterilerin kan beyin bariyerini geçip beyin omurilik sıvısına ulaşmalarıdır. Mikroorganizmalar ya koroid pleksus epitelinden doğrudan beyin omurilik sıvısına ya da MSS vasküler endotelinden beyin parankimine geçebilir. Koroid pleksus içerisinde yer alan epitel hücrelerinin fenestrasyon gösteren yapıda olması ve yoğun kan akım hızı nedeniyle geçişin en uygun olduğu bölge haline gelir. Dolaşımda bulunan mikroorganizmalar kolaylıkla bu bölgede yoğunlaşabilir. Ayrıca son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalarda, koroid pleksus ve serebral vasküler dokuda yer alan hücrelerin bakteriler için reseptör görevi yapan yapılar içerdikleri de gösterilmiştir. Menenjit etkeni bakteriler bu reseptörlere yapışır ve subaraknoid boşluğa ulaşır (86).

Pnömonokların geçişinin trombosit aktive edici faktör reseptörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. *N. meningitidis*' in ağır meningokoksemini yapan suşlarının Pil C proteini salgıladığı gösterilmiş ve kan beyin bariyerini geçişte bu proteinin rol oynadığı düşünülmektedir (87).

Kısaca koroid pleksus; çok yoğun kan akımı, 'Delikli' (Fenestre) yapıdaki epitel hücreleri ve mikroorganizmalar için reseptör görevi görebilen yapısı ile bakterilerin geçişi için bir kapı gibidir (87).

Genel olarak mikroorganizmaların beyin omurilik sıvısına geçişi, giriş yerine ve 'tight junction' a geçiş özelliklerine göre ayrı ayrı değerlendirilebilir.

Geçiş yerine göre mikroorganizmalar; koroid pleksus epitelinden doğrudan beyin omurilik sıvısına veya merkezi sinir sistemi vasküler endotelinden beyin parankimine geçebilir.

Geçiş özelliklerine göre yukarıdaki her iki bölgeden mikroorganizmalar; doğrudan, veya endotel hücrelerinin, glial hücrelerin veya bazal membran hücrelerinin fonksiyonlarını bozarak, lökositlerin içerisinde direkt invazyonla beyin omurilik sıvısına geçebilirler.

Endotel veya epitel hücrelerinden direkt geçiş; hücrenin içinden veya hücreler arasında geçiş şeklinde olabilir (87).

#### **2.6.4. Subaraknoid alana geçiş ve konak savunma mekanizmaları**

Patojen mikroorganizmalar beyin omurilik sıvısına geçtikten sonra, savunma mekanizmalarının hemen hemen bulunmadığı, zengin kaynakların bol olduğu bir ortama girmiş olur (88). Subaraknoid aralıkta nötrofiller ve diğer kan hücreleri, kompleman komponentleri ve immünglobülinler düşük yoğunlukta oldukları için bakteri subaraknoid aralığa içine girdiğinde nihai sonucu menenjit hastalığıdır (89,90,91). Normal beyin omurilik sıvısında Ig M düzeyi tespit edilemez. IgG= 3.1 mg/dL, IgA= 0.6 mg/dL, Ig BOS/Kan= 1/800' dür. Bakteriyel menenjit süresince olan artış, serum konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında düşük kalır (88). Bu ortamda logaritmik olarak artan mikroorganizmalar, lökositlerin artışına ve enflamatuar cevaba neden olurlar. Bakteriyel menenjitte pnömokok gibi gram pozitif bakterilerin hücre duvarı komponentleri

(peptidoglikan, teikoik asit) veya *H. influenzae*, *N. meningitidis* gibi gram negatif bakterilerin kapsülünün bir komponenti olan lipopolisakkarid bakterinin beyin omurilik sıvısı içinde çoğalması sırasında üretilir veya bakterisidal antibiyotik tedavisi sırasında bakteri yıkımı gerçekleştiğinde beyin omurilik sıvısı içine artan miktarda salınır (92,93). Gram negatif bakterilerin lipopolisakkaridlerinin ve gram pozitif bakterilerin peptidoglikan ve teikoik asidinin meningeal enflamasyonun en kuvvetli tetikleyicileri olduğu gösterilmiştir (94,95). Her ne kadar bunların merkezi sinir sistemine toksik etkileri kısıtlı ise de; monositleri, makrofajları, astrositleri ve mikrogliaları yerel enflamatuar cevabın mediatörleri ve tetikleyicisi olarak rol oynayan farklı sitokin ve kemokinlerin sentez ve salınmalarını sağlamak üzere stimüle ederler. Lipopolisakkarid en önemli endotoksindir, monositler üzerinde bulunan ve CD14 olarak adlandırılan bir proteine bağlanır ve aralarında tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interk $\alpha$ kin-1 (IL-1), IL-6, IL-10, ve IL-12' nin olduğu çok sayıda sitokin ve kemokin sentezini tetikler (96). TNF- $\alpha$  ve IL-1 üretimini takiben, diğer enflamatuar mediatörler (diğer interlökinler, kemokinler, IL-6, IL-8, platelet aktive edici faktör, prostaglandinler, matriks metalloproteinazları, nitrik oksit ve reaktif oksijen radikalleri) beyin omurilik sıvısında tespit edilir (92,93). Salınan sitokin ve kemokinler serebral damar endotel hücreleri ve nötrofiller üzerindeki birbirlerine karşı adezyon moleküllerini aktive eder (92,98). Sitokinler, kemokinler, diğer kemotaktik uyarılar ve cevap olarak nötrofiller kandan beyin omurilik sıvısı içine geçerek belirgin pleositoz gelişir (97). Beyin omurilik sıvısı içine intrasisternal TNF- $\alpha$  verildikten bir saat, IL-1 verildikten iki saat, pnömokok verildikten dört saat sonra beyin omurilik sıvısında nötrofilik pleositoz başlamaktadır. Son yıllarda patogenezi çalışmaları; meningeal patojenlerin virulans faktörlerine, indükledikleri özgül enflamatuar mediyatörlere ve lökosit göçünün bakteriyel menenjitte yarattığı doku hasarı üzerine yoğunlaşmıştır (98).

### **2.6.5. Kan beyin bariyerinin bozulması**

Kan beyin bariyerindeki değişim; bakteriyel menenjitlerin fizyopatolojisindeki en önemli olaydır. Bakteri kapsülü, bakteri virulans faktörleri, lipopolisakkaridler, peptidoglikanlar, bunların tetiklediği metalloproteinazlar, nitrik oksit, enflamatuar sitokinlerin salınımının her biri bu mekanizmada etkili olabilir. Bakteriyel menenjitte beyin omurilik sıvısı içindeki lökositler reaktif oksijen metabolitleri, proteolitik

enzimleri, sitokinleri ve kemokinleri üreterek beyin zedelenmesine katılmaktadırlar. Hücre ve doku zedelenmesi, büyük damarlarda vazospazm ve tromboza, sonuçta fokal perfüzyon bozukluğuna ve kan beyin bariyerinde bozulmaya neden olur. Sitokin veya bakteri komponentleri ile indüksiyondan sonra makrofajlarda, nötrofillerde, damar düz kas hücrelerinde ve glial hücrelerde üretilen nitrik oksit, sitotoksisite ve serebral kan akımında değişikliğe neden olur. Matriks metalloproteinazları, çinko bağımlı bir endopeptidazdır. TNF- $\alpha$ , lökositler, beyindeki endotel hücreleri, damar düz kas hücreleri, nöronlar, astrositler ve mikroglial hücreler içindeki matriks metalloproteinazları indükler. Matriks metalloproteinazları, kan beyin bariyerinin subendotelyal bazal laminasının majör komponentleri olan kollajen IV ve kollajen V' i yıkar. Kan beyin bariyerinin lökosit migrasyonunu kolaylaştırır. Oluşan enflamatuar cevap sırasında kompleman sistemi aktive olur, araşidonik asit metabolizması artar, granülosit ve trombositlerin aktivasyonu artar. Kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin artması serum proteinleri, makromoleküller, nöronal zedelenmeye neden olan eksitatör amino asitler (glutamat) ve diğer zararlı moleküllerin merkezi sinir sistemine ulaşmasına neden olur. Bu olaylar kafa içi basınç artımı, serebral kan akımında azalma ve beyin hücrelerinde zedelenme ile neticelenir. Gelişen hipoksemi, anaerobik metabolizma ile glikoz kullanımının ve laktat yoğunluğunun artmasına neden olur. Normalde glikoz kandan beyin omurilik sıvısına koroid pleksus ve subaraknoid kapiller damarlardan transportla geçer. Kan beyin bariyeri bozulduğunda glikoz transportu bozulur ve kafa içi basıncı artar (92).

Kafa içi basınç artışının en önemli nedeni beyin ödemi'dir. Beyin ödemi vazojenik, sitotoksik veya interstisyel olabilir ya da üçünün farklı birliktelikleri ile gelişebilir. Sitotoksik ödem, büyük olasılıkla bakteri ve nötrofillerden toksik maddelere bağlı olarak; vazojenik beyin ödemi, kan beyin bariyerinin geçirgenliğinde artış sonucu beyin elemanlarının şişmesiyle oluşur. Bütün bunların sonunda beyin kan akımı azalır ve beyin hücresi hasarı gelişir (92).

## **2.7. Patoloji**

Beynin ağırlığının artışı ve beyin kıvrımlarının düzleşmesi beyin ödemi lehinedir. Kimi zaman temporal lob ve serebellar herniasyon oluşmaktadır. Beyin ve spinal kord primer olarak nötrofillerden oluşmuş pürülan bir subaraknoid eksuda ile çevrili olup

aynı zamanda beyin korteksinin dış tabakası ve kraniyal ve spinal sinirlerin kılıflarındaki bağ dokudaki kan damarlarını da infiltre etmektedir. Küçük subaraknoid arter ve venlerin endotelial hücreleri şişip lümeni daraltmakta ve beyin parankimine kan akımı olmaması ile iskemi gibi mikroskopik değişikliklere neden olmaktadır. Pleksustaki intersitisyel doku nötrofillerle infiltre olmaktadır (koroid pleksit). Flebit, venöz tromboz, arterit ve beyin nekrozu gibi patolojik değişiklikler tedavi edilmemiş bakteriyel menenjitli çocuklarda tespit edilmiştir. Magendie ve Luschka delikleri eksuda ile kaplanması neticesinde obstruktif hidrosefaliye neden olabilmektedir. Fakat komünikan hidrosefali daha sıktır. Bu bakteriyel ürünlerden ve proinflatuvar sitokinlerden zengin eksuda işitme dokusunda kohlear kanala geçebilmektedir (99). Son yıllarda nöronal ölümün temel olarak kaspaz ilişkili veya ilişkisiz programlı hücre ölümü nedeniyle olduğu düşünülmektedir (35).

## **2.8. Klinik Bulgular**

Ense sertliği, kernig ve brudzenski gibi meningeal irritasyon bulgularının malesef olguların yalnızca %40' ında tespit edilebilmesi nedeniyle, olguların başvuru yakınmaları ve fizik muayenelerinin değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Nitekim bu oranın daha yüksek olması durumunda menenjit olguluğu tanısı ve tedavisi hem hekim hemde olgu için daha kolay olacaktır. Olguların başvuru şikâyetleri küçük ve büyük çocuklarda değişiklikler gösterir (22,100,102). Küçük çocuklarda başvuru şikâyetleri; ateş, uykuya meyil, bilinç durumunda değişiklik, huzursuzluk, bulantı/kusma, baş ağrısı, ışıktan rahatsız olma ve solunum yolu enfeksiyonu şikâyetleridir. Daha büyük çocuklarda başvuru şikâyetleri; ateş, bulantı kusma, bilinç durumunda değişiklik, koma, baş ağrısı ışıktan rahatsız olma ve solunum yolu enfeksiyonu şikâyetleri olarak sıralanabilir. Şikâyetleri menenjit hastalığı için özgün olmayan genel şikâyetleri olmasına rağmen birlikteliğinde meningeal irritasyon bulguları mevcutsa menenjitten hastalığından şüphelenilmelidir. Hastanın yaşına bağlı olarak muayene bulguları farklılık gösterebilir (22,100,101). Çocuklarda fizik muayene bulguları; ense sertliği, kernig, brudzenski, konvülziyon, peteşiyal-purpurik döküntü, ataksi, fokal nörolojik defisit bulguları, fontanel açık ise fontanel bombeliği ve fontanelde pulsasyon. Ergenlerde fizik muayene bulguları; ense sertliği, kernig,

brudzinski, bilinç değişiklikleri, konvülziyon ve fokal nörolojik defisit bulguları olarak sıralanabilir.

**Ateş Yüksekliği:** En sık görülen bulgudur. Bakteriyel menenjitli çocukların %94-96' sında 38.5' C ve üzeri ateş mevcuttur. (100,101,102).

**Kusma:** Ateş yüksekliğinden sonra en sık görülen diğer bulgudur (> % 80). Fontanelerin kapanmasından sonra, ortalama 12 ay üzeri çocuklarda gözlenir. Ani başlayan, fişkırr tarzda olan ve meningeal irritasyonuna eşlik eden kusmalar menenjitten şüphelendirmelidir (100,102).

**Bilinç Değişikliği:** Dalgınlıktan, stupor ve komaya kadar değişik derecelerde bilinç kaybı gözlenebilir. Kafa içi basınç artışı, serebrit, hipotansiyona bağlı olarak oluşabilir (22)

**Fokal Nörolojik Bulgular:** Kafa içi basınç artışı, sinir kılıflarında enflamasyon, serebral iskemi ya da infarktlara bağlı olarak 6. kranial sinir Nervus Abducens' in paralizisi, fokal konvülziyonlar, hemiparezi, görme alanı defektleri, ataksi ve göz küresi hareketlerinde anormallikler görülebilir (22,100,102,103). Bakteriyel menenjitli çocukların %10- 25' inde fokal nörolojik bulgular vardır (22,100). Birçok hekime göre 3 ay- 5 yaş arasında ateş birlikteliğiyle, 15 dakikadan kısa süren, fokal özellikler taşımayan, tekrarlamayan, muayenede nörolojik defisitinin olmadığı basit febril nöbetlerde lomber ponksiyon yapılmayıp muayene 1- 4 saat sonra tekrarlanabilir. Eğer fokal nörolojik defisit bulguları mevcutsa lomber ponksiyon öncesinde bilgisayarlı tomografi çekilir (100).

**Pulsatil, Bombe Fontanel:** Fontanel açıklığı olan bebeklerde ense sertliği, kernig ve brudzinski gibi meningeal irritasyon bulguları saptanamayacağından mutlaka değerlendirilmelidir. Sağlıklı olan bebeklerde de normalde ağlarken ya da emerken de görülebileceğinden, annenin kucağında, sakın ve en azından oturur pozisyonda bakılmalıdır (22,101).

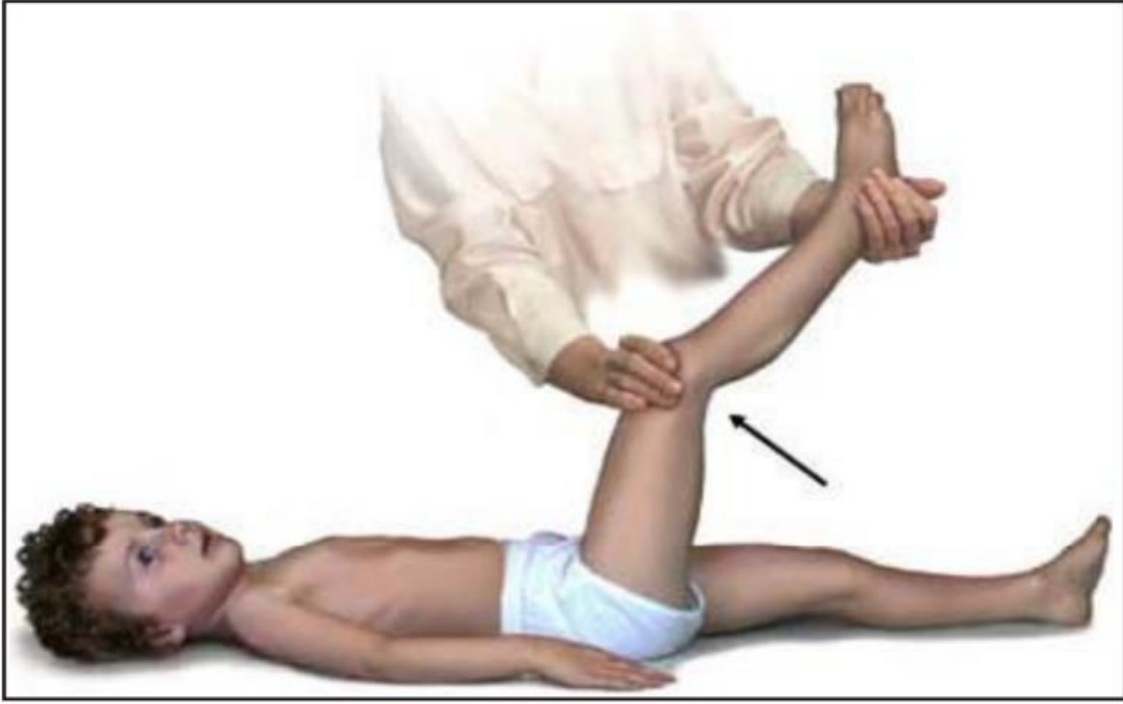
**Ataksi:** Menenjit sırasında gözlenen ataksin daha çok vestibuler sistemdeki disfonksiyona bağlı olduğu düşünölmektedir. Çoğunlukla geçici olan bu durum işitme ve denge birlikte etkilenebildiği için prognozda menenjit sonrası işitme kaybı gelişimi açısından önemlidir. Bazı yayınlarda sadece ataksi ile gelen menenjit vakalarının olduğu bildirilmiştir (100,104).



**Deri Bulguları:** Peteşi olarak başlayıp çok kısa süre içinde tüm vücuda yayılabilen, sıklıkla alt ekstremiteler ve kalçalarda görülen ciddi kanamalar, kardiyovasküler kollaps ve yaygın damar içi koagülasyonun birlikteliği ve acil klinik durum olan Waterhouse Friderichsen sendromu olarak tanımlanır. Meningokokkal enfeksiyonların %10- 20' si bu invaziv tablo ile seyrederken, pnömokoksal enfeksiyonlar da bu kliniğe yol açabilmektedir. Hemorajik döküntüler %50- 75 oranında meningokoksal enfeksiyonda görülür şeklinde bilinmesine rağmen; *H. influenzae* veya *S. pneumoniae*' ya bağlı peteşi ve purpuralar olguların %25 kadarında görülebilmektedir. Tüm menenjitlerde vazomotor değişikliklere bağlı olarak ciltte çizilen yerlerde 30- 60 saniye sonra kabarık kızarıklık oluşması tache cerebrale olarak adlandırılır (22,100,105,106,107,108).

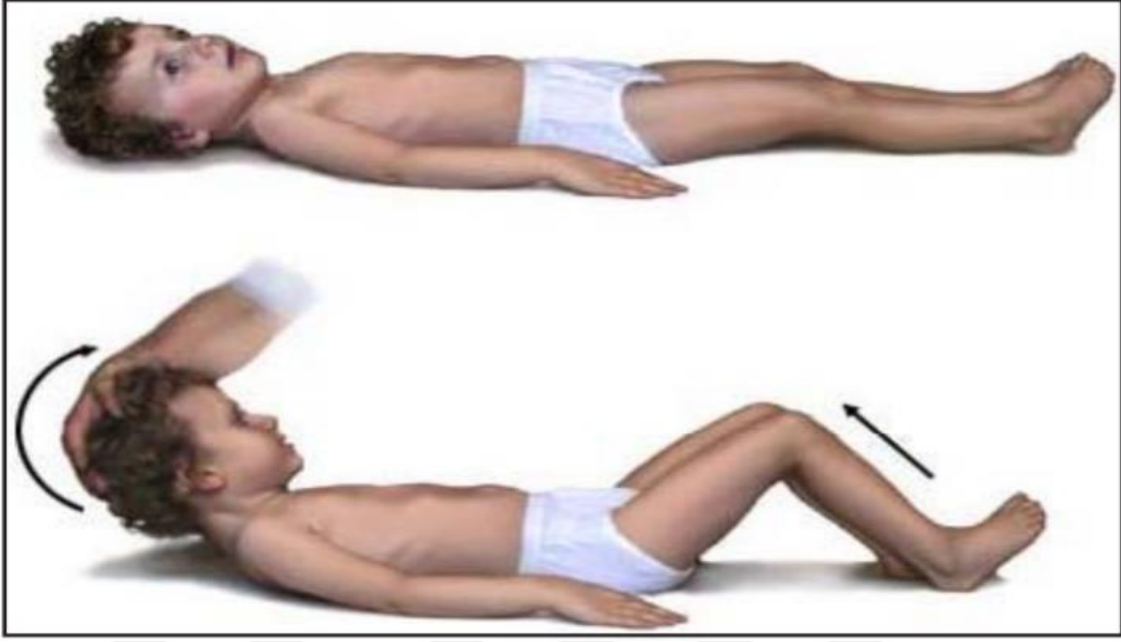
**Eklem Bulguları:** Meningokok ve daha seyrek olarak *H. influenzae* menenjitlerinde artrit ve artralji gözlenebilir. Artrit sepsis komponenti olabileceği gibi, immün kompleks aracılı olarak da görülebilmektedir (6,22,106,109). Menenjit, subaraknoid kanama ve bazı hastalıklarda gelişen meninkslerin irritasyonunu gösterir. Meningismus ise normal beyin omurilik sıvısı bulguları ve negatif kültür ile birlikte ense sertliği, ışıktan rahatsız olma ve baş ağrısı varlığı olarak tanımlanır (6,22,100).

**Kernig İşareti:** Rus nörolog Wladimir M. Kernig tarafından 1882 yılında tanımlanmıştır. Orijinal tanımlamada olgu muayene sırasında dik oturur pozisyonda, kalça ve diz fleksiyondayken dizin ekstansiyonunun 135° ve ötesinde ağrı ve harekete direnci olarak belirtmişken; günümüzde bu tanımlama olgu sırt üstü yatar pozisyonda kalça ve diz 90° açıda pasif fleksiyona getirildikten sonra dizde ekstansiyonuna karşı direnç ve ağrı olarak tanımlanmıştır (6,9,22,100).



Şekil 4. Kernig işareti

**Brudzinski İşareti:** Polonyalı pediatrist Jozef Brudzinski ismiyle anılan bulguları birkaç şekilde tanımlamıştır. Bunlardan en çok kullanılanı olgu sırtüstü yatar pozisyondayken boynu fleksiyona getirildiğinde meningeal ve spinal köklerin irritasyonu nedeniyle kalça ve dizlerin de istemsiz fleksiyona gelmesidir. Diğerleri; olgu sırtüstü yatar pozisyonda bir taraf kalça ve dizin fleksiyona getirilmesi sırasında karşı taraf dizin de fleksiyona gelmesi bunun tersi olarak ise yine sırtüstü pozisyonda yatan olgunun kalça ve dizi pasif fleksiyona getirildikten sonra karşı taraf dizin fleksiyona geçmesidir (6,22,100,110).



Şekil 5. Brudzenski işareti

**Ense Sertliği:** Boynun pasif fleksiyona getirilmesi sırasında boyun kaslarındaki gerginlik nedeniyle ortaya çıkan dirençtir. Menenjitte başın sağ ve sola rotasyonları normaldir. Menenjit dışında başka nedenlerden dolayı da ense sertliği görülebilir. (100).

## 2.9. Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Merkezi sinir sisteminin enfeksiyonlarında (enfeksiyon, kanama, tümör vs), klinik belirti ve bulgular birbirine çok benzemektedir. Olgulara yaklaşımda ve tedavinin yapılabilmesi için gerekli incelemelerden sonra (göz dibi muayenesi bütün menenjit şüpheli olgulara, manyetik rezonans inceleme ve bilgisayarlı tomografi gerekli olgulara), lomber ponksiyon yapılır (111). Özellikle nazofarengeal bölgedeki enfeksiyona bağlı bir ateş odağının saptanmış olması olgunun aynı anda da menenjit olguluğunu geçiriyor olma olasılığını ortadan kaldırmaz (112,113,114). Lomber ponksiyonu yapacak kişi steril olarak giyinir ve hastayı mümkün olduğunca steril olarak örter. Hastayı uygun pozisyonda sabit tutmak için deneyimli birisi daha gereklidir. Hasta sol lateral dekübit pozisyona getirilir. İntervertebral aralığın iyice açılabilmesi için hastaya boyun, kalça ve dizden fleksiyon yaptırılır. Lomber ponksiyon için en uygun aralık L3-L4 ve L4-L5 intervertebral aralıklardır. Bu aralıkları kolayca belirlemek için her iki anterior superior spina iliaka'dan geçirilen hayali bir çizginin vertebral kolumnu kestiği nokta bulunur.

Örnek alınacak bölge, iyotlu bir preparat ile deri üzerine antisepsi uygulanmalıdır. Sıvının alınacağı bölge %70 etanol ile ve iyot çözeltisi (%1- 2 tentüriyot veya %10 povidon iyot) ile silinmelidir. Tentüriyot kullanılırsa işlem sonrasında %70 etanol ile tekrar silinmelidir. Stileli spinal iğnenin geçeceği cilt ve cilt altı dokunun lidokain veya prilokain içeren lokal anestetiklerle hissizleştirilmesi uygundur. Ponksiyon için çocuklarda 20-gauge stileli spinal iğne 5 cm boyunda midsagittal planda 10 derece açı ile sefalik yönde hareket ettirilir. İğne cilt ve cilt altını geçtikten sonra intervertebral aralıktan durametera ulaşır. Spinal iğne durameteri geçerken hafif bir yırtılma sesi duyulur ve iğnenin ucu artık beyin omurilik sıvısının bulunduğu subaraknoid aralıktadır. Spinal iğnenin stilesi çıkarılır ve örnek alınır. Üç adet steril, kapaklı tüpün her birine en az 1- 2 mL beyin omurilik sıvısı alınmalıdır. Eğer tek beyin omurilik sıvısı örneği alındıysa, önce mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmelidir. Eğer birden fazla tüpe örnek alınabilirse ikinci tüp mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmelidir. Beyin omurilik sıvısı oda ısısında, 15 dakika içerisinde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Örneğin alınması ile işlenmesi arasındaki süre en fazla dört saat olabilir. Örnekler uzun süre muhafaza edilecek ise -20 C' nin altında saklanması gerekmektedir. Sızdıran kaplarda gönderilen örnekler işlenmeli, ancak bulaş olasılığı açısından klinisyen hekim uyarılmalıdır (115).

### **2.9.1. Makroskobik inceleme**

Beyin omurilik sıvısının rengi, bulanıklığı, kan veya pıhtı içerip içermediği kontrol edilip kaydedilmelidir. Bazı tüberküloz menenjit olgularında tipik bir 'örümcek ağı' görünümü olabilir, nadir görüldüğü için not edilmelidir (116).

### **2.9.2. Hücre sayımı**

Lökosit ve eritrosit sayımı santrifüj edilmemiş örneklerden, sayma lamı veya bu sayımı yapmaya uygun hemogram cihazları kullanılarak yapılır. Pıhtı içeren örneklerden sayım yapılmamalıdır. Çok kanlı örneklerde dilüsyon uygulanarak sayım yapılabilir. Hesaplama dilüsyon oranı göz önüne alınmalıdır. Kanlı örneklerde beyin omurilik sıvısında lökosit artışı olup olmadığını anlayabilmek amacıyla hastanın beyin omurilik sıvısı lökosit/eritrosit

oranıyla, kan lökosit/eritrosit oranı karşılaştırılabilir. Hücre sayımı ile birlikte yapılan biyokimyasal değerlendirme menenjit etkenlerinin ön tanısına yardımcı olur (116).

**Tablo 1.** BOS normal değerleri ve çeşitli menenjit tiplerinde izlenen değişimler (116).

	<b>Total protein (g/L)</b>	<b>Glikoz oranı(mmol/L)</b>	<b>Hücre sayısı/mm<sup>3</sup></b>	<b>Hücre tipi</b>
<b>Normal değerler</b>	< 0.45	> 0.4-0.5	<15	MNL
<b>Bakteri menenjiti</b>	Artar	Azalı	>1000	PNL
<b>Virüs menenjiti</b>	Normal-Artar	Normal-Azalı	10-1000	MNL/PNL
<b>Tüberküloz menenjiti</b>	Artar	Azalı	<1000	MNL
<b>Mantar menenjiti</b>	Artar	Normal-Azalı	1000-5000	MNL

**MNL:** Mononükleer lökosit, **PNL:** Polimorfonükleer lökosit

### 2.9.3. Santrifüj

Klinik örnek 1 mL'den az ise santrifüj yapılmamalıdır. Biri yedek olmak üzere iki preparat hazırlanmalı ve uygun kültür ortamlarına ekim yapılmalıdır. Eğer örnek 1mL'den fazla ise boyama ve kültür işlemleri için 1500 devirde 5-10 dakika santrifüj edilmelidir. Beyin omurilik sıvısı örneğinden 2-3 damla alınarak sitosantrifüj de yapılabilir. Üst sıvı, biyokimyasal, dipteki çökelti çalkalanarak boyama ve kültür işlemleri yapılmalıdır (117).

### 2.9.4. Gram boyama

Lökosit varlığı ve türü, mikroorganizma varlığı, gram boyanma özelliği ve morfolojisi değerlendirilmelidir. Bakteriyel menenjit tanısı için gram boyamanın duyarlılığı antimikrobiyal tedavi almamış olgularda %60- 80 ve tedavi alan olgularda %40- 60 arasındadır. Eğer santrifüj ya da sitosantrifüj olanağı yoksa lam üzerine bir damla örnek damlatılıp kuruduktan sonra tekrar damlatılarak incelenecek örnek miktarı artırılarak gram boyama yapılabilir (118).

### 2.9.5. PCR

**Tablo 2.** Bakteriyeel menenjit tanısında kullanılan bazı yöntemlerin duyarlılık değeri (119).

Etken	Duyarlılık %	
	BOS gram boyama	PCR
<i>N. meningitidis</i>	30-89	88-94
<i>S. pneumoniae</i>	69-93	61-100
<i>H. influenzae tip b</i>	25-65	72-92

### 2.9.6. Kültür

Bakteriyolojik ve mikolojik kültür için steril bir pipet ile çökeltiden önerilen besiyerlerine 2-3 damla inoküle edilmelidir. Tek koloni düşürmek için, steril bir öze ile inokulum yayılmalıdır. Yeterli inkübasyon süreleri sonunda incelenen kültür plaklarında üreme varsa üreyen bütün izolatlar tanımlanmalı ve duyarlılık testleri uygulanmalıdır (118).

2006 yılında acil servis doktorlarının febril konvülsiyona yaklaşımları üzerine yapılan bir çalışmada küçük yaş, daha önce febril konvülsiyon geçirmemiş olmak ve postiktal dönemde iyi görünmemek LP yapılmasına karar vermede istatistiksel olarak anlamlı etkenler olarak bulunurken ateşin çok yüksek olmasının etkisinin olmadığı saptanmıştır (120). Aynı çalışmada acil servis doktorlarının acil koşullarda BT isteme endikasyonları arasında LP istenmesindeki nedenler ve yüksek ateş olarak bulunmuştur (120). LP sonrası komplikasyonlar arasında baş ağrısı, bel ağrısı, bulantı ve kusma gibi basit ve geçici sorunlar olduğu gibi BOS' a spinal iğne ile bakteri inokülasyonu, kanama, özellikle bir yaşın altındaki genel durumu kötü olan olgularda kardiyopulmoner arrest ve kafa içi basıncı artmış olan olgularda tonsiller herniasyon gelişmesi gibi geri dönüşümsüz ve fatal olabilecek sorunlar da yer almaktadır (121,122,123,24,125). Çocuklarda kendini ifade edebilme yeteneği erişkin olgulardaki kadar gelişmiş olmadığı için LP sonrası şikâyetler daha az anlaşılır olmakla beraber bu konuda yapılan çalışmalar da yetersizdir (126,127,128). LP yapılmadan önce hastanın ailesine işlemin yapılma nedeni, yapılmadığında gelişebilecek sorunlar, tedavi üzerine etkisi ve olası riskleri anlatılarak onamları alınmalıdır. Avrupa ve Amerika'da yapılan çalışmalarda lomber ponksiyon reddedilme oranı birçok olgular için çok yüksek

değilken Malezya' da yapılan bir çalışmada ülkede yaşayan farklı etnik grupların inanışları nedeni ile bu oran %24.7' ye kadar çıkmaktadır (129). LP kontrendikasyonları KİBAS, şok için uygun canlandırma gerektirenlerde ciddi kardiyopulmoner bozukluk ve LP altındaki derinin enfeksiyonudur. Trombositopeni göreceli bir kontredikasyondur (130). Eğer bu nedenler ile LP yapılamıyor ve klinik olarak menenjitten şüpheleniliyor ise ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır. Beyin apsesi veya atılmış kafa içi basıncı için BT taraması tedaviyi geciktirmemelidir. LP, KİBAS tedavi edildikten sonra veya beyin apsesi dışlandıktan sonra yapılabilir (130,131,132,142). Parenteral antibiyoterapi başladıktan 2 ile 6 saat sonra beyin omurilik sıvısından kültür ile mikroorganizma üretilemez ancak biyokimyasal ve hücrel değişiklikler 44 ile 68 saat sonrasına kadar değişmeden kalabilir (133,134). Gelişmiş ülkelerde menenjit olguluğu çocuklarda nadiren görülen bir hastalıktır ve acil polikliniğe ateş ve nöbet ile başvuran olgularda %0.23 oranında saptanmaktadır (135). Gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmaların gözden geçirildiği bir değerlendirme makalesinde ise bu oran %0.4 ile %1.2 arasında saptanmıştır (136). Bununla beraber menenjit olan çocuklar %24 oranında nöbet şikâyeti ile acile başvurmaktadır (137). Ayrıca febril konvülsiyon ile acile başvuran ve menenjit geçiren olguların sadece %40' ı meninks irritasyon bulgularını göstermektedir (136). İngiltere' de yapılan çalışmalarda ilk febril konvülsiyon sonrası LP yapılma sıklığı 1970' lerde %96 iken (113), 1980' lerde %67' ye (138) ve 1990' larda ise %16' ya (139) kadar gerilemiştir (140). Yine 1990' larda Mersey bölgesinde yapılan bir çalışmada febril konvülsiyon sonrası LP oranı bölgedeki olguneler arasında farklılık görülmekle birlikte ortalama olarak %11.5 oranındadır ve LP yapılan olguların çoğu bir yaşın altındadır (140,141). LP yapılması oranındaki bu düşüş aşılama programlarının uygulanması ve sosyoekonomik düzeydeki iyileşme ile ilgili olduğu kadar lomber ponksiyon yapma endikasyonlarının yapılan çalışmalar ile kısmen netleştirilmesi ile de ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (140). Yapılan prospektif çalışmalarda febril status epileptikus geçiren olgularda bakteriyel menenjit oranı %18 bulunmuştur (141,142,143). Dolayısı ile febril status epileptikus geçiren çocuklarda LP klinik durum güvenli olduğu zaman yapılmalı ve ardından parenteral antibiyoterapi başlanmalıdır (143). Britanya Pediatri Birliği 12 ayın üzerindeki çocuklarda uzamış febril konvülsiyon görüldüğü durumlarda LP yapılmasını önermektedir (143,144). Menenjit geçiren iki yaşın altındaki olgularda ise meninks irritasyon bulguları görülmeyebilir,

ancak bu olgular son birkaç gündür iyi görünmeme, halsizlik, beslenmede azalma, kusma, peteşi, fontanel bombeliği ve komplike febril konvülsiyon gibi klinik özellikler gösterebilir (112,145). Dolayısı ile iki yaşın altındaki olgular meninks irritasyon bulguları yokluğunda da menenjit açısından daha dikkatle incelenmelidir (112). Fakat 2002 yılında yapılan bir çalışmada süt çocuklarında ateşli havale sonrası rutin LP yapılmasının yararı kanıtlanmamış, çocuğa ve ailesine stres oluşturan ve ciltteki patojenlerin iğne ile ve bakteriyemi varlığında dolaşım sistemindeki patojenlerin kanama veya hematojen yolla beyin omurilik sıvısına taşınarak zarar bile verebilecek bir uygulama olduğu, bazen erken yapılan bir ponksiyonda alınan örnek ile ilgili testler normal sınırlarda gelse de hastanın klinik takibindeki değişiklikler nedeni ile yapılan kontrol ponksiyonlarında menenjit tespit edilebildiği ve hekimin az müdahale çok gözlem ilkesine uyarak ponksiyon yapmaya klinik durumu izleyerek karar vermesi gerektiği iddia edilmektedir (140). Yine bu çalışmada ateşli havale ile acile başvuran altı olgudan birinin bir yaş altında olduğu, menenjitin klinik bulgularını göstermeyen 200 olgudan birinin gerçekten menenjit olduğu, ayrıca erken yapılan lomber ponksiyonlarda %40 oranında yanlış negatif sonuç saptandığı vurgulanmaktadır (140). Sonuç olarak intrakraniyal enfeksiyonların, hastanın deneyimli bir hekim tarafından yakından takip edilmesi ile klinik olarak saptanabileceği ve rutin lomber ponksiyona gerek olmadığı belirtilmiştir (138,146). Viral menenjitli olgularda beyin omurilik sıvısının viral kültürü gibi pahalı ve karmaşık testler yapılması tedaviyi değiştirmeyeceği için anlamsız olarak değerlendirilmiştir (147).

## **2.10. Tedavi**

### **2.10.1. Antimikrobiyal Tedavi**

Bakteriyel menenjit enfeksiyöz acildir ve menenjit olguluğu düşünülen olguda tedavi hemen başlanmalıdır. Antibiyotik tedavisine başlamak için mikrobiyolojik ve serolojik testlerin sonuçlanması beklenmemeli ve kullanılacak antibiyotiklerin ilk dozu 30 dakika içinde verilmelidir (148). Akut bakteriyel menenjit hastalığı tedavisinde lomber ponksiyon yapılamayan bir sağlık kurumunda olguyu sevk etmeden önce ilk gören hekimin IV yoldan seftriakson vermesi hayati önem taşır ve altta yatan hastalığı olmayan olguların akut bakteriyel menenjitinden sorumlu olan *S. pneumoniae*, *N.*



*meningitidis* ve *H. influenzae*' ya etkilidir (148). Antibiyotik seçerken; KBB' deki bozukluğun derecesi, antibiyotiğin moleküler büyüklüğü, antibiyotiğin proteinlere bağlanma afinitesi, antibiyotiğin yağda çözünübilirlik derecesi, antibiyotiğin asit ortamda etkili olabilmesi önemlidir.

**Tablo 3.** Antimikrobiale ajanların BOS'a geçişleri (149).

<b>Normal şartlarda BOS penetrasyonu iyi olan ajanlar</b>
a-Kloromfenikol b-Sulfonamidler c-Trimetoprim-kotrimaksazol
<b>Meninks enflamasyonu varlığında beyin omurilik sıvısına geçişi iyi olan ajanlar</b>
a-Penisilinler b-Sefalosporinler c-Karbapenemler d-Glikopeptidler e-Kinolonlar f-Rifampisin
<b>Meninks enflamasyonu varlığında bile beyin omurilik sıvısına geçişi iyi olmayan ajanlar</b>
a-Aminoglikozitler (Yenidoğan döneminde beyin omurilik sıvısına geçişleri vardır) b-Klindamisin c-Eritromisin d-Fusidik asit e-Tetrasiklin

Antimikrobiyal ajanın BOS' a geçişinde önemli olmakla beraber en önemli faktör, KBB' nin durumu ve o bölgede enflamasyonun varlığıdır. Pürülan menenjit varlığında antimikrobiyal ajanların geçişleri 100' lü, 1000' li katlarda artmıştır.

**Tablo 4.** BOS' ta gram boyamasında görülen bakteriye göre antibiyoterapi (88)

Bakteri	Antibiyotik
Gram pozitif diplokok ( <i>S. Pneumoniae</i> )	Vankomisin+seftriakson veya sefotaksim
Gram negatif diplokok ( <i>N. meningitidis</i> )	Penisilin G veya Ampisilin
Gram negatif kokobasil ( <i>H. influenzae</i> )	Sefotaksim veya Seftriakson

**Tablo 5.** Akut bakteriyel menenjitte tedavi süreleri (88).

Mikroorganizma	Tedavi süresi (Gün)
<i>N. meningitidis</i>	5-7
<i>S. pneumoniae</i>	10-14
<i>H. influenzae</i>	7-10

**Tablo 6.** Etkenlere göre tedavi seçenekleri (88)

<b>Mikroorganizma</b>	<b>Standart Tedavi</b>	<b>Alternatif Tedavi</b>
<i>H. influenzae</i> β-laktamaz negatif β-laktamaz pozitif	Ampisilin 3.kuşak sefalosporin	3.kuşak sefalosporin, sefepim, kloramfenikol, aztreonam Sefepim, kloromfenikol, aztreonam, florokinolon
<i>N.meningitidis</i> Penisilin MİK<0,1 µg/ml Penisilin MİK 0,1-1,0µg/ml	Penisilin G veya ampisilin 3.kuşak sefalosporin	3.kuşak sefalosporin, kloromfenikol Kloromfenikol, florokinolon
<i>S. pneumoniae</i> Penisilin MİK<0,1 µg/ml Penisilin MİK 0,1-1,0µg/ml Penisilin MİK >1,0µg/ml	Penisilin G veya ampisilin 3.kuşak sefalosporin Vankomisin+3.kuşak sefalosporin	3.kuşak sefalosporin vankomisin Meropenem, vankomisin 3.kuşak sefalosporin+florokinolon

### 2.10.2. Deksametazon

Bakteriyel menenjitli çocuklarda yapılan çalışmalar deksametazonun meningeal inflamasyonu azaltarak klinik bulguları düzelttiğini, işitme kaybı, nörolojik sekel ve ölümleri azalttığını göstermiştir (150,151). Çocuklarda bakteriyel menenjit tedavisinin ilk 4 gününde 0.15 mg/kg/doz intravenöz deksametazonun altı saatte bir uygulanması kabul görmüştür. İki gün süre ile 12 saatte bir 0,4 mg/kg/doz intravenöz deksametazon kullanımının işitme kaybı ve nörolojik sekeller açısından etkinliğinin dört günlük deksametazon uygulamasından farklı olmadığı gösterilmiştir. Günümüzde altı hafta veya iki aylıktan büyük bakteriyel menenjitli çocuklara intravenöz antibiyotik uygulanmadan yarım saat önce deksametazon verilmesi önerilmektedir. Bakteriyel menenjite neden olan tüm organizmalar gözönüne alındığında

deksametazonun mortaliteyi, nörolojik defisitleri azalttığı görülmekle birlikte en önemli etkisinin şiddetli işitme kaybını azaltmak olduğu gösterilmiştir (151).

### 2.10.3. Prognoz

Yapılmış olan çalışmalar sonucunda prognozu kötü yönde etkileyen faktörler; hastanın bir günden fazla tedavisiz kalması, periferik kan lökosit sayısının düşük oluşu, beyin omurilik sıvısında lökosit sayısı düşük olmasına rağmen kültüründe bakteri üremesi, hemogloblin konsantrasyonunun düşük oluşu, beyin omurilik sıvısının glukoz

konsantrasyonunun düşük oluşu, kan kültüründe bakterinin üremesi, beyin omurilik sıvısının geç sterilizasyonu, hastanın ilk başvuruda şok veya koma halinde olması, vasküler komplikasyonların oluşu, yaş, immün kompromize durumlar, etken mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık paterni, menenjitin merkezi sinir sistemi operasyonundan sonra gelişmiş olması, lomber ponksiyon sonrasında serebral herni gelişmesi olarak sıralanabilir (78,88,152,153).

## **2.11. Korunma**

Menenjitten korunma, meningokok veya Hib menenjitli olgularla yakın teması olan duyarlı kişilerin kemoprofilaksisi ve aktif bağışıklamadan oluşur.

### **2.11.1. *H. Influenzae* menenjileri**

*Haemophilus influenzae*; gram negatif, pleomorfik bir kokobasildir. İnkubasyon süresi tam olarak bilinmemektedir. Kapsüllü ve kapsülsüz suşları vardır. Kapsüllü suşları; altı farklı polisakkarit antijenik yapıya sahiptir ve bu suşların herbiri, A'dan F'ye doğru isimlendirilirken; kapsüllü olmayan diğer suşlar 'tiplendirilemeyen suşlar' olarak isimlendirilir. *Haemophilus influenzae tip-b*' ye bağlı farklı klinik tablolarda invazif olgular görülebilmektedir. En sık pnömoni, gizli febril bakteriyemi, menenjit, epiglotit, septik artrit, selülit, orta kulak iltihabı, pürülan perikardit ve daha az sıklıkla endokardit, peritonit ve osteomyelit görülür. Tip b, dışı kapsüllü suşlarda Hib'e benzer invazif hastalıklar yaparken tiplendirilemeyen suşlar genelde solunum yollarında mukozal enfeksiyonlara neden olur(154).

**Hastalığın bulaşı;** olgu ve taşıyıcı olan bireylerin, nazofarinksinden damlacıkların inhalasyonu ya da direkt teması yoluyla olur. Aşısız toplumlarda çocukların %3-10' unda nazofarengeal Hib kolonizasyonu saptanmıştır. Bebekler ve küçük çocuklarda, ev içi temasta, kreş ve gündüz bakım evlerinde Hib enfeksiyonu açısından risk daha yüksektir. Dört yaşın altında aşısız çocuklarda invazif Hib hastalığı yüksektir. Özellikle orak hücreli anemi, aspleni, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, bazı immün yetmezlik sendromları, malign neoplazmlar gibi durumlar yüksek risk oluştururlar. Amerika Birleşik Devletleri' nde 1987' de kullanılmaya

başlanan konjüge Hib aşısından sonra invazif Hib hastalığı insidansı %99 azalmış ve 5 yaş altı çocuklarda yılda 100.000 çocukta 1 çocuğun altına inmiştir (154).

**Hib aşısı ve özellikleri:** Hib konjüge aşıları, taşıyıcı bir proteine bağlı Hib kapsüller polisakkaritini içerir. Vücutta koruyucu antikolar kapsüller polisakkaritine yönelik olur. Konjugasyon, özellikle küçük çocuklarda, aşının immünojenitesini belirgün olarak artırır. Hib enfeksiyonunun sık görüldüğü ilk altı aylık dönemde, aşılama yapıldığında kesin koruma sağlamaktadır. Aşılama ayrıca nazofarengal taşıyıcılığında azaltmaktadır. Konjüge Hib aşıları, kombine aşılar da dahil en erken bebek altı haftalık olduğu zaman uygulanmaya başlanabilir. Tek başına yapılabileceği gibi diğer aşılar ile kombine olarak da kullanılabilir. Aşının kombine yapılması ile tek başına yapılması arasında aşının immünojenitesinde veya yan etki sıklığında artış açısından şu ana kadar net sonuca varılamamıştır (155).

**Hib aşısı uygulaması;** enjekte edilen Hib aşıları 0,5 mL' dir ve intramüsküler olarak uygulanır. Diğer aşılar ile eş zamanlı olarak, ayrı ayrı enjektörler ile farklı anatomik bölgelerden yapılmak kaydıyla uygulanabilir. Konjüge aşılar, içerik ve immünojenite açısından farklılıklar gösterdiği için doz sayılarında farklılıklar vardır. Primer aşılama yapılırken, kullanılan aşının tipine bağlı olarak iki veya üç doz aşı uygulanır. Taşıyıcı proteini tetanoz toksoidi veya non- toksik mutant difteri toksini olan aşı tipleri üç doz; taşıyıcı proteini Neisseira meningitidis dış membran proteini içeren aşı tipi iki doz uygulanır. Primer aşılamada aşılar arasındaki aralık dört hafta ile iki ay arasında değiştirilebilmektedir. Primer serinin son dozundan en az iki ay sonra rapel aşılama önerilir. Bahsedilen konjüge aşı tiplerinin hem primer aşılamada hem de rapel olarak birbirlerinin yerine kullanılacakları kabul edilmektedir. Ülkemiz aşı takviminde Hib aşısı, DTaB ve IPV aşısı ile birlikte; 2, 4, 6. aylarda primer olarak, 18-24 ay arasında rapel doz olarak uygulanmaktadır.

**Aşılamada özel durumlar;** primer aşılamasının geciktiği durumlarda, çocuğun yaşına bağlı olarak doz sayısı azaltılır. Çocuk ilk geldiğinde 6-11. ay arasında ise primer aşılama iki ay arayla iki doz (sonrasında rapel doz); 12-14 ay arasında ise toplam iki doz (biri primer, biri rapel doz); 15-59 ay arasında ise tek doz aşılama yapılır. Preterm bebekler takvim yaşı iki ay olduğu zaman aşı takvimine uygun bir şekilde aşılamaya başlanmalıdır (156).

Artmış Hib hatalığı riski olan durumlarda (HIV enfeksiyonu, immünglobulin eksiklikleri- özellikle Ig G2 subgrup noksanlığı, kök hücre nakli alıcıları, malignite nedeniyle kemoterapi alma, orak hücreli anemi, splenektomi) yetersiz aşı cevabı (yetersiz anti kapsüler polisakkaridi antikoru) oluşabilir. Aspleni veya splenik fonksiyon azlığı durumlarında primer Hib aşılması ve rapel yapılmış bir çocukta ilave aşılama gerek yoktur. Ancak böyle bir çocukta splenektomi endikasyonu gelişirse (hodgkin hastalığı, sferositoz, immün trombositopeni veya hipersplenizm gibi) ek doz aşı yararlı olabilir. İşlemden en geç 7- 10 gün önce bu doz uygulanmalıdır (157).

Beş yaşın üzerindeki çocuklara; Hib'e karşı bağışıklıkları gelişmiş olduğu için rutin olarak Hib aşısı önerilmez. Ancak altta yatan predispozan bir durum söz konusu ise bu yaş grubunda da bir- iki ay arayala iki doz aşı önerilmektedir (158).

Bir çocuk iki- üç doz aşılama rağmen invazif Hib enfeksiyonu geçiriyorsa mutlaka immünolojik açıdan değerlendirilmelidir. İki yaş altında invazif Hib enfeksiyonu geçiren bir çocuk, ikinci bir atak geçirme söz konusu olduğu için; aşıları yapılmış olsa dahi en kısa süre içerisinde hiç aşılanmamış gibi aşılmasına başlanmalıdır (158).

**Aşı yan-etkileri ve dikkat edilmesi gereken durumlar;** Hib enfeksiyonu geçirdikten veya aşı yapıldıktan sonra bireyde genellikle kabul edilen koruyucu antikor düzeyi; akut dönem için anti-kapsüler polisakkaritin  $>0.5$  mikrogram/mL olması, kronik dönem içinse  $>1$  mikrogram/mL olmasıdır. Hib aşısı yapıldıktan sonra antikor yanıtının tam olarak oluşma süresi kesin olarak bilinmemekte; bu nedenle çocuklar aşı sonrası erken dönemde Hib hastalığına duyarlı olabilmektedir. Bu dönemde hastalık açısından dikkatli olunmalıdır (158).

Hib konjüge aşısına bağlı yan etkiler nadirdir. Lokalize ağrı, kızarıklık ve enjeksiyon bölgesinde şişlik görülebilir. Ancak bunlar genelde 24 saatten daha uzun sürmez. Aşı bileşenlerinden herhangi birisine karşı anafilaksi öyküsü varsa aşı yapılmamalıdır (158).

### **2.11.2. *Streptococcus pneumoniae* menenjitleri**

Pnömonok enfeksiyonları, tüm dünyada beş yaş altı çocuklarda, en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Üst solunum yollarına

kolonize olan *S. Pneumoniae*, bakteriyemi ve menenjit gibi dissemine invazif hastalıklara, pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarına ve otitis media, sinüzit gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Pnömonokok enfeksiyonlarına bağlı morbidite ve mortalitenin önlenmesinde en önemli yöntem çocuklarda pnömonokok aşısının uygulanmasıdır. 1970' li yıllarda elde edilen polisakkarit aşısı, yaşamın ilk iki yılında immün yanıt oluşturamadığı için, hastalığı morbidite ve mortalitesinin çok yüksek olduğu bu dönemde koruyucu olamamaktadır. Polisakkarit aşısının en önemli dezavantajları; zayıf immünojen olması nedeniyle kısa süreli immünite oluşturabilmesi sonucu, beş yılda bir tekrarlama gerekliliği, nazofarengeal taşıyıcılığı önleyememesi ve iki yaşından küçük çocuklarda etkili olmaması sayılabilir. Taşıyıcı proteinlerle kapsüller polisakkarit antijenlerinin kovalen olarak bağlanması sonucu elde edilen konjüge aşılarda, yaşamın ilk iki yılında pnömonokok enfeksiyonlarına karşı savunma sağlanabilmektedir (159).

Konjüge pnömonokok aşılarının ilk temsilcisi olan PCV7 gelişmiş ülkelerde en sık invazif olgulara etkeni olan yedi *S. Penumoniae* serotipini (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) içermektedir ve bağlayıcı protein olarak non-toksik difteri proteini olan CRM197 bulunmaktadır. Aşısı ilk olarak 2000 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde ruhsat olarak, ulusal takvimine girmiştir. Ülkemizde ise 2008 yılında ulusal aşısı programına alınmıştır. PCV7' nin aşısı takvimine girmesi ile birlikte, aşısı serotiplerine bağlı invazif pnömonokok enfeksiyonlarında hızlı bir azalma, bunu takip eden dönemde aşısı yapılmayan ancak pnömonokok enfeksiyonları için duyarlı yaş gruplarında invazif pnömonokok enfeksiyonlarında hızlı bir azalma gözlenmiştir. Aşısının yaygın kullanıma girmesini takiben, tüm dünyada aşısıya bağlı menenjit, pnömoni, otit ve ilişkili komplikasyonlarında, nazofarengeal taşıyıcılıkta ve çoğul antibiyotik dirençli pnömonokok suşlarında azalma olduğunu gösteren çalışmalar yayımlanmıştır. 2010 yılından itibaren de aynı üretici firmanın 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A serotiplerini içeren 13 valanlı konjüge pnömonokok aşısı PCV13 uygulanmaya başlanmıştır. Bunlarla birlikte ülkemizde 7 valanlı aşısındaki suşlara ilave olarak 1, 5 ve 7F serotipleri yanında tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae*' nin D proteinini içeren 10 bileşenli aşısıda bulunmaktadır (160).

**13 Valanlı Konjüge Pnömonokok Aşısı (PCV13);** 13-değerlikli pnömonokok aşısı PCV7 ile aynı taşıyıcı proteini kullanmakta ve PCV7' de bulunan serotiplere ilave

olarak 6 ek serotip (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) içermektedir. 2- 59 ay arasındaki tüm çocuklara ve 60- 71 ay arasında pnömokok enfeksiyonları için risk grubunda olan çocuklara PCV13 aşılması önerilmektedir. Aşı 0.5 mL' lik doz olarak intramüsküler uygulanır ve diğer aşılarla eş zamanlı olarak farklı enjektörle farklı bölgeden uygulanabilir. 23 valan polisakkarit pnömokok aşısı 8ppsv23 ile eş zamanlı uygulaması önerilmemektedir. Aşığı yapmak için kontrendikasyon; PCV7 ve PCV13 aşı komponentlerinden herhangi birine ya da difteri toxoidi içeren herhangi bir aşığı karşı geçirilmiş anaflaktik reaksiyondur (161).

**Tablo 7.** Pnömokok Aşığı Önerilen Riskli Gruplar (162)

<b>Risk Grubu</b>	<b>Tıbbi Durum</b>
Immünkompetan çocuk	Kronik kalp hastalığı* Kronik akciğer hastalığı** Diabetes mellitus Beyin omurilik sıvısı kaçağı Kohlear implant
Fonksiyonel yada anatomik	Orak hücreli anemi ve diğer hemoglobinopatiler
Asplenili çocuk	Konjenital ya da akkiz spleni veya splenik disfonksiyon
Immün komprezimize çocuk	HIV enfeksiyonu Kronik böbrek yetmezliği ve nefrotik sendrom Immün supresif tedavi veya radyasyon tedavisi alan (malign neoplazm, lösemi, lenfoma, Hodkin olguluğı dahil) ya da solid organ transplantasyon olguları Konjenital immün yetmezlik***

\*Özellikle siyanotik konjenital kalp hastalığı ve kalp yetmezliği

\*\*Yüksek doz oral kortikosteroid ile tedavi edilen astım dahil

\*\*\*B lenfosit (humoral) veya T lenfosit yetmezliği; kompleman eksiklikleri (özellikle C1, C2, C3 ve C4), fagositer sistem bozuklukları (kronik granülo-matoz hastalık dışında)

### **PCV13 Aşılama Önerileri:**

### **Daha Önceden PCV7/PCV13 Aşılması Yapılmamış Çocuklarda Önerilen PCV13 Aşılama Şeması:**

- Daha önce konjüğe pnömokok aşığı yapılmamış 2- 59 ay arası çocuklarda PCV13 aşısının, PCV7 ile benzer şekilde; 2, 4, 6.ve 12- 15. aylarda olacak şekilde toplam dört doz olarak uygulanması önerilmektedir (Tablo 8).
- Rapel doz uygulaması 12- 15. aylarda olup, genellikle son primer dozdan en az sekiz hafta sonra uygulanır.

**Tablo 8.** Daha Önceden Aşılanmamış Çocuklarda Aşıya Başlangıç Yaşına Göre Önerilen PCV13 Aşılama Şeması (163)

Yaş	Primer İmmünizasyon*	Rapel Doz**
2-6 ay	3 doz	12-15. ayda 1 doz
7-11 ay	2 doz	12-15. ayda 1 doz
12-23 ay	2 doz	-
24-59 ay sağlıklı çocuk	1 doz	-
24-71 ay risk grubu	2 doz	-

\*Dozlar arası minimum interval <12 ay çocuklarda 4 hafta, >12 ay çocuklarda 8 haftadır. İlk dozun yapabileceği en küçük yaş 6 haftadır.

\*\*Son primer dozdan en az 8 hafta sonra uygulanmaktadır.

**Tablo 9.** 24 Aydan Küçük Çocuklarda Aşılama Öyküsü ve Yaşa Göre Önerilen PCV13 Aşılama Şeması (164).

Yaş	PCV7/PCV13 Aşılama Öyküsü	Önerilen Rejim
2-6 ay	0 doz 1 doz 2 doz	8 hafta arayla 3 doz, 12-15 aylıkken 4. doz 8 hafta arayla 2 doz, 12-15 aylıkken 4. Doz Son dozdan 8 hafta sonra 1 doz, 12-15 aylıkken 4.doza
7-11 ay	0 doz 7 aylıktan önce 1 veya 2 doz	8 hafta arayla 2 doz, 12-15 aylıkken 3. doz 7-11 aylıkken 1 doz, 12-15 aylıkken 2. doz (>8 hafta sonra)
12-23 ay	0 doz 12 aylıktan önce 1 doz 1 doz >12 ay 12 aylıktan önce 2 veya 3 doz 4 doz ya da diğer yaşa uygun tamamlamış PCV7 şeması	>8 hafta arayla 2 doz >8 hafta arayla 2 doz Son dozdan >8 hafta sonra 1 doz Son dozdan >8 hafta sonra 1 doz Son dozdan >8 hafta sonra 1 ek doz

### Daha Önceden PCV7/PCV13 Aşılması Yapılmış Çocuklarda Önerilen PCV13

#### Aşılama Şeması:

##### a. Tamamlanmamış PCV7/PCV13 Aşılama Şeması

- 24 aylık küçük çocuklarda daha önceden en az bir doz PCV7 yapılmış ise, aşılama PCV13 ile devam edilmesi önerilmektedir (166).

24 aylıktan önce >3 doz konjuge pnömokok aşısı yapılmış 24- 71 aylık risk grubunda yer alan çocuklarda, iki doz PCV13, 3 doz konjuge pnömokok aşısı yapılanlara ise tek doz PCV13 önerilmektedir (166).



#### **b. Tamamlanmış PCV7 Aşılama Şeması:**

- 14- 59 ay arası daha önceden dört doz PCV7 almış ya da aşı şeması yaşa uygun olarak tamamlanmış sağlıklı çocuklarda ve risk gruplarında, tek doz PCV13 yapılması önerilmektedir (165).
- Aşılması tamamlanmış risk grubunda yer alan çocuklarda (daha önceden PPSV23 aşısı yapılmış olanlar da dahil olmak üzere); 71 ay boyunca tek doz PCV 13 yapılması önerilmektedir. PCV 13 en son PCV7 ya da PPSV23 dozundan en az sekiz hafta sonra yapılmalıdır(165).

#### **6-18 Yaş Arasında İnvaziv Pnömonokok Enfeksiyonları İçin Risk Grubunda Olan Çocuklarda Aşılama**

- Daha önce PCV13 yapılmamış ve invazif pnömonokok enfeksiyonları için risk grubunda olan 6- 18 yaş arasında çocuklara daha önceden PCV7 ya da polisakkarit aşı yapıp yapılmadığına bakılmaksızın tek doz PCV13 yapılabileceği bildirilmiştir (167).
- >5 yaş sağlıklı çocuklarda rutin PCV13 kullanımı önerilmemektedir (167).

#### **2-18 Yaş Arasında İnvaziv Pnömonokok Enfeksiyonları İçin Risk Grubunda Olan Çocuklarda PCV7/PCV13 Aşları Sonrası PPSV23 Aşılması**

- İki yaşında büyük ve risk grubunda olan çocuklarda, PCV13 aşılama şeması tamamlandıktan en az sekiz hafta sonra tek doz PPSV23 yapılması önerilmektedir.
- 24- 71 ay arası riskli grupta yer alan ve 24 aylıktan önce <3 doz PCV7 yapılmış çocuklara iki doz PCV13; üç doz PCV7 yapılanlara ise tek doz PCV13 aşısı yapıldıktan >8 hafta sonra, bir doz PPSV23 yapılması önerilmektedir (169).
- Elektif splenektomi, immünsüpresif tedavi ya da kohlear implant takılması planlanan çocuklarda, cerrahi ya da immünsüpresif tedaviden en az iki hafta önce PCV13 ve/veya PPSV23 aşılması tamamlanmalıdır (169).
- Anatomik ya da fonksiyonel aspleni, orak hücreli anemi, HIV enfeksiyonu veya diğer immünsüpresif durumlarda; ilk doz PPSV23' ten beş yıl sonra ikinci doz PPSV23 yapılması önerilmektedir (169).

- Kronik olguluğı olan (kronik kalp, akciğer olguluğı, diabetes mellitus, beyin omurilik sıvısı kaçağı veya kohlear implantı olan) immünkompetan çocuklarda; PPSV23' ün ikinci dozu önerilmemektedir (169).

### **2.11.3. *Neisseria meningitidis* menenjitleri**

*N. Meningitidis'* in aşıyla korunulabilir serogrubuna bağlı bir vakanın yakın temaslılarına, kemoproflaksi verilmiş olsa bile, olguluğın başlangıcından dört hafta sonrasına kadar uygun aşının yapılması önerilir. Konfirme serogrup C infeksiyonunda, önceden aşılanmamış tüm yakın temaslılara Menenjit A+C (Konjuge C aşısı) önerilir. Aşı iki aylıktan büyükler için lisans almış olsa da iki aydan önce aşılananlara ek doz önerilir. Konfirme serogrup A infeksiyonunda, iki aylıktan büyük yakın temaslılara ikili veya dörtlü polisakkarit aşı uygulanması önerilir. Konfirme serogrup W-135 veya Y infeksiyonunda, 2 aylıktan büyük yakın temaslılara dörtlü polisakkarit aşı uygulanması önerilir. Bütün vakaların 25 yaş altındaki aşısız temaslılarına Menenjit A+C uygulanması önerilir. Önceki serogrup C olguluğı Menenjit A+C için kontrendikasyon değildir. Özellikle küçük çocuklarda, doğal infeksiyon sonrası oluşan immün yanıt konjuge aşılardan sonra oluşandan daha düşük olabilir. 25 yaş altındaki aşısız index vakalara Menenjit A+C uygulanması önerilir. Tekrarlayan serogrup C infeksiyonları çok nadir olmakla birlikte, bu yaş grubunda immünize olanlarla eşit koruma sağlar. Önceden Menenjit A+C veya polisakkarit aşılarla aşılanmış konfirme serogrup C olgularının olguneden taburcu edilirken Menenjit A+C aşısı ile aşılanması önerilir. Aşının depolanması, uygulanması veya kişisel faktörler nedeniyle aşıya yeterli cevap alınamamış olabilir. Aşılama öncesi konvelesan serum alınarak bakılmalıdır. Polisakkarit aşılar ile konvelesan aşılama; A, W-135, Y vakalarında önerilmemektedir.

### **2.12. Kemoproflaksi**

H. influenzae menenjiti olan bir olgu ile temas varsa ve evde dört yaşından küçük çocuk bulunuyorsa yaşa bakılmaksızın bütün ev halkına (gebe olanlar hariç) dört gün süreyle günde tek doz olmak üzere 20 mg/kg (maksimum 600 mg) rifampisin verilmelidir. *N. meningitidis'* in neden olduğu menenjitlerde bulaşmanın önlenmesi için 24 saat respiratuvar izolasyon gerekir. Kemoprofilaksi ise meningokok menenjitli ile

yakın teması olanlara ve ağızdan ağıza solunum yaptıran sağlık personeline uygulanır. Hastanede normal teması olan kişilere, okul arkadaşlarına ve evde veya iş yerinde normal teması olan kişilere profilaksi gerekmez. Profilakside ilk seçenek rifampisinidir. Günde 12 saat ara ile 600 mg rifampisin iki gün kullanılır. Çocuklarda 20 mg/kg/gün iki gün süreyle verilir. Ayrıca sülfadiazin, tetrasiklin de verilebilir. *H. influenzae* menenjitli ile yakın temasta bulunan tüm olgulara rifampisin dört gün süreyle verilebilir. *H. Influenzae tip b* menenjitinde dört yaşın altında risk mevcuttur. *H. influenzae*, pnömokok ve meningokoklara karşı aşı vardır, %95 koruyucudur. Orak hücreli anemi, fonksiyonel veya anatomik asplenisi (splenektomi) olanlar, nefrotik sendrom veya kronik renal yetmezlik, immün yetmezlik veya immüsupressif tedavi, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu ve beyin omurilik sıvısı kaçağı var ise pnömokok aşısı endikasyonu vardır. Meningokokların A, C, Y ve W-135 serogruplarını içeren aşı mevcuttur. Fonksiyonel veya anatomik asplenisi olan olgular, kompleman veya properdin eksikliği olanlar ve hastalığın endemik olduğu bölgelere seyahat edecek olanlara önerilir.

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada YYÜ Tıp Fakültesi'nde Şubat 2016- Ekim2017 tarihleri arasındaki 17 aylık süreçte Çocuk Acil Servisinde, Genel Çocuk Servisinde, Çocuk Yandallar Servisinde, Çocuk Yoğun Bakım Servisinde tanı alan ve takibi yapılan yaşları 1 ay – 18 yaş arasında değişen akut bakteriyel veya modifiye pürülan menenjit tanısı konulan ve yatırılarak tedavi edilen 25 olgu; yaşadığı semt, mevsim, yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, serum ve beyin omurilik sıvısı bulguları, kültürlerde üretilen etkenler, polimeraz zincir reaksiyonunda tespit edilen etkenler açısından prospektif olarak değerlendirildi.

Merkezimizde akut bakteriyel menenjitten şüphelenilen olgular bir pediatrist tarafından tanımlanmış, aşağıdaki kriterler tanıda kullanılmıştır:

1. Ateş (aksiller ölçüm ile  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), kusma, meningeal irritasyon bulguları (fontanel bombeliği- pulsasyon, kernig veya brudzinski pozitifliği, ense sertliği)
2. Biliniç bulanıklığı
3. Nöbetler (Bir saatin içinde tamamen düzelen basit febril nöbetlerin dışında kalan diğer nöbetler)
4. Döküntü
5. Dökümante edilmiş odağı olmayan ateş

Klinik menenjitten şüphelenilen 1 ay- 18 yaş arası tüm olgulardan beyin omurilik sıvısı elde edilen olgular çalışmaya dahil edildi. Bununla birlikte elde edilen beyin omurilik sıvısı örneklerinde;  $>10$  lökosit/mm<sup>3</sup> ve/veya olgunun yaşına göre normalden daha yüksek beyin omurilik sıvısı protein düzeyleri ve/veya olgunun yaşına göre normalden daha düşük beyin omurilik sıvısı glukoz düzeylerinin sağlanması halinde çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca bu olgulara ilave olarak pozitif beyin omurilik sıvısı kültürü, polimeraz zincir reaksiyonu, gram boyama sonucu olan tüm olguların örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir.

On sekiz yaşından büyükler, bir aydan küçük yenidoğanlar çalışma dışı bırakıldı (Yenidoğan menenjit etkenlerinin daha büyük olgulardan farklı olacağı beklendiği için yenidoğanlar çalışma dışı bırakılmıştır).

Olgular *H. influenzae* tip b, *S. pneumoniae* ve *N. meningitidis* olan major patojenlere göre kategorize edildi. Tüm *N. meningitidis* izolatları serogrup A, B, C, Y, W-135 ve gruplandırılmayan şekilde serotiplendirildi.

Şüpheli her vakanın demografik verileri, anemnez bilgileri, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları, antimikrobiyal ajan kullanım öyküsü ve aşılama bilgisi kaydedildi.

Beyin omurilik sıvısı biyokimyasal değerleri, kültürü, gram boyama, direkt bakı hastanemizde yapıldı. Her bir olgunun BOS örneği en az 0.5 mL olacak miktarda merkez laboratuvara (Hacettepe Üniversitesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Ankara, Türkiye) gönderilene kadar polimeraz zincir reaksiyonu analizi için -80 °C'de eppendorf tüpünde saklandı. Üç ayrı tarihte hızlı kargo aracılığıyla merkez laboratuvardan temin edilen beyin omurilik sıvısı örneklerini -20 derecede muhafaza eden transport box ile gönderildi.

Merkez laboratuvarda, bakteriyel ajanların eş zamanlı tespiti için tek tüp, multipleks polimeraz zincir reaksiyonu analizi yapıldı.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

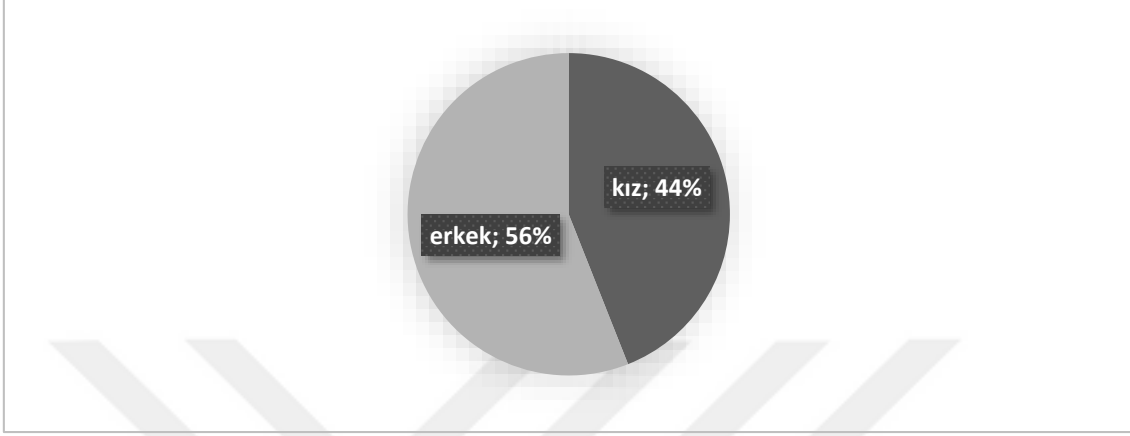
#### 4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından cinsiyetleri karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Ki-kare ve Olabilirlik Oran testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.



## 5. BULGULAR

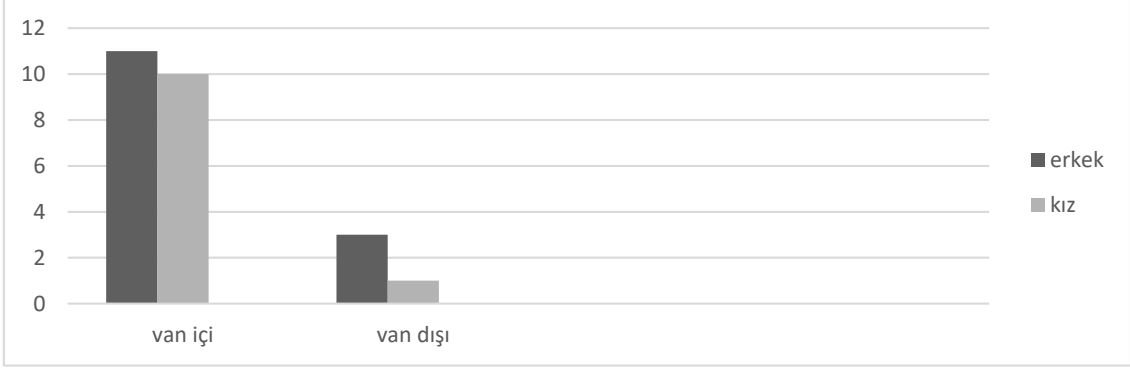
Çalışma Şubat 2016 – Ekim 2017 tarihleri arasında olguların %56' sını (n: 14) erkek, %44' ü (n:11) kızdı. Erkek/kız oranı: 1.27 olarak tespit edildi (şekil 6).



**Şekil 6.** Cinsiyet dağılımı

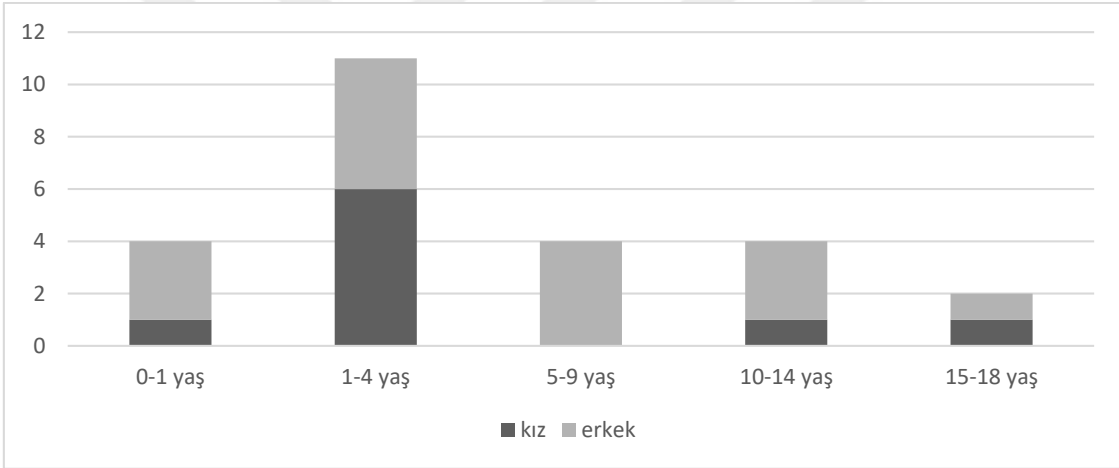
Olguların yaşları 6 ay ile 17 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 5.1 yaştı. Erkeklerin yaşları 6 ay ile 15 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 5.88 yaş, kızların yaşları 6 ay ile 17 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 4.11 yaş olarak tespit edildi.

Olguların %84' ü (n: 21) Van ili sınırları içerisinde, %16' sını (n: 4) Van ili sınırları dışından başvurdu. Van ili sınırları içerisinde başvuran olguların %52.4' ü (n: 11) erkek, %47.6' sını (n: 10) kız olarak tespit edilmiştir. Van ili sınırları dışında başvuran olguların içerisinde %75' i (n: 3) erkek, %25' i (n: 1) kız olarak tespit edilmiştir. Ayrıca başvuran erkek olguların %78.6' sını (n: 11) Van ili sınırları içerisinde, %21.4' ü Van ili sınırları dışından başvurdu. Yine başvuran kız olguların %90.9' u (n: 10) Van ili sınırları içerisinde başvurdu, %9.1' i Van ili sınırları dışından başvurdu (şekil 7). İstatistiksel analiz için Ki-kare testi kullanıldı anlamlı olarak değerlendirilmedi (p= 0.404).



**Şekil 7.** Olguların yaşadıkları yer - cinsiyet dağılımı

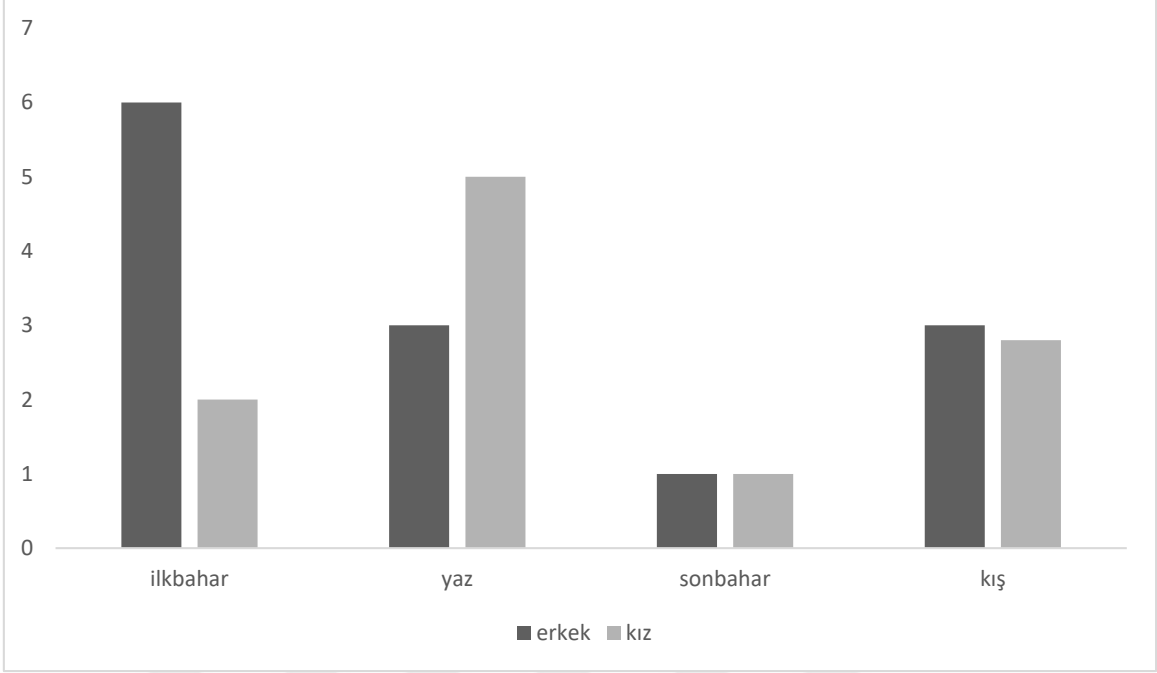
Başvuran olgulardan %16' sı (n: 4) 0-1 yaş aralığında, %44' ü (n: 11) 1-4 yaş aralığında, %16' sı (n: 4) 5-9 yaş aralığında, %16' sı (n: 4) 10-14 yaş aralığında, %8' i 15-18 (n: 2) yaş aralığındadır (şekil 8).



**Şekil 8.** Olguların yaş aralıkları

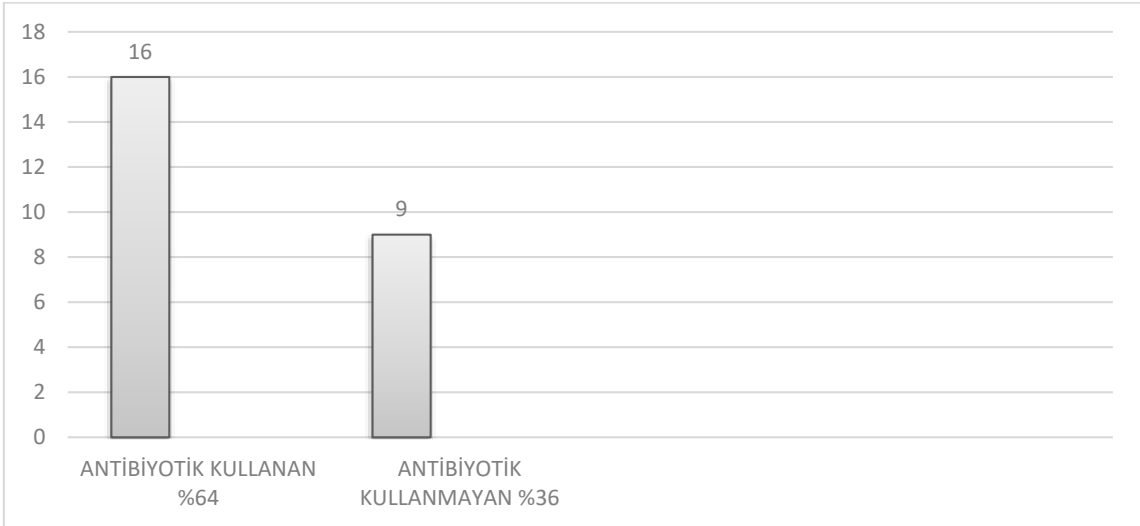
Olguların mevsimlere göre başvuruları incelendiğinde, ilkbahar mevsiminde 2 kız 6 erkek olmak üzere 8 olgu, yaz mevsiminde 5 kız 3 erkek 8 olgu, sonbahar mevsiminde 1 kız 1 erkek olgu, kış mevsiminde 3 kız 4 erkek olgu başvurmuştur. Başvuran olguların %64' ü ilkbahar ve yaz mevsiminde başvurmuştur (şekil 9).





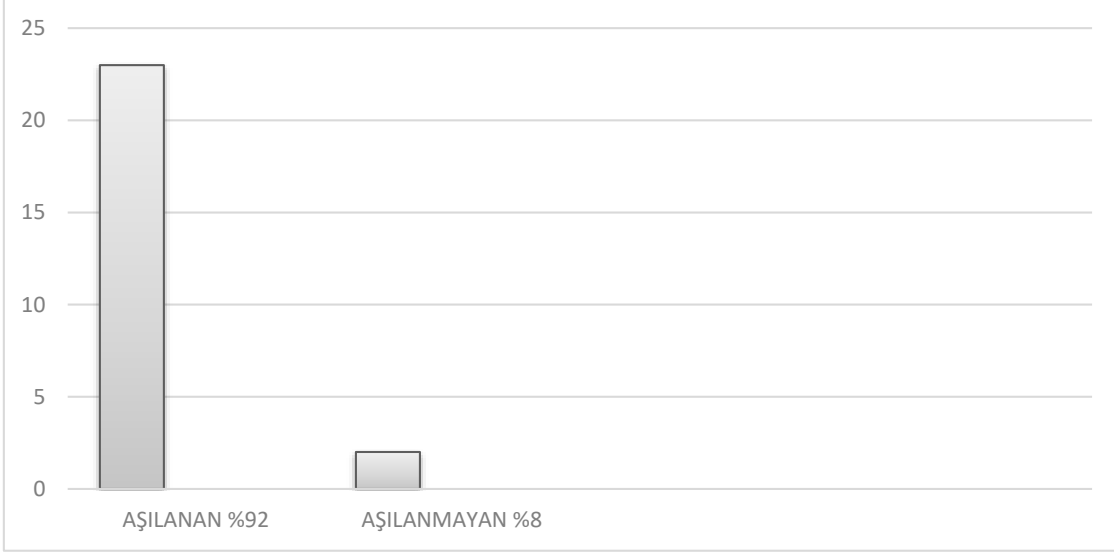
**Şekil 9.** Başvuru tarihine göre mevsim dağılımı

Bakteriyel menenjit olguluğundan şüphelenilen olgularda LP öncesi antibiyotik kullanımı aşağıdaki şekilde gösterilmiştir. Olguların %64'ünde (n: 16) lomber ponksiyon öncesi antibiyotik kullanım öyküsü mevcut.



**Şekil 10.** LP öncesi antibiyotik kullanımı

Bakteriyel menenjit olguluğundan şüphelenilen olgularda aşılama öyküsü sorgulandığında iki olgunun aşılanmadığını tespit ettik.



**Şekil 11.** Aşılana ve aşılamaayan olgu sayısı.

Değerlendirilmeye alınan olguların başvuru şikâyetleri ile anlamlı fizik muayene bulguları ve yüzdeleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Başvurudaki yakınmalar ve fizik muayene bulgu oranları.

	OLGU SAYISI	%
<b>ATEŞ</b>	23	92
<b>KUSMA</b>	12	48
<b>BİLİNÇ DURUMUNDA DEĞİŞİKLİK</b>	7	28
<b>KONVÜLZİYON</b>	11	44
<b>ENSE SERTLİĞİ</b>	11	44
<b>KERNİG, BRUDZENSKİ İŞARETİ</b>	1	4
<b>DÖKÜNTÜ</b>	0	0

Değerlendirilmeye alınan olguların yaş, beyaz kan hücresi sayımı (WBC), C-reaktif protein (CRP), platelet, MPV, simultane kan şekeri (SKŞ), BOS glukoz, BOS protein minimum, maksimum ve ortalama değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

**Tablo 11.** Belirlenen parametrelerde minimum ve maksimum değerler.

	N	MİNİMUM	MAXİMUM	ORTALAMA	Std. DEVIASYON
YAŞ (yıl)	25	0.5	17	5.1	5.37
WBC (mm <sup>3</sup> )	25	5000	35800	13828	6898.15
CRP (mg/L)	25	3	322	71.8	81.39
PLATELET (mm <sup>3</sup> )	25	106000	478000	276360	109162.67
MPV (fL)	25	6.6	11.2	8.4	1.06
SKŞ (mg/dL)	25	66	141	103	19.64
BOS GLUKOZ (mg/dL)	25	15	116	64.32	21.55
BOS PROTEİN (mg/dL)	25	11	174	42.52	46.16

**Tablo 12.** BOS bulgularına göre olgu sayısı

	OLGU SAYISI	%
<b>GÖRÜNÜM (pürülan)</b>	<b>3</b>	<b>12</b>
<b>BOS GLUKOZ/SKŞ (&lt;2/3)</b>	<b>14</b>	<b>56</b>
<b>BOS PROTEİNİ ( 50 mg/dL)</b>	<b>6</b>	<b>24</b>
<b>DİREKT BAKI (hücre var x 10)</b>	<b>6</b>	<b>24</b>
>10 PNL	3	12
1 PNL	2	8
10 lenfosit	1	4
<b>GR. BOYAMA</b>	<b>7</b>	<b>28</b>
Gr (+) kok	2	8
1-2 PNL görüldü	5	20
<b>BOS KÜLTÜR</b>	<b>3</b>	<b>12</b>
<i>E. faecalis</i>	1	4
<i>S. epidermidis</i>	1	4
<i>S. mitis</i>	1	4
<b>BOS PZR</b>	<b>4</b>	<b>16</b>
Grup B meningokok	1	4
Pnömonokok	3	12
Hib	0	0

Olguların %72' sinde (n: 18) C-reaktif protein pozitif (CRP > 3)sonuçlandı. BOS PCR pozitif sonuçlanan dört olgunun üçünde CRP değeri pozitif gelmiştir. Fakat BOS PCR pozitif sonuçlanan olguların hiçbirinin BOS kültüründe üreme olmamıştır. Fakat, BOS PCR pozitif sonuçlanan olgulardan sadece bir olgunun BOS' u pürülan görülmüş ve BOS kültürü pozitif olup BOS PCR negatif sonuçlanan iki olgunun BOS bulanık görülmüştür. BOS PCR pozitif sonuçlanan olguların sadece bir tanesinde BOS direkt bakıda >10 PNL görülmüştür. Gram boyamada ise BOS PZR pozitif sonuçlanan dört olgudan bir tanesinde her alanda 1-2 PMNL ve şüpheli gram (+) koklar görüldü, diğer olguda her alanda 1-2 PMNL görüldü. Diğer iki olgunun gram boyamasında hücre görülmedi. Olguların 14' ünde BOS glukoz/SKŞ oranı <2/3 olarak tespit edildi. Ancak,

BOS PCR pozitif sonuçlanan olguların üçünde BOS glukoz ile lomber ponksiyon yapılmadan önce bakılan kan şekeri oranı 2/3' ten az sonuçlanmıştır. Altı olguda BOS protein değeri 50 mg/dL' nin üzerinde sonuçlanmıştır. Ayrıca BOS PCR pozitif sonuçlanan dört olgunun birinde BOS protein değeri 50 mg/dL' nin üzerinde sonuçlanmıştır. BOS PCR negatif sonuçlanan ve BOS kültüründe üreme tespit edilen olguların ikisinin BOS protein değeri 50 mg/dL' den yüksek sonuçlanmıştır. BOS PCR pozitif sonuçlanan dört olgunun sadece birinde yaşa göre WBC değerleri normalden yüksek sonuçlanmıştır. Olguların MPV değerleri incelendiğinde sadece bir olgunun MPV değeri normalden yüksek tespit edilmiş ve bu olgunun akut faz reaktanları yüksek sonuçlanmış, direkt bakıda hücre görülmemiş, gram boyamada her alanda 1-2 PMNL görülmüş, BOS glukoz/SKŞ >2/3 sonuçlanmış, BOS proteini 55 mg/dL tespit edilmiş, BOS kültürde üreme olmamış, BOS PCR' de pozitif sonuçlanmamıştır. Dört olgunun BOS PCR pozitif sonuçlanmıştır. Her olgunun sonuçları ve diğer parameterlerini incelemek gerekirse. Bir olguda grup B meningokok, diğer üç olguda pnömokok pozitif sonuçlandı. Hib tespit edilmedi.

Grup B meningokok pozitif sonuçlanan olgu beş yaşında, erkek, yaz mevsiminde başvurmuş, ateş, kusma, konvülziyon, bilinç durumunda bozulma şikâyetleri olmamış, antibiyotik kullanım öyküsü mevcut, aşıları tam yapılmış, meningeal irritasyon bulguları görülmemiştir. CRP yüksek, direkt bakıda hücre görülmemiş, gram boyamada şüpheli gram pozitif koklar görülmüş, BOS protein 12 mg/dL, BOS glukoz/SKŞ= 0.66, BOS görünüm berrak, BOS kültürde üreme olmamıştır. Aslında bu olgu guillain barre sendromu öntanısıyla albüminositolojik disosiasyon için lomber ponksiyon yapıldı. Olgunun akut faz reaktanı yüksek (CRP: 65 mg/dL) olması nedeniyle laboratuvar olarak bakteriyel menenjit açısından değerlendirilmeye alındı gram boyamada 1-2 PMNL ve şüpheli gram pozitif kok görülmesi üzerine BOS PCR çalışmasına alındı. Olgu guillain barre sendromu ve menenjit olarak tedavi edildi. Tedaviye yanıt alınamaması üzerine ileri bir merkeze sevki yapılmıştır.

Pnömokok pozitif sonuçlanan birinci olgu 11 yaşında, kız, kış mevsiminde başvurmuş, yalnız ateş şikâyeti olmuş, kusma, bilinç durumunda bozulma ve konvülziyon şikâyeti olmamış. Antibiyotik kullanım öyküsü mevcut, aşıları yapılmamış. Fizik muayene bulgusu olarak ense sertliği tespit ettik. CRP değeri yüksek, BOS direk

bakı ve BOS gram boyamada hücre görülmemiş, BOS glukoz/SKŞ= 0.59, BOS protein 29 mg/dL, BOS görünüm berrak sonuçlanmış ve BOS kültürde üreme olmamıştır. Tedavi olarak semptomatik tedavi, antibiyotik olarak vancomisin ve seftriakson ile tedavi edilmiş. Antienflamatuar olarak steroid verilmiştir.

Pnömonokok pozitif sonuçlanan ikinci olgu 6 aylık, erkek, kış mevsiminde başvurmuş, yalnız ateş şikâyeti ile başvurmuş, kusma, bilinç durumunda bozulma, konvülziyon şikâyetleri olmamış. Antibiyotik kullanım öyküsü mevcut, aşıları tam yapılmış olduğunu tespit ettik. Fizik muayene bulgusu olarak ense sertliği tespit ettik. CRP değeri (322 mg/dL) yüksek, BOS direkt bakıda >10 PNL, BOS gram boyamada her alanda 1-2 PMNL görülmüş, BOS glukoz/SKŞ= 0.13, BOS protein 173 mg/dL, BOS görünüm pürülan görülmüş, BOS kültürde üreme olmamıştır. Tedavi olarak semptomatik tedavi, antibiyotik olarak vancomisin ve seftriakson ile tedavi edilmiş. Antienflamatuar olarak steroid verilmiştir.

Pnömonokok pozitif sonuçlanan üçüncü olgu iki yaşında, erkek, ilkbahar mevsiminde, ateş, bilinç durumunda bozulma ve konvülziyon şikâyeti ile başvurmuş, antibiyotik kullanım öyküsü olmamış, aşıları tam yapılmış. Fizik muayene bulgusu olarak ense sertliği tespit ettik. Bu olgunun akut faz reaktanları normal sonuçlanmış. BOS bulguları olarak direkt bakıda ve gram boyamada hücre görülmemiş, BOS glukoz/SKŞ= 0.84, BOS proteini 47 mg/dL sonuçlanmış, BOS görünüm berrak görülmüş, BOS kültürde üreme olmamıştır. Tedavi olarak semptomatik tedavi, antibiyotik olarak vancomisin ve seftriakson ile tedavi edilmiş.

Bu olguların dışında BOS PCR negatif sonuçlanan, fakat klinik ve laboratuvar bulgular ile menenjit kabul ettiğimiz, menenjit olarak tedavi ettiğimiz olgularıda incelemeye aldığımızda. Toplamda 11 olgu klinik ve laboratuvar olarak menenjit kabul edilmiştir. Geri kalan sekiz olgu içerisinde üç olguda BOS kültürde (*E. Faecalis*, *S. mitis*, *S. epidermidis*) üreme olmuştur.

Menenjit kabul ettiğimiz ilk olgumuz 12 yaşında, erkek, antibiyotik kullanımı ve aşılama öyküsü mevcut, klinik olarak ateş, kusma, bilinç bozukluğu mevcut. Bakılan akut faz reaktanları yüksek, BOS görünüm bulanık, BOS direkt bakıda >10 PNL, BOS gram boyamada her alanda 1-2 PMNL tespit ettik. BOS proteini 174 mg/dL, BOS glukoz/SKŞ= 0.20 olarak tespit ettik. BOS kültürde *E. faecalis* üredi, kültür sonucuna

göre linezolid, imipenem ve colistin ile tedavi edilmiştir. Antienflamatuar olarak steroid verilmiştir.

Menenjit kabul ettiğimiz ikinci olgumuz 14 yaşında erkek, ilkbahar mevsiminde başvurmuş. Aşılama öyküsü ve lomber ponksiyon öncesi antibiyotik kullanımı öyküsü mevcut. Ateş, kusma, bilinç durumunda bozulma şikâyetleri ile başvurdu. Meningeal irritasyon bulguları tespit etmedik. Bakılan akut faz reaktanları normal sınırlara sonuçlandı. BOS görünüm berrak, BOS direk bakıda 10 lenfosit görüldü, gram boyamada hücre görülmedi. BOS protein 74 mg/dL sonuçlandı, BOS glukoz/SKŞ= 0.46 olarak tespit ettik. BOS kültürde üreme olmamıştır. Olgu seftriakson, vankomisim ve asiklovir ile tedavi edildi. Antienflamatuar olarak steroid verilmiştir.

Menenjit kabul ettiğimiz üçüncü olgu 14 yaşında, erkek, kış mevsiminde başvurmuş. Aşılama öyküsü ve lomber ponksiyon öncesi antibiyotik kullanımı öyküsü mevcut. Başvuru şikâyeti olarak yalnız ateş şikâyeti mevcuttu. Fizik muayene bulgusu olarak ense sertliği tespit ettik. Bakılan akut faz reaktanları yüksek olarak sonuçlandı. BOS görünüm berrak görüldü. BOS direkt bakıda hücre görülmedi ancak, BOS gram boyamada hücre her alanda 1-2 PMNL görüldü. BOS protein 55 mg/dL sonuçlandı, BOS glukoz/SKŞ= 0.67 tespit ettik. BOS kültürde üreme olmadı. Klinik ve laboratuvar bulgular neticesinde olgu menenjit kabul edilerek vankomisin ve sefotaksim ile tedavi edildi. Antienflatuar olarak steroid verilmiştir.

Menenjit kabul ettiğimiz dördüncü olgu 10 aylık, kız, ilkbahar mevsiminde başvurmuş, lomber ponksiyon öncesi antibiyotik kullanım öyküsü yok, aşılama öyküsü mevcut. Ateş, bilinç bozukluğu, konvüziyon şikâyetleri ile başvurdu. Fizik muayenede bombe fontanel tespit edildi. Akut faz reaktanı olarak CRP yüksek sonuçlandı. BOS görünüm berrak, BOS direkt bakı ve gram boyamada hücre görülmedi. BOS proteini 118 mg/dL sonuçlandı, BOS glukoz/SKŞ= 0.57 tespit edildi. BOS kültürde üreme olmamıştır. Klinik ve laboratuvar bulgular neticesinde olgu menenjit kabul edilerek antibiyotik olarak seftriakson ve asiklovir ile tedavi edilmiştir.

Menenjit olarak tedavi ettiğimiz beşinci olgu bir yaşında, kız, sonbahar mevsiminde başvurmuş, lomber ponksiyon öncesi antibiyotik kullanımı ve aşılama öyküsü mevcut. Ateş, kusma ve konvülziyon şikâyetleri ile başvurdu. Fizik muayenede

meningeal irritasyon bulguları tespit edilmedi. Akut faz reaktanları yüksek sonuçlandı.  
BOS görünüm berrak, BOS



**Tablo 13.** Menenjit kabul edilen olguların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Yaş	Başvurduğu Mevsim	Şikâyet	Aşılama Öyküsü	Antibiyotik Kullanımı	Menenjit İrritasyon Bulgusu	Akut Faz Reaktanları	BOS Direkt Bakı	BOS Gram Boyama	BOS Protein (mg/dL)	BOS Glukoz /SKŞ-BOS glukoz	BOS Kültür	BOS PCR
<b>1.olgu</b>	5	Yaz	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	Gr + kok	12	0.66-71	(-)	Grup B meningokok
<b>2.olgu</b>	11	Kış	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	29	0.59-68	(-)	pnömokok
<b>3.olgu</b>	6/12	Kış	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	>10 PNL	1-2 PMNL	173	0.13-15	(-)	pnömokok
<b>4.olgu</b>	2	İlkbahar	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	47	0.84-116	(-)	pnömokok
<b>5.olgu</b>	12	Kış	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	>10 PNL	1-2 PMNL	174	0.20-25	(+)*	(-)
<b>6.olgu</b>	14	İlkbahar	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	10 lenf.	(-)	74	0.46-44	(-)	(-)
<b>7.olgu</b>	14	Kış	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	1-2 PMNL	55	0.67-69	(-)	(-)
<b>8.olgu</b>	10/12	İlkbahar	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	118	0.57-42	(-)	(-)
<b>9.olgu</b>	1	Sonbahar	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	1 PNL	(-)	16	0.98-70	(-)	(-)
<b>10.olgu</b>	9/12	İlkbahar	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	>10 PNL	Gr+ kok	58	0.50-59	(+)**	(-)
<b>11.olgu</b>	17	Yaz	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	26	0.57-56	(+)***	(-)

- Olguların
- % 54' ü 5 yaş altında
- % 72' si kış ve ilkbahar aylarında başvurdu
- % 92' sinde menenjite yönelik şikayetleri mevcut
- % 82' si aşılanmış
- % 72' inde antibiyotik kullanımı öyküsü mevcut
- % 63' ünde meningeal irritasyon bulgusu mevcut
- % 92' sinde akut faz reaktanları mevcut
- % 45' inde BOS direk bakıda hücre mevcut
- % 45' inde BOS gram boyamada hücre mevcut
- % 63' ünde BOS protein yüksek (50 mg/dL)
- % 63' ünde BOS glukoz/SKŞ <2/3
- % 27' sinde BOS kültür pozitif
- % 36' sında BOS PCR pozitif

\**E. faecalis*

\*\**S. mitis*

\*\*\**S. epidermidis*

-Şikâyet (+)= ateş, kusma, konvülsiyon, bilinç bulanıklığı şikâyetlerinden en az herhangi biri.

-Meningeal irritasyon bulgusu (+)= ense sertliği, bombe fontanel şikâyetlerinden herhangi biri.

-Akut faz reaktanlarının yüksekliği= >3 CRP, yaşa göre WBC değerinin yüksek olması.



**Tablo 14.** Olguların menenjit kabul edilme nedenleri ve aldıkları tedavi

	<b>Menenjit Kabul Edilme Nedenleri</b>	<b>Aldıkları Tedavi</b>
<b>1.olgu</b>	Gr boyamada Gr + kok, BOS glukoz/SKŞ, BOS PCR	Vancomisin+ Seftriakson
<b>2.olgu</b>	Klinik, BOS glukoz/SKŞ, BOS PCR +	Vancomisin+ Seftriakson
<b>3.olgu</b>	Klinik, direkt bakı, Gr boyama, BOS glukoz/SKŞ, BOS protein, BOS PCR	Vancomisin+ Seftriakson
<b>4.olgu</b>	Klinik, BOS glukoz/SKŞ, BOS protein, BOS PCR	Vancomisin+ Seftriakson
<b>5.olgu</b>	Klinik, direkt bakı, Gr boyama, BOS glukoz/SKŞ, BOS protein, BOS kültür	Vancomisin+ Sefotaksim
<b>6.olgu</b>	Klinik, direkt bakı, BOS glukoz/SKŞ, BOS protein	Vancomisin+ Seftriakson+ Asiklovir
<b>7.olgu</b>	Klinik, Gr boyama, BOS protein	Vancomisin+ Seftriakson
<b>8.olgu</b>	Klinik, BOS glukoz/SKŞ, BOS protein	Vancomisin+ Seftriakson
<b>9.olgu</b>	Klinik, direkt bakı	Vancomisin+ Seftriakson
<b>10.olgu</b>	Klinik, direkt bakı, Gr boyama, BOS glukoz/SKŞ, BOS protein, BOS kültür	Vancomisin+ İmipenem
<b>11.olgu</b>	Klinik, BOS glukoz/SKŞ, BOS kültür	Kültür sonucuna göre

direkt bakıda 1 PNL görüldü, BOS gram boyamada hücre görülmemiştir. BOS protein 16 mg/dL sonuçlandı, BOS glukoz/SKŞ= 0.98 tespit edilmiştir. BOS kültürde ise üreme olmamıştır. Klinik ve laboratuvar bulgular neticesinde olgu menenjit kabul edilerek antibiyotik olarak seftriakson ile tedavi edilmiştir.

Menenjit olarak tedavi ettiğimiz altıncı olgu 9 aylık, erkek, ilkbahar mevsiminde başvurdu, lomber ponksiyon öncesi antibiyotik kullanma ve aşılama öyküsü mevcut. Başvuru şikâyeti olarak ateş şikâyeti vardı. Fizik muayene bulgusu olarak ense sertliği tespit edildi. Bakılan akut faz reaktanları yüksek sonuçlandı. BOS görünüm pürülan görüldü, BOS direkt bakıda >10 PNL, gram boyamada nadir PNML ve gram pozitif kok görülmüştür. BOS protein 58 mg/dL sonuçlanmış, BOS

glukoz/SKS= 0.50 tespit edilmiştir. BOS kültürde *S. mitis* üremiş ve kültür sonuçlanana kadar vancomisin ve sefotaksim tedavisi verildi, kültür sonucunda üretilen etkenin vancomisin ve sefotaksime duyarlı olması nedeniyle aynı antibiyotikler ile tedaviye devam edilmiştir.

Menenjit olarak tedavi ettiğimiz yedinci olgu 17 yaşında kız, yaz mevsiminde başvurmuş, lomber ponksiyon öncesi antibiyotik kullanım ve aşılama öyküsü yok. Başvuru şikâyeti olarak ateş, bilinç bozukluğu, konvülsiyon şikâyetleri mevcuttu. Fizik muayenede ense sertliği tespit edildi. Akut faz reaktanı olarak CRP yüksek sonuçlanmıştır. BOS berrak olarak görüldü. BOS direkt bakıda ve gram boyamada hücre görülmedi. BOS protein 26 mg/dL sonuçlanmış, BOS glukoz/SKS 0.57 tespit edilmiştir. BOS kültürde *S. epidermidis* üremiş ve ve kültür sonuçlanana kadar ampirik antibiyotik tedavisi verildi, kültür sonucuna göre antibiyotik tedavisi verilmiştir.

25 olgunun %28' inde (n:7) bilinç bozukluğu görüldü. Bu olguların %16' sı (n: 4) Van ili sınırları içerisinde, %12' si (n: 3) Van ili sınırları dışından başvurdu. Öte yandan Van ili sınırları içerisinde başvuran olguların %19' u (n: 4) bilinç bozukluğu, Van ili sınırları dışında başvuran olguların %75' i (n: 3) bilinç bozukluğu görüldü. İstatiksel olarak anlamlı değerlendirilmedi (p= 0.22) ve olguların geldiği yere göre konvülsiyon istatiksel olarak anlamlı değerlendirilmedi (p= 0.44). Ateş ve BOS PCR arasında yapılan istatiksel çalışmada anlamlı sonuç elde edilmiştir (p= 0.02).

Fizik muayene bulgusu olarak kernig ve brudzenski 25 olgu içerisinde bir olguda tespit edilmesi istatiksel olarak anlamlı olmayacağı nedeniyle değerlendirmeye alınmadı. Benzer şekilde hiçbir olguda döküntü görülmemesi nedeniyle istatiksel olarak anlamlı olmayacağı nedeniyle değerlendirilmeye alınmamıştır.

Klinik ve laboratuvar olarak bakteriyel menenjit kabul edilen olguların istatiksel çalışmada. Direkt bakı ve görünüm arasında yapılan istatiksel çalışmada anlamlı kabul edildi (p=0.03). Direkt bakı ve gram boyama arasında yapılan istatiksel çalışma anlamlı kabul edilmedi (p=0.13). Direkt bakı ile BOS kültür arasında yapılan istatiksel çalışma anlamlı kabul edildi (p=0.03). Fakat direkt bakı ve BOS PCR arasında yapılan istatiksel çalışmada anlamlı kabul edilmedi (p=0.55).

Gram boyama ile görünüm arasında yapılan istatiksel çalışmada anlamlı kabul edilmedi (p=0.08). Gram boyama ile BOS PCR arasında yapılan istatiksel çalışmada

anlamli kabul edilmedi ( $p=0.81$ ). Gram boyama ile direkt bakı arasında yapılan istatistiksel çalışmada anlamli kabul edilmedi ( $p=0.13$ ). Gram boyama ile BOS kültür arasında yapılan istatistiksel çalışmada anlamli kabul edilmedi ( $p=0.87$ ). BOS kültür ile BOS PCR istatistiksel olarak anlamli kabul edilmedi ( $p=0.23$ ).

Görünüm ile BOS PCR istatistiksel olarak anlamli kabul edilmedi ( $p=0.65$ ). Görünüm ile BOS kültür istatistiksel olarak anlamli kabul edilmedi ( $p=0.19$ ).

**Tablo 15.** BOS bulguarında istatistiksel analiz

Gram boyama - görünüm	P= 0.08
Gram boyama – BOS PCR	P= 0.81
Gram boyama – direkt bakı	P= 0.13
Gram boyama – BOS kültür	P= 0.87
BOS kültür – BOS PCR	P= 0.23
Görünüm – BOS PCR	P= 0.65
Görünüm – BOS kültür	P=0.19

BOS PCR pozitif ile BOS kültürü pozitif olgular incelendiğinde, PCR pozitif dört olgu tespit edildi, BOS kültürü pozitif üç olgu (*E. Faecalis*, *S. mitis*, *S. epidermidis*) tespit edildi. Fakat bu bakteriler BOS PCR’ de tespit etmek istediğimiz bakteriler değildi. Bu olgular arasında üç olguda ateş ve ense sertliğı mevcut, üç olguda CRP pozitif, üç olguda lomber ponksiyon öncesi antibiyotik kullanımı mevcut ve üç olguda aşılama öyküsü mevcut, bir olguda BOS gram boyama ve BOS direkt bakı menenjit lehine anlamli görülmüştür.

BOS PCR negatif ve BOS kültür pozitif olgular incelendiğinde, BOS PCR negatif 21 olgu, BOS kültür pozitif üç olgu tespit edilmiştir. Bu olgular arasında CRP üç olguda pozitif sonuçlanmıştır. Bir olguda BOS gram boyama menenjit lehine anlamli sonuçlanmıştır. İki olguda BOS direkt bakı, ateş, ense sertliğı, lomber ponksiyon öncesi antibiyotik kullanımı ve aşılama öyküsü mevcuttu.

BOS PCR negatif ve BOS kültür negatif olgular incelendiğinde, BOS PCR negatif 21 olgu, BOS kültür negatif 22 olgu tespit edilmiştir. Bu olgular arasında 12 olguda CRP pozitif değerlendirilmiştir. Bu olguların hiçbirinde BOS gram boyamada hücre görülmemiştir. Yalnız bir olgunun BOS direkt bakısında viral menenjit lehine lenfosit görülmüştür. Altı olguda ateş ve ense sertliğı tespit edilmiştir. Dokuz olguda

lomber ponksiyon 6ncesi antibiyotik kullanım 6yk6s6 mevcut ve 10 olguda aşılama 6yk6s6 mevcut olduğu tespit edilmiştir.



## 6. TARTIŞMA

Menenjit, beyni çevreleyen meningeal zarların ve spinal kordun enflamasyonudur. Bakteri, virüs ve mantarlar gibi pek çok mikroorganizma menenjite yol açabilir. Bakteriyel menenjit meninkslerin bakteriyel bir enfeksiyon kaynaklı inflamasyonudur. Leptomeninkslerin ve hemen altında yer alan subaraknoid boşlukta bulunan BOS' un enflamasyonu olarak tanımlanan menenjit, sağlık hizmetlerine ulaşılabilirliğin artması, aşılama, antimikrobiyal ve destek tedavi yöntemlerinde elde edilen gelişmeye rağmen halen ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. İlk defa tanımlandığı yıllardan itibaren hızlı ilerleyen ve yüksek mortalitesi nedeni ile korkulan enfeksiyon olgularının başında yer alan olgular klinik öneminin artarak devam etmesindeki diğer neden de, klasik antimikrobiyal ajanlara dirençli mikroorganizmaların daha sık tespit edilmesidir (34).

Bakteriyel menenjit çocuklardaki potansiyel olarak en ciddi enfeksiyonlardan biridir. Bu enfeksiyon artmış oranda akut komplikasyonlar ve uzun dönem morbidite ile ilişkilidir. Bakteriyel menenjitin insidansı ateşli bebeklerde mental durum değişikliği ve diğer nörolojik disfonksiyonların varlığında ayırıcı tanıya eklenecek kadar önemlidir (170).

Bakteriyel menenjitin 1 ay-12 yaşındaki çocuklarda en sık nedeni ABD' de meningokoktur. Pnömonokok ve Hib' in neden olduğu bakteriyel menenjitler gelişmiş ülkelerde bu patojenlere karşı iki aylıktan itibaren yapılan bağışıklamadan dolayı azdır (170).

Çok farklı etkenler BOS' un enflamasyonuna neden olabilmektedir. Ancak gerek morbiditesi gerekse mortalitesi nedeni ile ilk dikkate gelmesi gereken etkenler bakterilerdir. Bakteriyel menenjit vakalarının büyük kısmından yaşa bağlı olarak değişmekle birlikte *Haemophilus influenzae tip-b*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Neisseria meningitidis* sorumludur.

Antibiyotiklerin keşfinden ve kullanımından önce bakteriyel menenjitler yüksek mortaliteye neden olmaktadır. Bakteriyel menenjitli olguların prognozunda menenjitlerin çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalitenin nedeni olmaya devam etmesine rağmen, antibiyotik tedavisi ile dramatik bir azalma görülmüştür.

Karanika ve arkadaşlarının yaptığı 32 yıllık süre içerisinde 1328 olgunun %57.2 erkek, %42.8 kız tespit etmişlerdi (171). Alemayehu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 240 olgunun %48' i (n: 115) erkek, %52' si (n: 125) kız olarak tespit edilmiştir (172). Ghostaslou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Olguların %59.6' sı erkek, %40.4' ü kız tespit etmişlerdir (173). Taşkesen ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı çalışmada erkek/kız= 2.3 olarak tespit etmişlerdir (174). Kara Uzun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların %53.7' si (n: 29) erkek, %46.3' ü (n: 25) kız tespit edilmiştir (175). Uysal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkek/kız= 3/2 olarak tespit edilmiştir (176). Bizim çalışmamızda, olguların %60' ı erkek (n: 15), %40' ı kız (n: 40) olarak tespit ettik. Sonuç olarak dünyada, ülkemizde ve çalışmamızda bakteriyel menenjit hastalığının görülme sıklığı cinsiyet için bir fark olmadığı görülmüştür.

Pediyatrik acillerden kabul edilen, hızlıca tanı ve tedavisinin yapılması gereken bakteriyel menenjit ülkemizde olduğu gibi, hemen hemen birçok ülkede önemli sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Iroh Tam ve arkadaşlarının 2000 ile 2015 yılları arasında 21 ülkeden 386.000 katılımcının oluşturduğu, 38 çalışmada, 350.613 kişi/yıl invazif pnömokok hastalığı nedeniyle alınan değerlendirmede 100.000 nüfusta yılda 62.6 olgu (toplam 16 yılın ortalaması) pnömokok menenjiti tespit ettiler (177). Kaburi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bakteriyel menenjit insidansı 100.000 nüfusta 9 olgu tespit edilmiştir (178). Archer ve arkadaşları 1999 ile 2015 yılları arasında yaptıkları invazif meningokok B olgularının epidemiyolojisi adlı çalışmada 2015 yılında 100.000 nüfusta 0.47 olgu tanı almıştır (179). Sadeq ve arkadaşlarının 2010-2014 yıllarında, 194 menenjit olgusundan yaptıkları çalışmada, olguların %29' unda (*S. pneumoniae* %40.4, *N. meningitidis* %17.6, *H. influenzae spp.* %12.2) bakteriyel menenjit tespit etmişlerdir (180). Ceyhan ve arkadaşları tarafından Türkiye' de çok merkezli çalışmada 408 olgu şüpheli akut menenjit nedeniye değerlendirilmeye alınmış, bu olguların 243' ü (%59) bakteriyel menenjit tespit edilmiştir. Bu bakteriyel menenjit içerisinde, *N. meningitidis* %56.5, *S. pneumoniae* %22.5 ve Hib %20.5 oranları tespit edilmiştir (181). Ceyhan ve arkadaşları tarafından Türkiye' de 2005 ile 2012 yılları arasında yapılan Hacettepe Üniversitesi koordinatörlüğünde çok merkezli prospektif sörveyans çalışmasında, şüpheli akut menenjit nedeniyle 1452 olgu değerlendirilmeye alınmış, bu olguların içerisinde 645 olgu (%44.4) bakteriyel menenjit olarak kabul edilmiştir. Bu sonuç Türkiye' de yıllık 100.000' de 3 vaka bakteriyel menenjite tekabül etmektedir (182). Ceyhan ve

arkadaşları tarafından Türkiye’de 2013 ile 2014 yılları arasında yapılan Hacettepe Üniversitesi koordinatörlüğünde çok merkezli çalışmada, şüpheli akut menenjit nedeniyle 665 çocuk hastaneye kaldırılmış. Bu çocukların 94’ ü bakteriyel menenjit tanısı almıştı. Yapılan çalışmada 2013 yılında 100.000’ de 0.3 vaka, 2014 yılında 100.000’de 0.9 vaka bakteriyel menenjit tespit edilmiştir. BOS PCR ile %90.4’ ü *N. meningitidis*, %9.6’ sı *S. pneumoniae* ve olguların hiçbirinde Hib tespit edilmemiştir (182). Bizim çalışmamızda şüpheli menenjit 25 olgu içerisinde BOS PCR’ ye göre dört olgu bakteriyel menenjit olarak kabul edilmiştir. Daha önce belirttiğimiz gibi klinik ve laboratuvar olarak bakteriyel menenjit tanısı verdiğimiz 11 olgu üzerinden değerlendirme yapmamız daha doğru olacaktır. Bölgemizin çocuk nüfusu 1.000.000 kabul edilirse (TÜİK-2014), bölgemizde bakteriyel menenjit 100.000’ de 1.22 olgu olarak sonuçlanmakla birlikte bu oran dünya ile ve ülkemiz ile neredeyse aynı orana sahiptir. Ancak bölgemizde menenjit olgularının tanısını koyan ve tedavi eden tek merkez olmadığımızdan bu oranın bizleri yanıltacağını ve oranın daha yüksek olabileceğini düşündük. Bu nedenle Şubat- 2016 ile Ekim 2017 tarihleri arasında olgunemize 0-18 yaş arasında başvuran olgular temel aldığımızda. Bu tarihlerde başvuran olgu sayısı 155237 olgu bu süre içerisinde bakteriyel menenjit tanısı alan olgu 11 olduğundan 100.000 başvurudan 7 olgu bakteriyel menenjit tanısı almaktadır. Fakat LP yapılmama ailenin onam vermediği, LP yapılmadan menenjit tedavisi verilmek zorunda olan olgularda dikkate alınacak kadar fazladır.

Dünyada yüksek bir mortalite ve morbidite ile birlikte görülen hayatı tehdit eden bir enfeksiyon hastalığı olan menenjit, her yaş grubunda aynı oranda ve sıklığı göre aynı etkenler ile görülmemektedir. Amin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 196 olgu menenjit olarak değerlendirilmiş. Bu olguların yaş ortalaması  $23 \pm 0.56$  ay idi (183). Riveo-Calle ve arkadaşlarının 2008 ile 2013 yılları arasında yaptıkları invaziv meningokok hastalığı çalışmasında ülke genelinde 458 olgu tespit edilmiş ve bu olguların %53’ ü 2 yaşından küçük çocuklarda (medyan yaş 1.7) tespit edilmiştir (184). Nuoh RD ve arkadaşlarının 2009 ile 2013 yılları arasında yaptığı menenjit sürveyans çalışmasında beş yaşın altındaki çocuklarda %19 oranında bakteriyel menenjit tespit edilmiştir (185). Morant ve arkadaşlarının 1995 ile 1996 yılları arasında yaptığı menenjit epidemiyolojisi çalışmasında, yıllık menenjit insidansı, 7.6 vaka/100.000 <15 yaş, 20.5/100.000 <5 yaş ve 56.2/100.000 <1 yaş idi olguların %84.3’ ü beş yaşın

altında tespit edilmiştir (186). Türkiye’ de Ceyhan ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli menenjit sürveyans çalışmasında, 2005-2006 yıllarında olguların %27’ si ilk yaşta, %44’ ü ilk beş yaşında olduğu; 2007-2008 yıllarında olguların %34’ ü ilk yaşta, %68’ i ilk beş yaşında olduğu (187); 2009 ve 2010 yıllarında olguların %23’ ü bir yaşta, %64’ ü beş yaş altında olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada 2011 yılında olguların %6’ sı bir yaşında önce, %58’ i beş yaşından önce tespit edilmiştir (182). Bizim çalışmamızda ilk yaş %16 oranla, ilk beş yaş %60 oranla bakteriyel menenjit tespit ettik. Dolayısıyla çalışmamızda yaşa göre menenjit sıklığı dünyada ve ülkemizde benzer sıklıkla görülmektedir.

Dünya çapında ülkelerin aşı programı sayesinde pediatrik yaş grubunda bakteriyel menenjit sıklığı azalmış, hatta Hib bazı ülkelerde artık tespit edilmemektedir. Archer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meningococcal serogrup B olgularının görülme sıklığı 2001 yılında 100.000 nüfusta 1.52 vakadan 2015 yılında 100.000’ de 0.47 vakaya düşmüştür (179). Papavasileiou ve arkadaşlarının 2000 ile 2008 yılları arasında yaptıkları akut bakteriyel menenjit çalışmasında 2001 yılından bu yana *N. meningitidis serogrup C*’ ye karşı aşılama, menenjit vakalarının görülme sıklığının 10 kat azalmasına ve 2005 yılından bu yana heptavalent konjuge aşısında bulunan *S. pneumoniae* serotiplerine karşı aşılmasına neden oldu 3.4 kat insidans azalmasına ve 1992 yılından bu yana *H. influenzae tip-b*’ ye karşı aşılama neredeyse vakaların olmamasına yol açtı (189). Diallo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2011-2015 yıllarında 20.389 vakayı bildirdi. Beyin omurilik sıvısı örnekleri olan menenjit şüphelenilenlerin dörtte biri (4.503) laboratuvar tarafından bakteriyel menenjit olarak kabul edildi. Meningokok menenjitinin yıllık ortalama düzeltilmiş ulusal insidansı, yılda 100.000 nüfusta 3.8 olgu, 1 yaşın altındaki çocuklarda yılda 100.000 nüfusta 8.4 olgu en yüksek orandaydı. *N. meningitidis W* serogrubu, tüm yaş gruplarında meningococcal menenjitin çoğunluğunu (%64) oluşturmuştur. 2015 yılında sadece altı onaylanmış *N. meningitidis* olgusu bildirildi (190). Nhantumbo ve arkadaşlarının 2013 ile 2015 yılları arasında yaptığı çalışmada 2013 yılında pnömokok menenjit vakalarının oranı %33.6’ dan (369’ unun 124’ ü) 2015 yılında %1.9’ a (3/160) düşmüştür. PCV10 serotip vakalarının göreceli sıklığı 2013’ te %84.2’ den (57’ nin 48’ inde) 2015 yılında %0’ a düşmüştür. 2013 ve 2015 yılları arasında, PCV10 ve PCV13 aşı formülasyonlarının serotip kapsama alanı sırasıyla %66.7 ve %81.2 idi. Sonuç olarak,



PCV10 aşılmasının 5 yaş altındaki pnömokok menenjit çocuklarında hızlı bir düşüşe neden olduğunu göstermektedir (190). Martin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1992 yılında *H.influenzae tip-b* 100.000 nüfusa 72 olgu, 1994 yılında 100.000 nüfusa 39 olguya, 2000 yılında 100.000 nüfusa 0 olguya düşmesi hiç şüphesiz *H. influenzae tip-b* aşılmasının yapılmasına bağlanır. Yine aynı çalışmada, çocukların meningococcal olguluk 1990' lı yıllarda artmış, 1999 yılında zirve noktasına ulaşmış ve 100.000 nüfusa 34.55 olgu tespit edilmiştir. 1999 yılında meningococcal serogrup C aşısı uygulandıktan sonra meningokokal menenjit insidansı azalmış ve 2011 yılında 100.000 için 12.40 olgu tespit edilmiştir. Türkiye' de Ceyhan ve arkadaşlarının yaptığı 2005-2006 yıllarında 243 ( %56.6 *N. meningitidis*, %22.5 *S. pneumoniae*, %21 Hib) bakteriyel menenjit olgusu tespit edilmiş, 2007-2008 yıllarında 267 (%40.4 *N. meningitidis*, %36.8 *S. pneumoniae*, %22.8 Hib) bakteriyel menenjit olgusu tespit edilmiş, 2009-2010 yıllarında 66 (%69.7 *N. meningitidis*, %27.9 *S. pneumoniae*, %2.4 Hib) menenjit olgusu tespit edilmiş, 2011 yılında 43 menenjit olgusu tespit edilmiş. Ayrıca her dört ayrı yılda *N. meningitidis* içerisinde serogrup W-135 en yüksek oranda tespit edilmiş, 2006 yılında serogrup B ikinci sıklıkla, gruplandırılmayan üçüncü sıklıkta tespit edildi. 2007 yılında ise gruplandırılmayan ikinci sıklıkla, serogrup B üçüncü sıklıkla tespit edilmişti. Fakat 2011 yılında serogrup W-135 %60 oranı ve gruplandırılmayan %33.3 oranıyla tespit edilmiş, diğer gruplar neredeyse hiç tespit edilememiştir (182). 2013-2014 yıllarında ise 94 bakteriyel menenjit olgu arasından %90.4 ile *N. meningitidis*, %9.6 ile *S. pneumoniae* tespit edilmiştir. Olguların herhangi birinde Hib tespit edilmemiştir (188). Bizim çalışmamızda, 25 olgu içerisinde bir olgu grup B meningokok, üç olgu pnömokok tespit ettik. Olguların herhangi birinde Hib tespit etmedik. Dünyada ve ülkemizdeki çalışmalar ile bizim çalışmamızın oran olarak uyumlu olmamasının nedenleri arasında olgu sayısının azlığı, bölgesel farklılığın olabileceği ve son yıllarda aile hekimliğinde sağlıklı çocuk izleminde ve aşılama sisteminde yapılan değişikliklerin etkisinin henüz görülmediği düşünülebilir. Ayrıca bölgemizde Hib tespit etmemiş olmamız aşılamanın etkin olduğunun kanıtı olabilir.

Pediyatrik enfeksiyöz acillerden olan bakteriyel menenjit her hekimin acil tanı ve tedavisinin yapması gereken bir hastalıktır. Acil tanı ve tedavi için ise bakteriyel menenjitin klinik başvuru şikâyetlerinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Fayyaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bakteriyel menenjit nedeniyle değerlendirilmeye alınma

olguların %86' sında ateş şikâyeti, %48' inde kusma şikâyeti, %27' sinde ense sertliği, %9.3' ünde kernig ve brudzenski şikâyet ve bulguları mevcuttu (191). Joshi Batajoo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 6 ay ile 5 yaş aralığında ateş ve nöbet şikâyeti ile başvuran 175 olgu menenjit hastalığı açısından değerlendirilmeye alınmış. Bu olguların %17' sine menenjit tanısı konulmuş, %4.5' inde bakteriyel menenjit tanısı konulmuş. Sonuç olarak ateş ve nöbet geçiren çocuklarda menenjit sıklığı yüksek bulunmuş (192). Akpede ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ateşle ilgili konvülsiyonda menenjitin daha sık tanı aldığını tespit etmişlerdir (193). Akpede ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ateşle ilişkili konvülsiyonla başvuran okul önce çocuklarda bakteriyel menenjitin daha sık görüldüğünü tespit etmişlerdir (194). Grobler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada menenjit tanısı konulan çocuklarda en sık başvuru şikâyeti sırasıyla ateş, kusma olmuştur (195). Türkiye'de Kanra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bakteriyel menenjit tanısı alan çocuklarda en sık başvuru şikâyetleri sırasıyla ateş, bilinç düzeyinde değişiklik, kusma; bulgu olarak ense sertliği, konvülsiyon tespit etmişlerdir (196). Abuhandan ve arkadaşlarının 2010- 2011 yıllarında yaptığı çalışmada menenjit tanısı alan çocuklarda başvuru şikâyetleri %91.3' ü ateş, %87' si kusma, %20.7' si havale geçirme, olarak tespit etmiştir. Fizik muayenede ise %60.9 ense sertliği, %50 brudzenski belirtisi, %46.7 kernig belirtisi %16.3' ü bilinç değişikliği tespit etmiştir (197). Işıkay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bakteriyel menenjit kabul edilen olgularının en sık başvuru şikâyeti ateş ve kusma olarak tespit etmişler. Fizik muayene bulgusu olarak en sık ense sertliği tespit etmişler (198). Bizim çalışmamızda 25 olgu arasında klinik ve laboratuvar olarak menenjit tanısı verdiğimiz 11 olgunun arasından %91' inde (n: 10) ateş, %27' sinde (n: 3) kusma, %27' sinde (n: 3) konvülsiyon tespit ettik. Fizik muayene bulgusu olarak en sık %63' ünde (n: 7) ense sertliği tespit ettik. Olguların ateş şikâyetini ve ense sertliği bulgusu olarak dünyada, ülkemizde ve kendi çalışmamızda uyumlu tespit ettik. Fakat diğer şikâyetleri ve fizik muayene bulgularını uyumlu olarak tespit etmedik.

Dünya genelinde menenjit insidansını düşüren yaygın patojenlere karşı aşılarmaya rağmen mortalite yüksek kalmaktadır. Antibiyotiklerin gecikmeli olarak başlatılması mortaliteyi kötüleştirebilir. Görüntüleme veya lomber ponksiyonun kesin tanıyı yavaşlattığı durumlarda tedaviye acilen başlanmalıdır. Ampirik antibiyotikler en olası patojenlere yönlendirilmeli ve hastanın yaşı ve risk faktörlerine göre

ayarlanmalıdır. Antibiyotik başlamadan önce veya antibiyotik başlatıldığında bakteriyel menenjit olguluğu şüphesi olan çocuklara verilmelidir. Commey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada birinci basamak sağlık kuruluşlarında sevk edilecek menenjit olguluğu şüphesi olan çocuklara ilk doz seftriaksonu üst basamaklara sevk etmeden önce vermesi gerektiğini ve vaka ölüm ve sekellerini büyük oranda azaltacağını tespit etmişlerdir (199). Al Khorasani ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışmada *H. influenzae tip-b*'nin ampisilin ve penisilin G'ye dirençli olduğu, *N. meningitidis* duyarlı olduğunu, üç patojenin genetik olarak gentamisine dirençli olduğunu sefotaksime duyarlı olduğunu tespit ettiler (200). Enting ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pnömokoklarda penisiline direncin %0.5 olduğunu ve izolatların seftriaksona duyarlı olduğunu, rifampisin' in meningokok hastalığı olan olguların profilaktik kullanımının geçerli olduğunu tespit ettiler (201). Van de Beek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genel olarak, kortikosteroidler mortalite, ciddi işitme kaybı ve nörolojik sekelleri önemli ölçüde azalttığını tespit ettiler. Toplum tarafından edinilen bakteriyel menenjitli olgularda, ilk antibiyotik dozu ile birlikte kortikosteroid tedavisi uygulanması gerekliliğini önerdiler (202). Brouwer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kortikosteroidler işitme kaybını ve nörolojik sekelleri önemli ölçüde azalttığını, ancak genel mortaliteyi azaltmadığını tespit ettiler (203). James ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut bakteriyel menenjitte antimikrobiyal tedaviye ek olarak deksametazon, ciddi sensorinöral işitme kaybı insidansını belirgin şekilde düşürdüğünü, gastrointestinal kanaması veya diğer yan etkiler açısından anlamlı bir artış görülebildiğini, ancak geç evre menenjit veya septik şok olan olgulara verilmemesi gerektiğini tespit ettiler (204). Ülkemizde ise Kanra ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı çalışmada antibiyotik tedavisi olarak ilk beş yaş için ampisilin ve sefotaksim/seftriakson kombinasyonu, beş yaşında sonra *S. pneumoniae* daha sık olduğundan sefotaksim ve vankomisin kombinasyon tedavisi. Ayrıca menenjit komplikasyonlarının gelişiminde enflamasyon rol oynadığı için antienflamatuvar tedavinin, antimikrobiyal tedavi ile kombine edilmesi gerektiğini tespit etmişlerdir (205). Gözel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut bakteriyel menenjitin ampirik tedavisinde penisilinlerin veya sefotaksim gibi 3. kuşak sefalosporinlerin tek başına etkisiz olabileceği ve tedaviye kültür ve antibiyogram sonuçları elde edilene kadar başlangıçta vankomisin eklenmesinin uygun bir yaklaşım olabileceği tespit etmişlerdir (206). Bizim çalışmamızda menenjit şüpheli olan olgulara

kültür ve antibiyogram sonuçları elde edilene kadar seftriaksona ek olarak vankomisin verdik. Kültür ve antibiyogram sonucuna göre antibiyotik tedavisini düzenledik. 11 olgu içerisinde kültür ve antibiyogram negatif sonuçlanan 8 olguya ampirik antibiyotik tedavisi olarak vancomisin ve sefotaksim verdik. Antibiyotik tedavisi ile birlikte destek tedaviside verildi.

Bakteriyel menenjit hastalığında klinik tanı kadar önemli, diğer çalışmada BOS kültürü ve BOS kültürünün doğruluğu için BOS PCR çalışmasıdır. Ghostaslou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 277 olgunun inceledikleri BOS numunelerinden %3.97' sinde (n: 11) BOS kültürde üreme tespit etmişler. %6.82' inde (n: 19) BOS PCR pozitif tespit etmişler. Yaptıkları bu çalışma sonucunda şüphelenilen menenjit olgularından BOS örneklerinde PCR' ın bakteri DNA' sının saptanması için yararlı ve duyarlı bir yöntem olduğunu tespit etmişlerdir (173). Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 451 olgu incelemiş, %17.71' si (n: 80) BOS kültüre üreme tespit edilmiş, %25.1' inde (n: 113) BOS PCR' de tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda kültür ile karşılaştırıldığında PCR duyarlılık %95, özgüllüğü %90 olarak tespit etmişlerdir. Kültürde ise duyarlılık %81.2, özgüllük %99.7 olarak tespit etmişlerdir. Yapılan bu çalışma ile BOS PCR' ın kültüre göre antibiyotik varlığından daha az etkilendiğini ve dolayısı ile antibiyotik kullanımından sonra BOS PCR' ın tanı koymada bize daha çok yardımcı olacağını tespit etmişlerdir (207). Abdeldaim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BOS PCR' ın yüksek duyarlılık ile antibiyotik kullanımı sonrasında tanı koymada yardımcı olduğunu tespit ettiler (208). Türkiye' de ise Gültepe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada menenjit olgularında uygun ve yeterli antimikrobiyal tedavi için öncelikle etkenin belirlenmesi gerekmektedir, kültürde etkenin izole edilme güçlüğünden dolayı, BOS PCR gibi moleküler yöntemlerle etkenlerin erken saptanmasının mümkün olduğunu tespit ettiler (209). Akkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada menenjit olgularında mortalite ve morbiditeyi azaltmak için erken tanı ve tedavi çok önemli olduğunu, PCR gibi moleküler yöntemlerle etkenlerin erken saptanması olası olduğunu tespit etmişlerdir (210). Bizim çalışmamızda, 25 olgu arasından dört olguda BOS PCR pozitif sonuçlandı ve bu olguların BOS kültüründe üreme olmamıştır. Bu sayede BOS PCR yönteminin BOS kültüre göre menenjit tanısı koymada daha çok yardımcı olacağı kanısı içerisindeyiz. Ayrıca klinik ve laboratuvar

olarak bakteriyel menenjit olguluğı kabul ettiğimiz yedi olguda BOS kültürde ve BOS PCR' de tespit edilememesi başvuru öncesi kullanılan antibiyotiklere bağlanabilir.

Klinik ve laboratuvar olarak menenjit kabul ettiğimiz 11 olguyu irdelediğimizde. Olgular daha çok kiş ve ilkbahar aylarında başvurmuş. %92' sinde şikayetlerinin olması nedeniyle başvuru şikayetleri menenjit hastalığı tanısını koymada bize yardımcı olabilir. Antibiyotik kullanan 8 olgunun içerisinde BOS proteini beş hastanın yüksek olması menenjit hastalığı için anlamlı olabilir. Ense sertliği olan sekiz olgu içerisinden BOS proteini beş olgunun yüksek olması menenjit hastalığı için anlamlı olabilir. Ense sertliği olan sekiz olgu içerisinden BOS glukoz/SKş oranının  $<2/3$  beş olguda düşük olması menenjit için anlamlı olabilir. Dahada önemlisi hem BOS proteini yüksekliliği, hem BOS glukoz/SKş  $<2/3$  olan üç olguda menenjit olguları için daha anlamlı olabilir.

## 7. SONUÇLAR

Türkiye’ de Hib menenjit hastalığının belirgin azaldığı tespit edilmiştir ve bu belirgin azalma 2006 yılından bu yana tüm Türkiye’ de uygulanan aşılama programları ile izah edilebilir.

Türkiye’ de 2005 yılından bu yana *N. meningitidis* en sık bakteriyel menenjit etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bakteriyel menenjitlerin cinsiyetler arasında farklılıkların olmadığı görülmüştür.

Bakteriyel menenjitlerin görülme sıklığı ilkbahar ve yaz aylarında olduğu görülmüştür.

Bakteriyel menenjitlerden en sık etkilenen yaş grubu 1- 4 yaş grubudur.

Türkiye’ de verilerimiz ışığında özellikle de küçük yaş gruplarında bir konjuge kuadrivalan meningokok aşısına ve bir meningokok B aşısına ihtiyaç duyulmaktadır.

Türkiye hem bakteriyel menenjit etkenlerinin dağılımının hem de oldukça dinamik olan meningokok serogruplarının dağılımının takip edilebilmesi ve uygun aşı politikalarının sağlanabilmesi ve sürdürülebilmesi için ulusal aktif sürveyansa ihtiyaç duymaktadır.

Son olarak bakteriyel menenjit tanısının konulması ve tedavisinin sağlanmasında, anemnez, fizik muayene, laboratuvarın ayrı ayrı değerlendirilmesiyle daha iyi olacağı kanısına vardık.

## 8. KAYNAKLAR

- 1) Ceyhan M, Yıldırım I, Balmer P et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis* July 2008;14(7):1089-96.
- 2) Muller ML, Steele RW. Pediatric Bacterial Meningitis Clinical Presentation. <http://emedicine.medscape.com/article/961497-overview>.
- 3) Sakata H, Sato Y, Nonoyama M et al. Results of a multicenter survey of diagnosis and treatment for bacterial meningitis in Japan. *J Infect Chemother* 2010;16:396-406.
- 4) Özdemir H, Tapısız A, Çiftçi E, İnce E, Doğru Ü. Çocuklarda Akut Bakteriyel Menenjit. *Çocuk Enf Derg* 2010;4:9-14.
- 5) Dubos F, Korczowski B, Aygün D et al. Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules. *Arch Dis Child* 2010;95:963-7
- 6) Saez-Llorens X, McCracken GH. Meningitis. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz S, eds. *Krugman Infection Diseases of Children*, 11th ed. Philadelphia: Mosby Co, 2004: 373-90.
- 7) Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? *JAMA* July 1999;282:175–81.
- 8) Walker AE. Infectious and inflammatory involvement of the CNS. In: Walker AE, Laws ER, Udvarhelyi GB eds. *The Genesis of Neuroscience* by A. Earl Walker. 1998; 219–21.
- 9) Kernig VM. Ein Krankheits symptom der acuten Meningitis. *St Petersburg Med Wochenschr* 1882;7:398.
- 10) Brudzinski J. Un signe nouveau sur les membres inférieurs dans les méningites chez les enfants (signe de la nuque). *Arch Med Enf* 1999;12:745–52.
- 11) Greenwood B. 100 years of epidemic meningitis in West Africa-has anything changed? *Tropical Medicine & International health*. June 2006;11:773–80.

- 12) Vieusseux G. Memoire sur la maladie qui regn a Geneve au printemps de 1805. *Journal de Médecine, de Chirurgie et de Pharmacologie* (Bruxelles) 1806;11:50–53.
- 13) Wynter WE. Four cases of tubercular meningitis in which paracentesis of the theca vertebralis was performed for the relief of fluid pressure. *Lancet* 1891;1:981–2.
- 14) Quincke HI. Verhandlungen des Congresses für Innere Medizin, Zehnter Congress, Wiesbaden 1891;10:321–31.
- 15) Quincke HI. Die Diagnostische und Therapeutische Bedeutung der Lumbalpunktion. *Dtsch Med. Wschr*:1905;31:1825-9,1869-72.
- 16) Weichselbaum A. Ueber die Aetiologie der akuten Meningitis cerebro-spinalis. *Fortschrift der Medizin* 1887;5:573–83.
- 17) Flexner S. The results of the serum treatment in thirteen hundred cases of epidemic meningitis. *J Exp Med* 1913;17:553–76.
- 18) Swartz MN. Bacterial meningitis a view of the past 90 years. *The New England Journal of Medicine* October 2004;351:1826–8.
- 19) Rosenberg DH, Arling PA. Penicillin in the treatment of meningitis. *JAMA* 1944; 125: 1011–1017. reproduced in Rosenberg DH, Arling PA.
- 20) Penicillin in the treatment of meningitis. *JAMA* April 1984; 251:1870–6.
- 21) Shama G. Considers the BBC’s dissemination of the news about penicillin during the second world war. *BMJ* 2008;337:2746.
- 22) Prober GG. Central nervous system infections. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson textbook of pediatrics*, 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2007:2512-24.
- 23) Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clinical Microbiology Reviews* April 2000;13:302–17.



- 24) Clements DA. Haemophilus Influenzae Type b. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz S, eds. Krugman Infection Diseases of Children, 11th ed. Philadelphia: Mosby Co, 2004: 239-57.
- 25) Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database of Systematic Reviews Jan 2007;24:004405.
- 26) De Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. The New England Journal of Medicine November 2002;347:1549–56.
- 27) T.E.C. Jr. Dr. Arthur Wentworth and the first lumbar puncture at the Boston Children' s Hospital in 1895. C.Pediatrics 1978;62:401.
- 28) Riordan FA, Cant AJ. When to do a lumbar puncture. Arch Dis Child. 2002;87: 235- 237.
- 29) Karakartal G, Altay G, Arısoy ES, Doğanay M. Menenjitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M editörler. İnfeksiyon Olgulukları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2002: 985-1018.
- 30) Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth ed. New York: Churchill Livingstone. 2005:1083-1126.
- 31) Guyton AC, Hall EJ. Textbook Of Medical Physiology. Eleventh edition. 2006:764- 765.
- 32) Greenlee JE, Carroll KC. Cerebrospinal Şuid in Central Nervous System Infections. Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM eds. Infections of the Central Nervous System Third ed. Philadelphia. Liippincott Williams and Wilkins 2004:5-30.
- 33) Tunkel AR, Scheld WM. Meningitis. In: Betts RF, Chapman SW, Penn RL eds. Reese and Betts. A Practical Approach to Infectious Diseases. Fifth ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003:173-204.
- 34) Kanra, G., Ceyhan, M.,Kara, A. Menenjit I: etiyopatogenez. Çocuk Sağlığı ve Olgulukları Dergisi, 2003;46,57-66.

- 35) Feigin, R.D.,Curter, W.B. Bacterial Meningitis Beyond The Neonatal Period. R. D. Feigin, J. D. Cherry, R. E. Harrison & S. L. Kaplan (Ed.). Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 2009;165:149
- 36) Fraser, D.W., Henke, C.E.,Feldman, R.A. (1973) Changing patterns of bacterial meningitis in Olmsted County, Minnesota, 1935-1970. J Infect Dis, 128,300-307.
- 37) Gold, R. Epidemiology of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am, 1999;130,515-525.
- 38) Garcia, C.G.,Jr, G.H.M. Acute Bacterial Meningitis beyond the Neonatal Period. S. S. Long, L. K. Pickering & C. G. Prober (Ed.). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2012;40:78
- 39) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines: recommendations for immunization of infants and children 2 months of age and older: update. Pediatrics, 1991;88,169-172.
- 40) Haemophilus b conjugate vaccines for prevention of Haemophilus influenzae type b disease among infants and children two months of age and older. Recommendations of the immunization practices advisory committee (ACIP). MMWR Recomm Rep, 1991;40,1-7.
- 41) Centers for Disease, C., Prevention. Progress toward elimination of Haemophilus influenzae type b disease among infants and children--United States, 1993-1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1995;44,545-550.
- 42) Centers for Disease, C,Prevention. Invasive Haemophilus influenzae Type B disease in five young children--Minnesota, 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2009;58,58-60.
- 43) Martin, M. Casellas, J.M., Madhi, S.A., Urquhart, T.J., Delport, S.D., Ferrero, F. ve diğ erleri. Impact of haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in South Africa and Argentina. Pediatr Infect Dis J, 2004;23,842-847.

- 44) Ladhani, S, Slack, M.P., Heath, P.T., von Gottberg, A., Chandra, M., Ramsay, M.E. ve diğeri. Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 1996-2006. *Emerg Infect Dis*, 2010;16,455-463.
- 45) Centers for Disease, C.,Prevention. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease among infants and children-United States, 1998-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2002;51,234-237.
- 46) Ceyhan, M., Yildirim, I., Balmer, P., Borrow, R., Dikici, B., Turgut, M. ve diğeri. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis*, 2008;14,1089-1096.
- 47) Zangwill, K.M., Vadheim, C.M., Vannier, A.M., Hemenway, L.S., Greenberg, D.P.,Ward, J.I. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in southern California: implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial. *J Infect Dis*, 1996;174,752-759.
- 48) Centers for Disease, C.,Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2005;54,893-897.
- 49) Butler, J.C., Breiman, R.F., Lipman, H.B., Hofmann, J.,Facklam, R.R. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* infections among preschool children in the United States, 1978-1994: implications for development of a conjugate vaccine. *J Infect Dis*, 1995;171,885-889.
- 50) Sniadack, D.H., Schwartz, B., Lipman, H., Bogaerts, J., Butler, J.C., Dagan, R. ve diğeri. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia: geographic and temporal differences in serotype and serogroup distribution of sterile site pneumococcal isolates from children--implications for vaccine strategies. *Pediatr Infect Dis J*, 1995;14,503-510.
- 51) Black, S., Shinefield, H., Baxter, R., Austrian, R., Bracken, L., Hansen, J. ve diğeri. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J*, 2004;23,485-489.

- 52) Techasaensiri, C., Messina, A.F., Katz, K., Ahmad, N., Huang, R., McCracken, G.H., Jr. Epidemiology and evolution of invasive pneumococcal disease caused by multidrug resistant serotypes of 19A in the 8 years after implementation of pneumococcal conjugate vaccine immunization in Dallas, Texas. *Pediatr Infect Dis J*, 2010;29,294-300.
- 53) Hsu, H.E., Shutt, K.A., Moore, M.R., Beall, B.W., Bennett, N.M., Craig, A.S. ve diğerleri. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med*, 2009;360,244-256.
- 54) Vesikari, T., Wysocki, J., Chevallier, B., Karvonen, A., Czajka, H., Arsene, J.P. ve diğerleri. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J*, 2009;28,66-76.
- 55) Vanderkooi, O.G., Scheifele, D.W., Girgenti, D., Halperin, S.A., Patterson, S.D., Gruber, W.C. ve diğerleri. Safety and immunogenicity of a 13valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine pediatric vaccinations in Canada. *Pediatr Infect Dis J*, 2012;31,7277.
- 56) Rosenstein, N.E., Perkins, B.A., Stephens, D.S., Popovic, T., Hughes, J.M. Meningococcal disease. *N Engl J Med*, 2001;344,1378-1388.
- 57) Virji, M. Pathogenic neisseriae: surface modulation, pathogenesis and infection control. *Nat Rev Microbiol*, 2009;7,274-286.
- 58) Bilukha, O.O., Rosenstein, N., National Center for Infectious Diseases, C.f.D.C., Prevention. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 2005;54,1-21.
- 59) Sharip, A., Sorvillo, F., Redelings, M.D., Mascola, L., Wise, M., Nguyen, D.M. Population-based analysis of meningococcal disease mortality in the United States: 1990-2002. *Pediatr Infect Dis J*, 2006;25,191-194.
- 60) Edwards, M.S., Baker, C.J. Complications and sequelae of meningococcal infections in children. *J Pediatr*. 1981;99,540-545.

- 61) DM, G., LF, H.,R, B. Meningococcal vaccines. 5th ed. Philadelphia: Saunders. P. SA & O. WA (Ed.). Vaccines. 2008
- 62) Tsai, C.M., Frasch, C.E.,Mocca, L.F. Five structural classes of major outer membrane proteins in *Neisseria meningitidis*. *J Bacteriol*. 1981;146,69-78.
- 63) Danielson, L., Mann E. The history of a singular and very mortal disease, which lately made its appearance in Medfield. *Med Agric Reg*. 1806;1,65.
- 64) Greenwood, B. Manson Lecture. Meningococcal meningitis in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;93,341-353.
- 65) Stephens, D.S. Conquering the meningococcus. *FEMS Microbiol Rev*. 2007;31,3-14.
- 66) Harrison, L.H., Trotter, C.L.,Ramsay, M.E. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2009;27,51-63.
- 67) Jackson, L.A., Schuchat, A., Reeves, M.W.,Wenger, J.D. Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States. An emerging threat. *JAMA*. 1995;273,383-389.
- 68) Schwartz, B., Moore, P.S.,Broome, C.V. Global epidemiology of meningococcal disease. *Clin Microbiol Rev*, 2 Suppl. 1989;118-124.
- 69) Novelli, V.M., Lewis, R.G.,Dawood, S.T. (1987) Epidemic group A meningococcal disease in Haj pilgrims. *Lancet*. 1987;2,8563,863.
- 70) Taha, M.K., Giorgini, D., Ducos-Galand, M.,Alonso, J.M. Continuing diversification of *Neisseria meningitidis* W135 as a primary cause of meningococcal disease after emergence of the serogroup in 2000. *J Clin Microbiol*. 2004;42,4158-4163.
- 71) Al-Mazrou, Y.Y., Al-Jeffri, M.H., Abdalla, M.N., Elgizouli, S.A.,Mishskas, A.A. Changes in epidemiological pattern of Meningococcal disease in Saudi Arabia. Does it constitute a new challenge for prevention and control? *Saudi Med J*. 2004;25,1410-1413.
- 72) Bakir, M., Yagci, A., Ulger, N., Akbenlioglu, C., Ilki, A.,Soyletir, G. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in

- relation to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* colonization in healthy children: apropos of 1400 children sampled. *Eur J Epidemiol*, 2001;17,1015-1018.
- 73) Kilic, A., Urwin, R., Li, H., Saracli, M.A., Stratton, C.W., Tang, Y.W. Clonal spread of serogroup W135 meningococcal disease in Turkey. *J Clin Microbiol*, 2006;44,222-224.
- 74) Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, Gaventa S, Broome CV. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. The Bacterial Meningitis Study Group. *J Infect Dis*. 1990;162:1316-1323.
- 75) Neuman HB, Wald ER. Bacterial meningitis in childhood at the Children's Hospital of Pittsburgh: 1988-1998. *Clin Pediatr (Phila)*. 2001;40:595-600.
- 76) Aronin SI, Quagliarello VJ. New perspective on pneumococcal meningitis. *Hosp Pract*. 2001;2:43-6,49-50, 51.
- 77) Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Sixth ed. New York: Churchill Livingstone. 2005:1083-112.
- 78) Karakartal G, Altay G, Arısoy ES, Doğanay M Menenjitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (Editörler). *Enfeksiyon Olgulukları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. 2002:985-1018.
- 79) Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM (eds). *Infections of the Central Nervous System*, Third ed, Lippincott-Williams and Wilkins, Philadelphia. 2004:347-422.
- 80) Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:144-166.
- 81) McGee ZA, Stephens DS, Hoffman LH, Schlech WF 3rd, Horn RG. Mechanisms of mucosal invasion by pathogenic *Neisseria*. *Rev. Infect. Dis*. 1983;5:708-714.

- 82) St Geme JW 3rd, Falkow S. Haemophilus influenzae adheres to and enters cultured human epithelial cells. *Infect Immun.* 1990;58:4036-4044.
- 83) Koedel U, Scheld WM, Pfister HW. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:721-736.
- 84) Meli DN, Christen S, Leib SL, Tauber MG. 2002. Current concepts in the pathogenesis of meningitis caused by Streptococcus pneumoniae. *Curr Opin Infect Dis.* 2002;15:253-257.
- 85) Jedrzejewski MJ. Pneumococcal virulence factors: Structure and function. *Mikrobiol Molecular Biol Rev.* 2001;65:187-207.
- 86) Nathan BR, Scheld WM. New advances in the pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2000;2:332-336.
- 87) Pron B, Taha MK, Rambaud C, et al. Interaction of Neisseria meningitidis with the components of the blood-brain barrier correlates with an increased expression of PilC. *J Infect Dis.* 1997;176:1285-1292.
- 88) Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* Sixth ed. New York: Churchill Livingstone. 2005:1083-1126.
- 89) Özdal GZ. 2000-2005 Yılları arasında Kliniğimize Başvuran Meningokoksik Olgulıklı Olguların Değerlendirilmesi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Olgulukları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Diyarbakır 2006.
- 90) Tülek N, Fışkın NT. Akut Bakteriyel Menenjitler. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). *Enfeksiyon Olgulukları ve Mikrobiyolojisi*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2008;2:1390-1422.
- 91) Cengiz AT. Streptococcus. Ustaçelebi Ş. (editör). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Ankara, Güneş Kitabevi. 1999:349-36.
- 92) Leib SL, Tauber MG. Pathogenesis of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am.* 1999;13:527-548.

- 93) Tauber MG, Shibl AM, Hackbarth CJ, Larrick JM, Sande MA. Antibiotic therapy, endotoxin concentration in cerebrospinal fluid, and brain edema in experimental *Escherichia coli* meningitis in rabbits. *J Infect Dis.* 1987;156:456-462.
- 94) Waage A, Halstensen A, Shalaby R, Brandtzaeg P, Kierulf P, Espevik T. Local production of tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin 1, and interleukin 6 in meningococcal meningitis: relation to the inflammatory response. *J Exp Med.* 1989; 170:1859-1867.
- 95) Tuomanen E, Liu H, Hengstler B, Zak O, Tomasz A. The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall. *J Infect Dis.* 1985;151: 859-868.
- 96) Tauber MG, Moser B. Cytokines and chemokines in meningeal inflammation: biology and clinical implications. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1-12.
- 97) Tuomanen E. Entry of pathogens into the central nervous system. *FEMS Microbiol Rev.* 1996;18:289- 299.
- 98) Saukkonen K, Sande S, Cioffi C, et al. The role of cytokines in generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. *J Exp Med.* 1990;171:439-448.
- 99) Aminpour, S., Tinling, S.P., Brodie, H.A. Role of tumor necrosis factor  $\alpha$  in sensorineural hearing loss after bacterial meningitis. *Otol Neurotol,* 2005;26,602-609.
- 100) Roos K, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, eds. *Infections of the Central nervous system*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:347-421.
- 101) Saez-Llorens X, McCracken GH. Meningitis. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz S, eds. *Krugman Infection Diseases of Children*, 11th ed. Philadelphia: Mosby Co, 2004: 373-90.
- 102) Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit 2: Klinik Bulgular ve Tanı. *Çocuk Sağlığı ve Olgulukları Dergisi* 2003;46:128-38.



- 103) İnce E. Bakteri menenjitinin ve komplikasyonlarının patogenezi. ANKEM Dergi 2008;22:152-65.
- 104) Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit 2: Klinik Bulgular ve Tanı. Çocuk Sağlığı ve Olgulukları Dergisi 2003;46:128,
- 105) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:347-421.
- 106) Zaidi AKM, Goldman DA. Infections Diseases. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia Saunders, 2007: 1053-519.
- 107) Doherty S. Fatal pneumococcal Waterhouse-Friderichsen syndrome. Emerg Med (Fremantle) 2001;13:237-9.
- 108) Prober CG. Central nervous system infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 16th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2000:751-60.
- 109) Karna G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit 3: Tedavi. Çocuk Sağlığı ve Hast. Dergisi 2003;46:217-23.
- 110) Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. Clin. Infect. Dis 2002;35:46-52.
- 111) Parlak M. Akut Bakteriyel Menenjitler. I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri- Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar. Sempozyum Dizisi No:61 Subat 2008; S.151-164.
- 112) Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Practice Parameter: The neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. Pediatrics 1996;97:769-72.
- 113) Rutten N, Smales OR. Role of routine investigations in children presenting with their first febrile convulsion. Arch Dis Child. 1977;52:188-191.
- 114) Gerber MA, Berliner BC, The child with a simple febrile seizure: appropriate diagnostic evaluation. Am Jour Dis Child. 1981;135:431-433.

- 115) KLİMUD kaynak no: 1, Ankara, klinik örnekten sonuç raporuna uygulama rehberi BOS, örneklerin alınması, taşınması, kabul ret ölçütleri 2014;12.
- 116) KLİMUD kaynak no: 1, Ankara, klinik örnekten sonuç raporuna uygulama rehberi BOS, 2014;13.
- 117) KLİMUD kaynak no: 1, Ankara, klinik örnekten sonuç raporuna uygulama rehberi BOS, 2014;13-14.
- 118) KLİMUD kaynak no: 1, Ankara, klinik örnekten sonuç raporuna uygulama rehberi BOS, 2014;14.
- 119) KLİMUD kaynak no: 1, Ankara, klinik örnekten sonuç raporuna uygulama rehberi BOS, 2014;17.
- 120) Hampers LC, Thompson DA, Bajaj L, Tseng BS, Rudolph JR. Febrile Seizure: Measuring Adherence to AAP Guidelines Among Community ED Physicians. *Pediatric Emergency Care* 2006; 22: 465-469.
- 121) Taitz J, Wyeth B, Lennon R et al. Effect of the introduction of a lumbar puncture sticker and teaching manikin on junior staff documentation and performance of paediatric lumbar puncture. *Qual Saf Health Care* 2006; 15: 325-328.
- 122) Ebinger F, Kosel C, Pietz J, et al. Headache and backache after lumbar puncture in children and adolescents: a prospective study. *Pediatrics* 2004;113:1588-92.
- 123) Ebinger F, Kosel C, Pietz J, et al. Strict bed rest following lumbar puncture in children and adolescents is of no benefit. *Neurology* 2004;62:1003-1005.
- 124) Wee L. The incidence of postdural puncture headache in children. *Anaesthesia* 1996;51:1164-66.
- 125) Lybecker H, Djernes M, Schmidt J. Postdural puncture headache: onset, duration, severity and associated symptoms. An analysis of 75 consecutive patients with PDPH. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:605-612.
- 126) Ylonen P, Kokki H. Management of postdural puncture headache with epidural blood patch in children. *Paediat Anaesthes* 2002;12:526-529.

- 127) Ramamoorthy C, Geiduschek J, Bratton S, et al. Postdural puncture headache in paediatric oncology patients. *Clin Pediatr* 1998;37:247-251.
- 128) Bolder P. Postdural puncture headache in paediatric oncology patients. *Anesthesiology* 1986;65:696-708.
- 129) Ling SG, Boey CCM. Lumbar Puncture Refusal in Febrile Convulsion. *Singapore Med J* 2000;41:485-488.
- 130) Nelson Textbook of pediatric Türkçe çeviri 2015;2:2090-2092.
- 131) Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol* 2002;17:44–52.
- 132) Sloviter RS, Kudrimoti HS, Laxer KD, Barbaro NM, Chan S, Hirsch LJ, et al. “Tectonic” hippocampal malformations in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2004;59:123-53.
- 133) Feigin RD, Pearlman E. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*, 4th edn. Philadelphia: WB Saunders, 1998.
- 134) Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001;108:1169–74.
- 135) Lewis DV. Losing neurons: selective vulnerability and mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 2005;46:39-44.
- 136) Offringa M, Moyer VA. Evidence based paediatrics: evidence based management of seizures associated with fever. *BMJ* 2001;323:1111–4.
- 137) Chang YC, Guo NW, Wang ST, Huang CC, Tsai JJ. Working memory of school-aged children with a history of febrile convulsions: a population study. *Neurology* 2001;57:37-42.
- 138) Lorber J, Sunderland R. Lumbar puncture in children with convulsions associated with a fever. *Lancet* 1980;1:785–6.
- 139) Lee P, Verrier Jones K. Urinary tract infections in febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1991;66:1287–90.

- 140) Carroll W and Brookfield D. Lumbar puncture following febrile convulsion. *Arch. Dis. Child.* 2002;87;238-240.
- 141) Sweeney A, Gibbs J, Monteil F, et al. The management of febrile seizures in the Mersey region. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:578–84.
- 142) Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: An update. *Arch Dis Child* 2004;89:751–6.
- 143) Chin RFM, Neville BG, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. *Arch Dis Child* 2005;90:66-9.
- 144) Green SM, Rothrock SG, Clem KJ. Can seizures be the sole manifestation of meningitis in febrile children? *Pediatrics* 1993;92:527-34.
- 145) Teng D, Dayan P, Tyler S, Hauser WA, Chan S, Leary L, et al. Risk of intracranial pathologic conditions requiring emergency intervention after a first complex febrile seizure episode among children. *Pediatrics* 2006;117:304-8.
- 146) Joffe A, McCormick M, DeAngelis C. Which children with febrile seizures need lumbar puncture? A decision analysis approach. *Am Jour Dis Child.* 1983; 137: 1153-1156.
- 147) Rantala H, Uhari M, Tuokko H, Viral infections and recurrences of febrile convulsions. *J Pediatr* 1990;116:195-9.
- 148) Toplumdan edinilmiş enfeksiyonlara pratik yaklaşımlar sempozyum dizisi no:61 şubat 2008;151-164.
- 149) Kara A. Menenjit Tedavisi. *Çocuk Sağlığı ve Olgulukları Dergisi.* 2007;1:4044.
- 150) Coscojuela M, Moreno M, Otin L. Use of universal PZR on cerebrospinal fluid to diagnose bacterial meningitis in culture-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:67–69.
- 151) Kaul A, Chandwani S. Dexamethasone in bacterial meningitis: to use or not to use? *Indian J Pediatr* 1996;63:583-9.
- 152) Van de Beek D, Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. *The New England Journal of Medicine.* 2004;351:1849-59.

- 153) Coşkun D, Gökteş P, Özyürek S, Dağ Z. Akut Pürülan, Viral ve Tüberküloz Menenjitlerde Prognoz ile Prognoza Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi. Flora. 1997;3:188-194.
- 154) Tezer H, Belgin G, Hib aşısı, Türk Milli Pediatri Kurumu, pratik aşı bilgileri, editör Hasanoğlu E, 2013,85
- 155) Tezer H, Belgin G, Hib aşısı, Türk Milli Pediatri Kurumu, pratik aşı bilgileri, editör Hasanoğlu E, 2013,85-86
- 156) Tezer H, Belgin G, Hib aşısı, Türk Milli Pediatri Kurumu, pratik aşı bilgileri, editör Hasanoğlu E, 2013,86
- 157) Tezer H, Belgin G, Hib aşısı, Türk Milli Pediatri Kurumu, pratik aşı bilgileri, editör Hasanoğlu E, 2013,86-87
- 158) Tezer H, Belgin G, Hib aşısı, Türk Milli Pediatri Kurumu, pratik aşı bilgileri, editör Hasanoğlu E, 2013,87
- 159) Tezer H, Polat M, Pnömonok Aşıları, Türk Milli Pediatri Kurumu, pratik aşı bilgileri, editör Hasanoğlu E, 2013,93
- 160) Tezer H, Polat M, Pnömonok Aşıları, Türk Milli Pediatri Kurumu, pratik aşı bilgileri, konjuge pnömonok aşıları editör Hasanoğlu E, 2013,93
- 161) Tezer H, Polat M, Pnömonok Aşıları, Türk Milli Pediatri Kurumu, pratik aşı bilgileri, 13 Valanlı Konjüge Pnömonok Aşısı (PCV13) editör Hasanoğlu E, 2013,94
- 162) Tezer H, Polat M, Pnömonok Aşıları, Türk Milli Pediatri Kurumu, pratik aşı bilgileri, tablo 1 editör Hasanoğlu E, 2013,94
- 163) Tezer H, Polat M, Pnömonok Aşıları, Türk Milli Pediatri Kurumu, pratik aşı bilgileri, tablo 2 editör Hasanoğlu E, 2013,95
- 164) Tezer H, Polat M, Pnömonok Aşıları, Türk Milli Pediatri Kurumu, pratik aşı bilgileri, tablo 3 editör Hasanoğlu E, 2013,95
- 165) Tezer H, Polat M, Pnömonok Aşıları, Türk Milli Pediatri Kurumu, pratik aşı bilgileri, Tamalanmış PCV7 Aşılama Şeması, editör Hasanoğlu E, 2013,96

- 166) Tezer H, Polat M, Pnömokok Aşıları, Türk Milli Pediatri Kurumu, pratik aşı bilgileri Tamamlanmamış PCV7/PCV13 Aşılama Şeması, editör Hasanoğlu E, 2013,95.
- 167) Tezer H, Polat M, Pnömokok Aşıları, Türk Milli Pediatri Kurumu, pratik aşı bilgileri, 6-18 Yaş Arasında İnvaziv Pnömokok Enfeksiyonları İçin Risk Grubunda Olan Çocuklarda Aşılama editör Hasanoğlu E, 2013,96.
- 168) Tezer H, Polat M, Pnömokok Aşıları, Türk Milli Pediatri Kurumu, pratik aşı bilgileri, 6-18 Yaş Arasında İnvaziv Pnömokok Enfeksiyonları İçin Risk Grubunda Olan Çocuklarda Aşılama editör Hasanoğlu E, 2013,96.
- 169) Tezer H, Polat M, Pnömokok Aşıları, Türk Milli Pediatri Kurumu, pratik aşı bilgileri, 2-18 Yaş Arasında İnvaziv Pnömokok Enfeksiyonları İçin Risk Grubunda Olan Çocuklarda PCV7/PCV13 Aşıları Sonrası PPSV23 Aşılaması, editör Hasanoğlu E, 2013,96.
- 170) Nelson textbook of pediatrics Türkçe çeviri, editör Doç. Dr. Teoman AKÇAY. 2015;2:2087.
- 171) PLoS Bir. 2009 Jul 29; 4: e6426. doi: 10.1371 / journal.pone.0006426.
- 172) PLoS Bir. 2017 Ekim 26; 12: e0187207. doi: 10.1371 / journal.pone.0187207. eCollection 2017.
- 173) Acta Med İran. 2012; 50: 192-6.
- 174) Dicle Tıp Dergisi, 2007;34:2,123-126.
- 175) Turkish Journal of Pediatric Disease DOI: 10.12956/tjpd.2017.312.
- 176) Turkiye Klinikleri J Pediatr 2001;10:93-8.
- 177) Vaccine. April 4, 2017; 35: 1817-1827. doi: 10.1016 / j.vaccine.2017.02.045. Epub 2017, Mar 9.
- 178) Pan Afr Med J. 2017, 30 Haziran; 27: 164. doi: 10.11604 / pamj.2017.27.164.11036. eCollection 2017.
- 179) Med J Aust. 2017, 6 Kasım, 207: 382-387.

- 180) J Halk sağlığını bulaştırın. 2017 Kasım - Aralık; 10: 766-769. doi: 10.1016 / j.jiph.2016.11.009.
- 181) Emerg Infect Dis. 2008 Temmuz; 14: 1089-96. doi: 10.3201 / eid1407.070938.
- 182) Hum Vaccin Immunother. 2014; 10: 2706-12. doi: 10.4161 / hv.29678.
- 183) Kaohsiung J Med Sci. 2016 Ekim; 32: 501-506. doi: 10.1016 / j.kjms.2016.08.009.
- 184) Pediatr Infect Dis J. 2016 Apr; 35: 407-13. doi: 10.1097 / INF.0000000000001048.
- 185) Pan Afr Med J. 2016 Ekim 21; 25: 9. doi: 10.11604 / pamj.suppl.2016.25.1.6180. eCollection 2016.
- 186) Rev Neurol. 1998 Ocak; 26: 34-7.
- 187) Emerg Infect Dis. 2008 Jul;14:1089-96. doi: 10.3201/eid1407.070938.
- 188) Hum Vaccin Immunother. 2016 Kasım; 12: 2940-2945. Epub 2016 25 Tem  
Mol Diagn Ther. 2011 Nis 1; 15: 109-13. doi: 10.2165 / 11587690-000000000-  
00000.
- 189) PLoS Bir. 2017 Kasım 2; 12: e0187466. doi: 10.1371 / .
- 190) PLoS Bir. 2017 12 Haziran; 12: e0177746. doi: 10.1371 /  
journal.pone.0177746. eCollection 2017.
- 191) J Pak Med Doç. Dr. 2014 Mart; 64: 296-9.
- 192) JNMA J Nepal Med Doç. Dr. 2008 Tem-Eyl; 47: 109-12.
- 193) Ann Trop Paediatr. 1992; 12: 385-9.
- 194) Dev Med Çocuk Neurol. 1992 Haziran; 34: 524-9). Dev  
Med Çocuk Neurol. 1992 Haziran; 34: 524-9.
- 195) S Afr Med J. 1997 Aug; 87: 1052-4.
- 196) Çocuk Sağlığı ve Olguları Dergisi 2003; 46: 128-138.
- 197) doi: 10.5798/diclemedj.0921.2013.01.0217. (DOI: 10.12956/tjpd.2017.312.
- 198) Gaziantep Med J 2013;19: 93-98.

- 199) East Afr Med J. 1994 Feb; 71: 113-7.
- 200) J Infect. 2006 Ekim; 53: 228-34. Epub 2006, 23 Ocak.
- 201) J Antimicrob Chemother. 1996 Kasım; 38: 777-86.
- 202) Cochrane Veritabanı Syst Rev. 2007, 24 Ocak:004405.
- 203) Cochrane Database Syst Rev. 2010 Eyl 8;9:004405. doi: 10.1002 / 4651858.CD004405.pub3.
- 204) Pediatr child health. 2006 Ocak; 11: 33-34.
- 205) Çocuk sağlığı ve olguları dergisi 2003; 46: 217-223.
- 206) ANKEM Derg 2011;25:263-266 doi:10.5222/ankem.2011.263.
- 207) BMC Infect Dis. 2013 Jan 22;13:26. doi: 10.1186/1471-2334-13-26.
- 208) BMC Microbiol. 2010 Aralık 3; 10: 310. doi: 10.1186 / 1471-2180-10-310.
- 209) doi: 10.5505/abantmedj.2015.64325.
- 210) Türk Mikrobiyol Cem Derg 47:131-137, 2017 doi:10.5222/TMCD.2017.131.



## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Mehmet Ali SOLMAZ

**Doğum Tarihi ve Yeri** : 26.03.1983 / İSKENDERUN

**Medeni Durumu** : Evli

**Adres** : Yüzüncü Yıl Üniversitesi Prof. Dr. Dursun Odabaş Tıp Merkezi Tuşba/VAN

**Mezun olduğu Tıp Fakültesi** : Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  
SAMSUN

**Görev Yerleri** : - Hafik İlçe Hastanesi Hafik / SİVAS  
- Yüzüncü Yıl Üniversitesi Prof. Dr. Dursun Odabaş Tıp Merkezi Tuşba/VAN

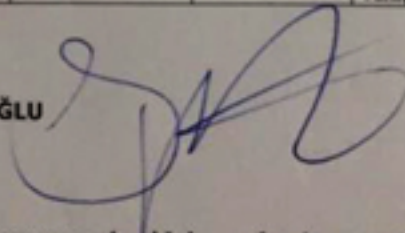
**Yabancı Diller** : İngilizce

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Türkiye'de menenjitte sebep olan bakteriyel ajanlar ve Neisseria meningitis, Haemophilus influenzae type b ve Streptococcus pneumoniae'nin farklı serogruplarının prevalansı; çok merkezli, prospektif bir çalışma		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	EPI-MenB-001 Uzatma Çalışması-Türkiye		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C SAĞLIK BAKANLIĞI ZEKAI TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
	AÇIK ADRESİ:	T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Talatpaşa Bulvarı Sımanpazarı/ANKARA	
	TELEFON	0 312 306 56 85	
	FAKS	0 312 312 50 69	
	E-POSTA	etik_kurul@yahoo.com.tr	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mehmet CEYHAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLAR ARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	05.06.2015	Final	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	16.05.2013	Versiyon 2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: **Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU**  
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Türkiye'de menenjitte sebep olan bakteriyel ajanlar ve Neisseria meningitis, Haemophilus influenzae type b ve Streptococcus pneumonniae'nin farklı serogruplarının prevalansı; çok merkezli, prospektif bir çalışma		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	EPI-MenB-001 Uzatma Çalışması-Türkiye		
<b>DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>		<b>Açıklama</b>
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ DİĞER:	<input type="checkbox"/>	
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	Karar No: 35/2015	Tarih: 9.6.2015	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

<b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu Son Versiyonu
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>	Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Murat CANGÜL	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Eyüp HORASANLI	Anesteziyoloji	Keçiören EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Fırat HARDALAC	Biomedikal	Gazi Üni. Müh. Fak. Elek. Elektronik	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yük. Müh. Fatih DULKAN	Metaller Müh.	Sanayi Bakanlığı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Ali BUMİN	Halk Sağlığı	Gazi Üni. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Ece GÜL İBRİŞİM	Biyokimya	Zekai Tahir Burak EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ömer ERDEVE	Neonatoloji	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. H. Zafer GÜNEY	Farmakoloji	Gazi Üni. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Tarkan KARAKAN	Gastroenteroloji	Gazi Üni. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Elif Gül YAPAR EYİ	Kadın Doğum Hast.	Zekai Tahir Burak EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU	Patoloji	Zekai Tahir Burak EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: **Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU**  
İmza:

*Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.*