



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ

KOORDİNATÖR ŞEF: DR. REFİK DEMİRTUNÇ

**HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ'NDE
MAYIS 2002-MAYIS2007 TARİHLERİ ARASINDA TAKİP EDİLEN
AKUT BAKTERİYEL MENENJİT OLGULARININ AKUT
KOMPLİKASYON GELİŞİMİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

DR. NURHAN CEVİZ OZANTÜRK

İSTANBUL 2007

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimi aldığım Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimisi Sayın Prof. Dr. Yusuf ÖZERTÜRK'e ve uzmanlık eğitimim süresince başhekimlik yapmış olan Sayın Doç. Dr.Mücahit GÖRGEÇ'e saygılarımı sunarım.

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki eğitim sürem boyunca çalışmalarımızda bizi destekleyen Aile Hekimliği Koordinatörümüz 3.Dahiliye Klinik Şefi Sayın Dr.Refik DEMİRTUNÇa ve uzmanlık eğitimim başlangıcında Aile Hekimliği Koordinatörü olan KadınHastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Sayın Prof. Dr. Tuncay KÜÇÜKÖZKAN'a ilgi ve desteklerinden dolayı saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca eğitim sürecime deneyimi ve bilgi birikimleri ile büyük katkılar sağlayan çok değerli hocalarım; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları KlinikŞefi Sayın Doç. Dr. Ömer CERAN'a, 4. Genel Cerrahi Klinik Şefi Sayın Prof. Dr.Abdullah SAĞLAM'a, 2. İç Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Dr. Yıldız BARUT'a, 5. Dahiliye Kliniği Şef Yardımcısı Sayın Dr. Funda TÜRKMEN'e; Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Sayın Op. Dr. Gültekin KÖSE'ye ve Psikiyatri Kliniği Şefi Sayın Dr. Mecit ÇALIŞKAN'a saygılarımla teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince katkıda bulunan tüm şef muavinleri, uzmanlar vebirlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım ile tüm sağlık personeline teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Tezimin zorlu yollarında da beni yalnız bırakmayan tez danışmanım çocuk sağlığı ve hastalıkları servisi başasistanlarından Sayın Dr.Tamay ÖZKOZACI'ya en içten saygı ve sevgilerimi sunar teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince katkıda bulunan tüm şef muavinleri, uzmanlar ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım ile tüm sağlık personeline teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Her yerde her zar olduğu gibi bu zorlu dönemde de yine en büyük manevi desteğim, bugüne ulaşmamda en büyük emeği harcamış canım Annem veBabama ;ve Sevgisi ve moral desteği ile hep yanımda olan deneyimi ve bilgisi ile çalışmamda yardımcı, hayattaki vazgeçilmez yol arkadaşım ve eşim Dr.Murat Erdal OZANTÜRK'e ve sonsuz enerjisiyle bana hep destek olan Oğlum Üner OZANTÜRK'e sevgi,saygı ve en derin teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla,

Dr.NURHAN CEVİZ OZANTÜRK

ÖZET

Meningitite, hastalık patolojisinin daha iyi anlaşılmasına rağmen tanı metodları ve tedavi metodları hala sorun olmaya devam etmektedir. Gelişmiş tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen çocukluk çağı menenjitleri yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olarak günümüzde de önemini korumaktadır. Bakteriyel menenjitlerin % 80'inin 5 yaşından küçük çocuklarda görüldüğü düşünülürse pediatrik yaş grubundaki önemi daha iyi anlaşılır. Akut bakteriyel menenjit ülkemiz çocuklarında önemli ölüm ve nörolojik sekel sebebidir. Erken teşhis ve uygun antibiyotik tedavisi tedavinin en önemli basamağıdır.

Çalışmamızda, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde Mayıs 2002-Mayıs 2007 tarihleri arasında akut bakteriyel menenjit tanısı alarak takip edilen hastalar değerlendirildi (n:46). Olgular; yaş, cinsiyet, ilk başvuru şikayetleri ateş, başağrısı, kusma, ense sertliği, letarji, konvülsiyon, döküntü, kan değerleri (CRP, lökosit miktarı, çomak polimorfonükleer hücre ve çomak, total hücre oranları),yatış öncesi antibiyotik kullanımı öyküsü, kültür sonuçları (kan ve BOS), kullanılan tedavi şekli, destek tedavi metodlarınvarlığı, gelişen akut komplikasyonlar (apse, hidrosefali, subdural effüzyon, ventrikülit, ex) yatış süresi ve hastaların taburcu oluş şekilleri açısından değerlendirildiler.

Hastalara antibiyotik tedavisine ek olarak antienflamatuvar tedavi uygulandı.

Morbidite ve mortalityi önlemeyi sağlayacak ileri çalışmaların yapılması ve gelişmiş antibiyotik gruplarına ek olarak kortikosteroid, immünglobulin ve diğer immün modülatör tedavilere ihtiyaç vardır. Kemoproflaksi ve immünizasyon teknikleri geliştirilmelidir.

Gelişmiş tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen çocukluk çağı menenjitleri yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olarak günümüzde de önemini korumaktadır.

Sonuç olarak akut bakteriyel menejit gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir, Koruyucu önlemler yanında sekel ve mortalitye azaltıcı tedbirler alınması gerekmektedir.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	16
BULGULAR	18
TARTIŞMA	31
SONUÇLAR	34
ÖZET	35
KAYNAKLAR	36

GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş tam ve tedavi yöntemlerine rağmen çocukluk çağı menenjitleri yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olarak günümüzde de önemini korumaktadır. Bakteriyel menenjitlerin %80'inin 5 yaşından küçük çocuklarda görüldüğü düşünülürse pediatrik yaş grubundaki önemi daha iyi anlaşılır (1). Bakteriyel menenjite bağlı ölüm oranı süt çocuklarında % 2 kadar olup yenidoğan döneminde % 30'a kadar yükselmektedir. Birçok çocuk menenjit sonucu kalıcı nörolojik sekellerle hayatını devam ettirmek zorunda kalmaktadır (2,3). Menenjitlerin tanısında beyin omurilik sıvısının (BOS) incelenmesi büyük önem taşımaktadır (4). BOS'ta hücre sayısının ve glukoz oranının incelenmesi, ajanların mikroskopik olarak gösterilmesi ve kültürde üretilmeleri menenjit tanısında uzun zamandan beri kullanılan yöntemlerdir (4).

Çalışmamızda, Haydarpaşa Numune Hastanesi Çocuk Hastalıkları Kliniğinde mayıs 2002-mayıs 2007 tarihleri arasında akut bakteriyel menenjit tanısı olarak takip edilen hastalar değerlendirildiler. Olgular; yaş, cinsiyet, ilk başvuru şikayetleri ateş, başağrısı, kusma, ense sertliği, letarji, konvülsiyon, döküntü, kan değerleri (CRP, lökosit miktarı, çomak polimorfonükleer hücre ve çomak, total hücre oranları),yatış öncesi antibiyotik kullanımı öyküsü, kültür sonuçları (kan ve BOS), kullanılan tedavi şekli, destek tedavi metodları varlığı, gelişen akut komplikasyonlar (apse, hidrosefali, subdural effüzyon, ventrikülit, ex), yatış süresi ve hastaların taburcu oluş şekilleri açısından değerlendirildiler.

Çalışmaya zamanında doğan, özgeçmişinde hastanede yatış öyküsü olmayan, motor ve mental gelişimi tamamen sağlıklı hastalar dahil edildi. Posttravmatik menenjit, multiple konjenital anomalisi olanlar asfiktik doğum hikayesi olanlar ve MSS anomalisi olanlar dahil edilmedi.

Çalışmamızda akut bakteriyel menenjit tanısı almış hastalarda akut komplikasyon gelişiminde rol oynayan faktörleri belirlemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

MENENJİTLER

Menenjit, çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu, beyin zarlarının akut veya kronik gidişli enflamatuvar hastalığıdır (4). Ateş, baş ağrısı, kusma, huzursuzluk, şuur bozulduğu, ense sertliği ve süt çocuklarında fontanela kabarıklığı ile ortaya çıkan, ölümcül olabilen enfeksiyon hastalığıdır.

Menenjitler; bakteriyel menenjitler, aseptik (viral) menenjitler ve tüberküloz menenjiti olmak üzere üç ana grupta incelenirler (5-5A-C).

Çeşitli hastalıklarda BOS özellikleri

	Hücre sayısı	Şeker düzeyi	Protein düzeyi
Akut bakteriyel menenjit	Artmış (PNL)	Azalmış	Artmış
Tüberküloz menenjit	Artmış (lenfosit)	Azalmış	Artmış
Viral menenjit	Artmış (lenfosit)	Normal	Normal/ artmış
Beyin absesi veya tümörü	Normal/artmış (lenfosit)	Normal	Artmış
Kurşun ensefalopatisi	Normal/artmış (lenfosit)	Normal	Artmış
Meningismus	Normal	Normal	Normal

BAKTERİYEL MENENJİTLER

ETYOLOJİ

% 80 oranında 5 yaşından küçük çocuklarda ve erkeklerde kızlardan daha sık görülmektedir (1). Bakteriyel menenjitten sorumlu ajanlar: (5,6)

Gram (-) ajanlar: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Serratia* spp, *Proteus mirabilis*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp, *Salmonella*, *Citrobacter* spp, *Acinetobacter* spp, *Aeromonas* spp, *Bacteroides fragilis*, *Hemophilus influenza* tip B (Hib), *Neisseria meningitidis*; Gram (+) ajanlar: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus Pneumonia*, *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus* spp. Yaşlara göre yapılan değerlendirmede en sık tespit edilen bakteriyel menenjit etkenleri (3):

Yenidoğanlar: Grup B Beta-hemolitik streptococcus (GBS), Escherichia coli, Listeria monocytogenes;

Süt çocuğu ve çocuklarda: Streptococcus pneumonia, Neisseria meningitidis, Hemophilus influenza;

5 yaşından büyük çocuklarda: Streptococcus pneumonia ve Neisseria meningitidis;

İmmün yetmezlikli çocuklarda veya merkezi sinir sistemi cerrahisi uygulanan çocuklarda: Staphylococcus aureus, Gram (-) enterik basiller veya Pseudomonas aeruginosa olarak sıralanabilir. Hemophilus influenza'nın kapsülsüz formları erişkinlerin % 30'unun nazofarenksinde bulunur (7). Erişkinlerin % 2-5'i ise Hib taşır. Hemophilus influenza'nın kapsüllü suşları kapsüler polisakkarite göre a'dan f'ye kadar sınıflandırılmışlardır (6-8). İnvazif hastalığın % 95'i b suşu tarafından oluşturulmaktadır (6-8). 2 Tip b suşunun kapsüler antijeni konak tarafından immünolojik hatırlamada rol oynamaktadır. Endotoksik polisakkarit ise virulanstan sorumludur (9-10).

Pnömonokların kapsüler polisakkaritlerine göre 85 serotipi belirlenmiş olup çocuklarda menenjitte yol açan serotipler 6, 14, 19 ve 23'tür (8). Bu organizmaların kapsülü fagositoza karşı direnmekte rol oynar. Hücre duvarının teikoik asit polimeri ise virulansta ve konakta enflamatuvar yanıtın oluşmasında önemlidir (11). Meningokokların kapsüler polisakkarit özelliklerine göre 13 serotipi tamamlanmıştır (A-D, X, Y, Z, W-135, 29 CE, H, I, K, L). Birçok ülkede epidemilerden Grup A serotipi sorumludur. Enfeksiyonlar, genellikle Grup B'ye bağlıdır (12). Enfeksiyonun küçük bir yüzdesi Grup C'ye, % 10'u ise A, Y ve W-135'e bağlıdır. Meningokokkal kapsül savunma mekanizmalarından korunmada önemlidir. Endotoksin ise virülansa katkıda bulunur (2).

Gram (+) bir basil olan L.monocytogenes ise yenidoğan menenjitletlerinin % 10'undan sorumludur (13).

Escherichia coli ve diğer Gram (-) çomaklarının (Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Citrobacter, Salmonella, Pseudomonas) yol açtığı menenjit ve septisemiye klinik açıdan diğer etkenlerin neden olduğu ağır enfeksiyonlardan ayırt etmeye olanak yoktur. K kapsüler polisakkarit antijeni bulunan E.coli suşları bu gruptaki menenjit vakalarının % 75'inden sorumludur. E.coli ve diğer Gram (-) bakteriyel patojenlerin kaynağı genellikle annenin vajinal kanalıdır. Gram (-) floranın nazokomiyal olarak bulaşabildiği tespit edilmiştir (14).

Koagülaz (-) stafilokok menenjitleri ise intravasküler kateter, beyin-omurilik şantları, periton veya idrar kateterleri, vasküler greft veya intrakardiyak yamalar, kapak protezleri, pacemaker kılavuzları ile ilişkilidir (15).

Acinetobakter, özellikle bağışıklık sistemleri zayıflayan hastaları kolonize eden fırsatçı ajanlardır. Acinetobakter enfeksiyonları da mekanik ventilatör ve kateter kullanımı ile ilişkilidir (16).

EPİDEMİYOLOJİ

Menenjit sıklığı mevsimlere göre değişir. Hemophilus influenza menenjiti başlıca sonbahar ve kış aylarında, pnömokok ve meningokok menenjiti ise kış ve erken ilkbaharda görülür (1-17).

Menenjitler genelde sporadik olarak görülürler. Ancak meningokok menenjiti epidemik olabilir. Çocuk yuvalarında H.influenza ile küçük salgınlar bildirilmektedir (13).

Bakteriyel patojenlerin epidemiyolojisi coğrafi bölgelere göre değişmektedir (17). GBS, Gram (-) enterik bakteriler ve L.monositogenes en sık rastlanılan ajanlardır.

Gelişmiş ülkelerde GBS % 30-40, Gram (-) enterik bakteriler %30-50 ve L.monositogenes %10 civarında görülmektedir (1).

RİSK FAKTÖRLERİ:

Patojen bakterilerle yakın zamanda kolonizasyon, invazif hastalığı olan bireylerle temas, kalabalık yerlerde yaşama, yoksulluk, erkek olma, kapsüllü patojenlere karşı Ig G antikorunda azalma risk faktörleri arasındadır (1).

C5-C8 defektleri ve properdin eksikliği meningokokkal enfeksiyon riskini artırır. Orak hücreli anemide splenik disfonksiyon ve dalağın yokluğu pnömokok, Hib veya nadiren meningokok menenjitine açabilir (7).

T lenfosit defektleri de (konjenital, AIDS, kanser veya kemoterapiye bağlı) L.monositogenes, Cryptococcus, Toksoplazma ve Cytomegalovirus enfeksiyonu riskini artırmaktadır (7).

Konjenital veya edinsel olarak BOS'un mukokütanöz bariyeri geçmesi (kranyal veya ortahat fasiyal defektleri, orta ve iç kulak fistülleri, bazal kafatası kırılmaları, vb) sıklıkla pnömokokkal menenjitte yol açar (7).

Lumbosakral dermal sinüs ve meningoselde stafilocok veya enterik bakterilerle enfeksiyon görülür. Penetran kraniyal travma ve BOS'un "ventrikülo-peritoneal (VP) shunt" enfeksiyonlarında da etken sıklıkla koagülaz (-) stafilocoklardır (7).

PATOLOJİ ve PATOGENEZ:

Menenjit merkezi sinir sisteminin en önemli enfeksiyöz hastalığıdır; pia-araknoid zarların çevreledikleri boşlukta ve beyin ventrikülleri içinde yer alan sıvının enfeksiyona iltihabi cevabı olarak tanımlanabilir. Subaraknoid boşluğun enfeksiyonu, BOS inflamasyonu, meningeal irritasyon ile baş ağnsı, ateş ve meningismus triadı gelişmektedir (1).

Bakteriyel menenjit olgularının patogeneğinde şu 5 aşama tespit edilir: (18).

1. Bakterinin nazofarenks ve orofarenks mukozasının epitelyal hücrelerine yapışması,
2. Mukozal bariyerin aşılması,
3. Bakterinin fagositik hücreler ve bakteriolitik aktiviteden kurtularak kan dolaşımı ile yayılması,
4. Bakterinin BOS'a girmesi ve burada canlılığını koruması,
5. Meninkslerde ve beyin dokusunda bakterilerin yerleşerek hastalığa neden olmaları.

Mukozal epitelin geçilmesi ve subepitelyal damarların invazyonu menenjit patogeneğinde en kritik basamaklardır (2). Meningeal patojenler genellikle solunum yoluyla bulaşrlar. Özellikle bakterilerin özel yüzey antijenleri ve özel enzimleri ile nazofarengeal temas ve kolonizasyon gerçekleşmektedir.

BOS, bakteri enfeksiyonlarının gelişebildiği diğer anatomik bölgelerden farklı olarak hücresel ve hümorale savunma sistemlerinden yoksun bir organdır. Anatomik olarak koroid pleksus, araknoid membran ve serebral vasküler endotelden oluşan kan-beyin bariyeri makromoleküllerin, hücrelerin ve patojenlerin geçişini engelleyerek merkezi sinir sistemini korumaktadır (2).

Bakteriyel ürünler ile beyin koroid pleksusu ve serebral endotelial hücreleri üzerindeki reseptörler arasında bağlantı kurulmaktadır. Subaraknoid aralığa geçen bakteriler kan-beyin bariyerinin immünglobulinler ve kompleman gibi proteinlere geçit vermemesinden yararlanarak burada hızla çoğalırlar (2). Subaraknoid boşluk; beyin, spinal kord ve optik sinirleri çevreleyen bir boşluk olduğundan, bu bölmelerden birine girmeyi başaran enfeksiyöz ajanı tüm sayılı alanlara birden yayılır. Bakteriyel menenjit nöropatolojisinde subaraknoid boşluk enflamasyonu, serebral zarların enflamasyonu ve parankimal beyin hasarı sayılabilir. Beyin parankim hasarı beyin ödemi ve iskemiye bağlı gelişen serebral infarktüs ile kendini gösterir.

Histolojik olarak lezyonlar araknoid ve pia materde hiperemi ve hemoraji ile başlar ve pürülan reaksiyon ile devam eder. Eksüdayı polimorfonükleer (PMN) hücreler, fibrin, bakteri kümeleri ve eritrositler oluşturur. Enfeksiyon ventriküllere yayıldıkça kalın cerahat yapışıklıklarla foramenleri tıkayarak obstrüktif tipte hidrosefaliye neden olur. Kommünikan tipte hidrosefalide ise BOS protein konsantrasyonunun artması ve baziler emilim obstrüksiyonu sonucunda BOS'un araknoid villilerden reabsorbsiyonu engellenir (6).

Meningokokal menenjitte eksüda sıklıkla pariyeto-okspital loblarda, serebellum ve bazaldedir (19). Pnömokokkal menenjitin pürülan fibrinli eksüdası ön lobta ve beyin konveksitesi üzerindedir. GBS menenjitinde eksüda daha incedir (20). Menenjitte intrakranial basıncın (İKB) artması hayati tehlike arzeden serebral herniasyona yol açabilir. Vazojenik, sitotoksik ve interstisyel yollarla gelişen serebral ödem kafa içi arttırmaktadır. İKB artışında kornea, pupiller dilatasyon, oküler motilite kusurları, bradikardi ve hipertansiyon görülür (2).

Merkezi sinir sistemi kompartmanlarında bakterilerin çoğalması ile konakta şiddetli enflamatuvar cevap oluşmaktadır. Bakteri kapsülünün altında kalan yüzey bileşenleri, de sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF) yapılıp salgılanmasını uyarır (21). Bu sitokinlerin etkileri kapiller endotelinin aktivasyonuna ve bir dizi glukoproteinin uyarılmasına yol açar. Lökositler beyin kapiller endoteline yapışır ve BOS'a geçerler. Ancak opsonizasyon yetersiz, kapsüllü bakterilerin fagositozu ve öldürülmeleri çok yavaş gerçekleşir. Son zamanlarda menenjit tedavisinde patojenlerin eradikasyonuna ek olarak konak immün cevabının zayıflatılması sağlanmaktadır. Kortikosteroidler bu tedavi yaklaşımının en önemli basamağını teşkil etmektedir (22).

KLİNİK:

Bakteriyel menenjit üzerine yapılan 22 çalışmanın mega analizini yapan Radetsky, üç türlü enfeksiyon tablosu tespit etmiştir (23). Klinik tablo, belirsiz semptomlar (ateş, halsizlik, huzursuzluk, kusma) ile başvuran ve menenjit tanısı konulmadan önceki bir kaç günde hastalığın şiddetlendiği birinci form; erken dönemlerde şiddetlenen fulminant form ve ilk başvuru esnasında tanısı konulan ve takip eden günlerde giderek kötüleşen üçüncü form olarak sınıflandırılmıştır.

Klinik belirtiler büyük ölçüde hastanın yaşına bağlıdır. Genel olarak yaş küçüldükçe semptomlar atipik olabilir (13-24).

Yenidoğanda menenjit:

Yenidoğan menenjiti bu dönem ölümlerinin % 1-4'ünden sorumludur (6) Bu dönemde menenjit çocuğa ve anneye ait faktörlere bağlı gelişebilir. Prematürite, erken membran üptürü, düşük doğum ağırlığı, intrauterin enfeksiyonlar, maternal üriner sistem enfeksiyonları ve nazokomiyal bulaşma yenidoğan menenjitleriyle yakından ilişkilidir.

Bu yaş döneminde menenjitin tanınması oldukça güçtür. İlk başvuru şikayetleri özellikle belirsizdir (13-15). Ateş genellikle yoktur. Beslenmeyi reddetme, kusma, huzursuzluk, düzensiz solunum, sarılık, diare gibi bulgular menenjitte sıklıkla görülür. Geç dönemde fontanel bombe olabilir. Bebek hipotoniktir. Sepsisli yenidoğanların % 13'ünde menenjit vardır.

Sütçocuğunda menenjit:

Bu yaş grubunda hastalık etkeni olarak en sık Hemophilus influenza, N.meningitidis, ve S. pneumoniae görülmektedir. Üç yaşından küçük çocuklarda Ig G yapımının az olması bu dönemde invazif Hib enfeksiyonunun sık görülmesine neden olur. İlk birkaç ay boyunca infantlar anneden geçen antikolar sayesinde korunurlar. Üçüncü yıldan sonra gelişmeye başlayan antikolar 7 yaşında erişkin seviyesine ulaşır (6).

Pnömonokokkal menenjit ensidansı 1-3/100000'dir (8). Sıklıkla 1 yaşın altındaki infantlarda görülür ve kış ortasında sıklığı artar. Meningokok menenjiti tüm yıl boyunca

oluşabilir, fakat kış ve ilkbaharda daha sık görülür (25). N.meningiditisin nazofarenks taşıyıcılığı tüm erişkinlerde % 1-15 arasındadır (1). Ailede taşıyıcı varsa, hastalık oluşma riski % 1 olup, genel popülasyonun 1000 katıdır.

Bu yaş grubunda, klasik tablo nadiren gelişir. Ateş, kusma, huzursuzluk ve konvülziyonlar görülebilir. Fizik muayenede gergin-bombe fontanel genellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar. Ense sertliği olmayabilir. Kernig- Brudzinski bulgularını göstermek zor olabilir.

Çocukların klasik menenjit:

Klasik menenjit genellikle ateş, titreme, huzursuzluk, kusma, fotofobi ve baş ağrısı ile başlar. İlk belirti konvülziyon olabilir. Delirium ve kornea da gelişebilir. Meningokok menenjitlerinin % 90'ı kliniğe şok tablosuyla gelir.

En önemli fizik muayene bulgusu ense sertliği ve Brudzinski- Kernig bulgularının pozitif olmasıdır (5). Olguların yaklaşık yarısında ilk klinik semptomlarının ortaya çıkmasından 12-24 saat sonra ense sertliği gelişir. Boyun fleksiyon hareketlerinde ağrı ve direnç vardır. Brudzinski; boynun ani fleksiyonu ile dizlerin fleksiyon durumuna gelmesidir.

Kernig; ekstansiyon halindeki bacağın kalça ekleminde fleksiyon durumuna getirilmesi ile diğer dizde fleksiyon olması ve ekstansiyona karşı direnç oluşmasıdır. Hastalık ilerledikçe ense sertliği ilerler, baş geriye gider, sırt kaslarının spazmına bağlı opustotonus olabilir.

Bazı bulgular ise spesifik enfeksiyonlarla bağlantılıdır. Peteşi ve purpuruk döküntüler meningokoksemi için tipiktir ancak % 80 oranında Hib menenjitinde ve nadir olarak tnomokokkal menenjitte de görülebilir (26).

Eklemler tutulumu meningokokkal veya Hib menenjitinde görülebilir. Özellikle el ve ayak bileklerinde olmak üzere bir veya birkaç eklem tutulumu olabilir (26).

Meningokoksemi sırasında miyokardit ve perikardit gibi bulgular görülebilir. Menenjitlerin en fulminan tipi meningokoksik menenjittir.

TANI:

Klinik bulgular ve laboratuvar tetkikleri tanıda yardımcı olur. En önemli laboratuvar tetkiki BOS incelemesidir. Gram boyama halen önemini koruyan hızlı bir değerlendirme metodudur. BOS menenjit tiplerine göre özellikler gösterir. Tanı; BOS'un biyokimyasal incelemesi, Gram boyama ve kültürlerde bakterinin gösterilmesi ile konulur (26).

Menenjitte şüphelenildiği anda lomber ponksiyon (LP) uygulanmalıdır. LP yatarak veya oturarak L3-L4 veya L4-L5 intervertebral aralıklarından yapılır. (5-27) Yenidoğanda sepsis düşünüldüğünde LP yapılmalıdır, çünkü sepsisli yenidoğanların %20-25'inde menenjit de görülür.

Papillaödem ve semptomatik İKB artışlarında oluşabilecek serebral herniasyon riskinde ve intrakranyal kitle şüphesi mevcutsa LP esnasında dikkatli olunmalıdır (26). Bu gibi durumlarda sinir sisteminin görüntülenmesi LP öncesinde yapılmalıdır.

Bazı araştırmacılar LP'nin kısa konvülziyonlardan 30 dk sonra yapılabileceğini belirtmektedirler (28). İKB artışında ve LP'nin herniasyon riskini arttırdığı durumlarda tibiyotik tedavisinin gecikmemesi için kan kültürleri alınmalı ve antibiyotik tedavisi sinir sisteminin görüntülenmesinden önce başlanmalıdır. Görüntüleme bulguları ne olursa olsun eğer hastada klinik olarak herniasyon bulguları saptanıyorsa (bilinç kaybı, pupiller değişiklikler, okülosefalik refleks kaybı, postür anormallikleri ve papillaödem) LP geciktirilmelidir (26).

Staphylococcus aureus gibi standart olmayan bir patojen ile karşılaşılması durumunda ILS fistülü gibi anormal bağlantılar araştırılmalıdır. İmmunokimyasal testlerle otore ve xe sıvısının incelenmesinde BOS varlığı ortaya konabilir.

BOS'un sitosantrifugasyonu mikrobiyoloji laboratuvarında Gram boyamalı simenlerin tanısında kullanılmaktadır. Sitosantrifügasyon akyuvarların ayırıcı sayımında kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, sekiz hastaneden alınan 159 pnömokokkal menenjit gusunun Gram boyamalarında % 90 oranında pozitif cevap elde edilmiştir (26).

BOS bulguları

Parametre	Normal	Akut Bakteriyel	Viral	Tüberküloz
Basınç (mmH ₂ O)	150-200	Çok artmış	Normal, hafif artmış	Çok artmış
Renk	Renksiz	Boz	Renksiz	Ksantokromik
Görünüm	Berrak	Bulaünik	Berrak	Berrak
Protein (mg/dl)	15-45	Artmış	Hafif artmış	Çok artmış
Şeker (mg/dl)	45-60	Çok azalmış	Normal	Azalmış
Hücre Sayısı (/mm ³) ve cinsi	5-10, lenfosit	<1000, nötrofil	<1000, lenfosit	<1000, lenfosit

Bakteriyel menenjitli hastada BOS özellikleri:

1. Bulanık görünüm,
2. PMN hücre artışı,
3. Düşük glukoz konsantrasyonu,
4. Yüksek protein düzeyi,
5. Etken mikroorganizmaların yayma veya kültürde (+) olması

Hücre Sayısı: Sayı çok değişik olabilir. Genellikle 1000-5000 lökosit/mm³'tür. PMN hücre artışı beklenirse de bakteriyel menenjitli hastaların % 10'unda monositik patern görülebilir (6).

Glukoz: BOS glukoz konsantrasyonu metabolik ihtiyacın artmasından ve artmış kullanımından dolayı düşüktür. BOS glukoz değerinin, eş zamanda alınan serum glukoz konsantrasyonunun yarısından az olması anormal kabul edilir. BOS glukoz konsantrasyonunun 20 mg/dl'nin altında olması sensorinöral işitme kaybı ile yakından ilişkilidir (6). Glukoz konsantrasyonunun normale dönmesi tedaviye yanıtın göstergesidir.

Protein: Normal olarak bebeklerde ve çocuklarda 40 mg/dl'nin altındadır. 100 mg/dl'nin üzerinde olması bakteriyel menenjitli düşündürür. Sağlıklı pretermelerde ve yenidoğanlarda ise normalden de yüksek olabilir.

Yayma: Yaymalar Gram ve Ziehl-Nielsen gibi boyalarla boyanmalıdır. Gram boyamada bakterilerin gösterilmesi, mikroorganizmanın sayısı ile ilgilidir. Genellikle % 70-90 (+) elde edilir (6-7).

Kültür: Her alınan BOS için hücre görülmesi de yapılmalıdır. BOS kanlı agar ve Löwenstein—Jensen besiyeri gibi vasatlara ekilmelidir. Önceden antibiyotik tedavisi verilmiş olgularda kültür sonuçlarında (+) bulma oranı % 70-85'ten % 50'ye düşer. Kan kültürlerinde % 80-% 90 etken bakteri gösterilebilir (26).

BOS Basıncı: Normal değer yenidoğanda 50-60 mm H2O süt çocuğu ve çocuklarda 80-90 mm H2O'dur. Bakteriyel menenjitte BOS basıncı 150-200 mm H2O'ya kadar çıkar (30).

Diğer tanı yöntemleri: Partikül aglütinasyon testleri kapsüllü mikroorganizmaların kapsüler polisakkarit antijenini aramaya yönelik hızlı testlerdir. Hib, pnömokok ve meningokok menenjitlerinde hasta önceden antibiyotik kullanmış olsa bile tanı koydurabilir. Limulus lizat testi ise endotoksin yapan gram (-) bakterilerin gösterilmesinde yararlıdır (26). BOS'ta enzim çalışmaları da yapılabilir. LDH; bakteriyel menenjitte fazla miktarda, viral menenjitte ise az miktarda artar. Kreatinin fosfokinaz; olguların yarısında artar. Laktik asit bakteriyel menenjitte artar, viral menenjitte artmaz.

AYIRICI TANI:

Aseptik menenjit:

BOS lenfosit artışı vardır. Normal veya hafif azalmış glukoz konsantrasyonu ve hafif mış protein konsantrasyonu saptanır. Hastalığın erken döneminde PMN hücre hakimiyeti görülür, ancak 12-24 saat sonra tekrarlanan LP'de tipik lenfosit hakimiyeti saptanır (5b).

Tüberküloz Menenjit:

BOS'ta artmış hücre sayısı (50-500 hücre/mm³) ve lenfosit hakimiyeti, glukoz seviyesinin düşük, proteinin çok yüksek olması, kültürlerin (-) olması ve tüberküloz basili için (-) kültür elde edilmesi; (+) PPD testi; akciğer filmlerinde tüberküloz lezyonunun gösterilmesi; ve aktif tüberkülozlu hastayla temas öyküsü ile teşhis konur (5c).

Beyin Absesi:

Kafa travması, kronik otitis media, sinüzit ve siyanotik konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda septik embolizasyon sonucu gelişebilir. Genellikle fokal nörolojik bulgular oluşabilir. BOS incelemesinde normal veya artmış lökosit sayısı, glukozun normal olduğu ve protein konsantrasyonunun hafifçe artmış olduğu saptanır. Kültürler genellikle negatiftir. Apsenin subaraknoid aralığa veya ventriküle açılması sonucunda (+) kültürler elde edilebilir (5a).

Kurşun Ensefalopatisi:

BOS'ta glukoz konsantrasyonu normaldir. Ayrıca yüksek lenfosit sayısı saptanır. Periferik yaymada bazofilik noktalanma, röntgende uzun kemiklerin metafizyel uçlarında riier dansite artışı, koproporfiri ve artmış kan kurşun seviyesinin tespiti tanıda yardımcıdır (5a).

Beyin tümörü:

Beyin tümörleri de beyin absesi bulguları verir. Ama daha sinsisi bir gelişim gösterir. Genelde ateş ve akut hastalık belirtisi yoktur (5a).

Meningismus:

Meningeal irritasyon belirtileri gösteren ve normal BOS bulguları veren bir durumdur. Coğunlukla pnömoni, akut otitis media, akut tonsillit ve diğer ateşli enfeksiyon hastalıkları seyrinde görülür (5a).

KOMPLİKASYONLAR:

1. Periferik dolaşım kollapsı: Özellikle meningokokkal menenjitli hastalarda görülür.
2. Nörolojik komplikasyonlar: Bakteriyel menenjitte görülen nörolojik sekeller 3 ana başlıkta toplanmaktadır:
 - 1) İşitme kaybı; iç kulağın subaraknoid boşluk enfiyasyonundan etkilenmesi ve invazyonu,
 - 2) Obstrüktif hidrosefali,
 - 3) Beyin parankim hasarı, fokal sensori-motor defisitler, mental retardasyon, öğrenme kusurları, kortikal düzeyde körlük ve konvülsiyonlar sayılabilir (2). Fasiyal paralizi ve görme defektleri % 10-15, kalıcı işitme kaybı ise % 5-20 sıklıkta görülür.
3. Konvülsiyonlar: Menenjitli hastaların 1/3'ünde hastaneye başvurmadan önce veya ilk günde genellikle ateşli konvülsiyonlar görülür (26). Fokal konvülsiyonlarda ve geç dönemde ortaya çıkan ve durdurulamayan konvülsiyonlarda prognoz kötüdür. Geç dönem konvülsiyonlarında uygunsuz antidiyretik hormon salınımına bağlı hiponatremi, serebrit, subdural efüzyon, vasküler tromboz ve abse oluşumu düşünülmelidir.
4. Subdural efüzyon: Hastaların 1/3'ünde görülür.
5. Artrit: Erken dönemde H.influenza menenjitlerinde mikroorganizmaların direkt invazyonuna bağlıdır. Dördüncü günden sonra oluşursa genellikle meningokokkal enfeksiyona ve gelişen immün komplekslere bağlıdır (26).
6. Hidrosefali: Genellikle yetersiz tedavi sonucu gelişir (27).
7. Artmış intrakranyal basınç:
 - a. Sitotoksik serebral ödem: Hücre ölümü nedeniyle gelişir.
 - b. Vazojenik serebral ödem: Sitokinlere bağlı artmış kapiller geçirgenlik nedeniyle gelişir.
 - c. İnterstisyel serebral ödem: Artmış hidrostatik basınca bağlıdır.
 - d. BOS'un araknoid villiden geri emilim bozukluğuna bağlı olarak 1KB artabilir. Bulgular; papilaödem, 3. ve 6. sinir paralizileri, apne, bradikardi ve bilinç kaybıdır.

- e. Beyin absesi.
- f. Uygunsuz Antiditiretik Hormon salınım sendromu (SIADH): Hiponatremi, hipoosmolarite, idrar osmolaritesinde ve idrarda Na atılımında artış vardır. Uygunsuz ADH salınımına bağlı su birikimi İKB'yı arttırır (27).

TEDAVİ

Başlangıçta ampirik tedavi, belirli yaş grubu için spesifik mikroorganizmaları kapsayacak şekilde olmalıdır (22).

Yenidoğanlarda:

Ampisillin (veya Penisillin G) ve aminoglikozid kombinasyonu kullanılabilir. Ancak aminoglikozide karşı direnç saptanması, odyolojik ve renal fonksiyonlar üzerinde yan etkilerinin olması ve BOS'ta düşük bakterisidal aktivitesinden dolayı ampisillin ve sefotaksim kombinasyonu da uygulanabilir. Seftriakson ise bilirubini albumine bağlama yerinden ayırdığı ve intestinal florayı inhibe ettiğinden dolayı tercih edilmez.

Tedavinin süresi, klinik yanıt ve tedavi başladıktan sonra BOS kültürlerinin (+) devam etme süresinin göre değişir (22). GBS ve L.monositogenes için 10-14 gün; Gram (-) rik basiller için kültürler steril olduktan sonra minimum 2 hafta kadar tedavi devam edilmelidir. Yenidoğanlarda klinik cevabın belirlenmesi fizik muayene ile daha zor olduğundan tedavi bitiminde BOS kültürü yapıp ek tedaviye karar verilir. İntrakranyal komplikasyonlar olmadığından emin olmak için BT ve MRİ yapılmalıdır.

1-3 aylık infantlarda:

Ampisillin (200 mg/kg/gün) ve sefotaksim (200mg/kg/gün) veya ampisillin ve frriakson (100 mg/kg/gün) tedavisi verilebilir.(22)

Daha Büyük Çocuklarda:

Ampisillin ve kloramfenikol uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ancak küçük çocuklarda belirlenemiyen bir etkisi olabileceği ve fenobarbital, fenitoin v.b. bazı

ilaçlarla farmakolojik etkileşim gösterebildiği için kloramfenikol artık terkedilmeye başlanmıştır.

Bunun yerine sefotaksim ve seftriakson kullanılmaktadır. (22-36) Üçüncü nesil losporinlerin tercih nedenleri, GBS suşlarında %20'den fazla penisilin direncinin gelişmiş olması ve bu ilaçların BOS kültürlerini daha hızlı sterilize etmeleridir. Yapılan araştırmalarda ampisiline direnç yüksek olarak bulunmuştur. Bu yüzden Hib aşısı ile aşılanmış küçük çocuklarda ampirik tedavi olarak ampisilin ve kloramfenikol önerilmektedir (37).

Tedavi süresi meningokokkal menenjitte 7 gün, H.influenza'da 7-10 gün ve pnömokal menenjitte 10 gün veya daha uzun sürelidir (38).

Steroid Tedavisi:

Son yıllarda menenjitlerde steroid kullanımı ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır (22-39-41). Bunların çoğunda steroid kullanım ile BOS sitokin 1.rasvonlarında azalma ve nörolojik sekeller oranlarında düşme saptanmıştır (39-41). Antibiyotik tedavisinden birkaç saat önce verilmesiyle daha iyi sonuçlar alınır.

PROGNOZ:

Prognoz; hastanın yaşına, antibiyotik tedavisine başlamadan önce geçen zamana, organizmanın tipine, teşhis sırasında BOS'ta bulunan bakteri ve aktif bakteriyel ürünlerin miktarına, konağın enflamatuar cevabına yoğunluğuna ve BOS kültürlerinin steril olması için geçen zamana bağlıdır (6).

Hasta yaşı ne kadar küçükse prognoz da o kadar kötüdür. En yüksek mortalite ve morbidite oranları yenidoğan döneminde görülür. Gram (-) enterik basiller, GBS pnömokoklar ile meydana gelen enfeksiyonlar en kötü prognoza sahiptirler.

Bakteri ürünlerinin miktarı konakta oluşan enflamatuar mediatörlerle ilişkilidir. Bakteri ve ürünlerine karşı subaraknoid aralıkta oluşan konak yanıtın şiddeti kalıcı sekel oranını gösterir (6).

GEREÇ VE YÖNTEM

HASTA GRUBU

Çalışmamızda, Haydarpaşa Numune Hastanesi Çocuk Hastalıkları Kliniğinde MAYIS 2002-MAYIS 2007 tarihleri arasında akut bakteriyel menenjit tanısı olarak takip edilen hastalar değerlendirildiler. Olgular; yaş, cinsiyet, ilk başvuru şikayetleri ateş, baş ağrısı, kusma, ense sertliği, letarji, konvülsiyon, döküntü, kan değerleri (CRP, lökosit miktarı, çomak polimorfonükleer hücre ve çomak, total hücre oranları), yatış öncesi antibiyotik kullanımı öyküsü, kültür sonuçları (kan ve BOS), kullanılan tedavi şekli, destek tedavi metodları varlığı, gelişen akut komplikasyonlar (apse, hidrosefali, subdural effüzyon, ventrikülit, ex), yatış süresi ve hastaların taburcu oluş şekilleri açısından retrospektif olarak değerlendirildiler.

Çalışmaya alınan olguların yaşları 4 ay ile 14 yaş arasında değişmekte olup ortalama yaş 5,25-+4,12 dir.

YÖNTEM:

Çalışmamızda, Haydarpaşa Numune Hastanesi Çocuk Hastalıkları Kliniğinde MAYIS 2002-MAYIS 2007 tarihleri arasında akut bakteriyel menenjit tanısı olarak takip edilen hastalar değerlendirildiler. Olgular; yaş, cinsiyet, ilk başvuru şikayetleri ateş, baş ağrısı, kusma, ense sertliği, letarji, konvülsiyon, döküntü, kan değerleri (CRP, lökosit miktarı, çomak polimorfonükleer hücre ve çomak, total hücre oranları), yatış öncesi antibiyotik kullanımı öyküsü, kültür sonuçları (kan ve BOS), kullanılan tedavi şekli, destek tedavi metodları varlığı, gelişen akut komplikasyonlar (apse, hidrosefali, subdural effüzyon, ventrikülit, ex), yatış süresi ve hastaların taburcu oluş şekilleri açısından değerlendirildiler.

Çalışmaya zamanında doğan, özgeçmişinde hastanede yatış öyküsü olmayan, motor ve mental gelişimi tamamen sağlıklı hastalar dahil edildi. Posttravmatik menenjit, multiple konjenital anomalisi olanlar asfiktik doğum hikayesi olanlar ve MSS anomalisi olanlar dahil edilmedi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki kare test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma Mayıs 2002-Mayıs 2007 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde toplam 46 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 4 ay ile 14 yaş arasında değişmekte olup ortalama yaş 5.25 ± 4.12 dir.

Tablo 1: Çalışmaya alınan olguların tanımlayıcı özellikleri

Tablo 1A: Çalışmaya alınan olguların yaş ve yatış süresine göre tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

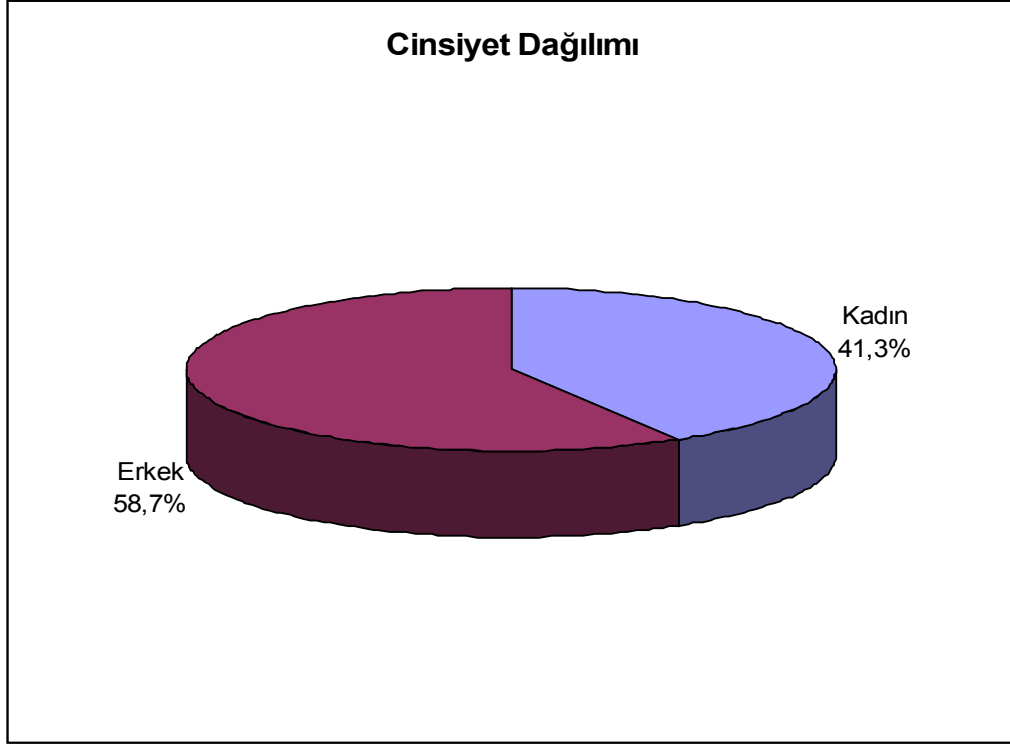
	Min – Max	Ort±SD
Yaş (yıl)	4 ay-14 yaş	5,25±4,12
Yatış süresi (gün)	2-38 gün	11,93±4,81

Tablo 1B: Çalışmaya alınan olguların cinsiyet ve gelişmiş şikayetlerine göre tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

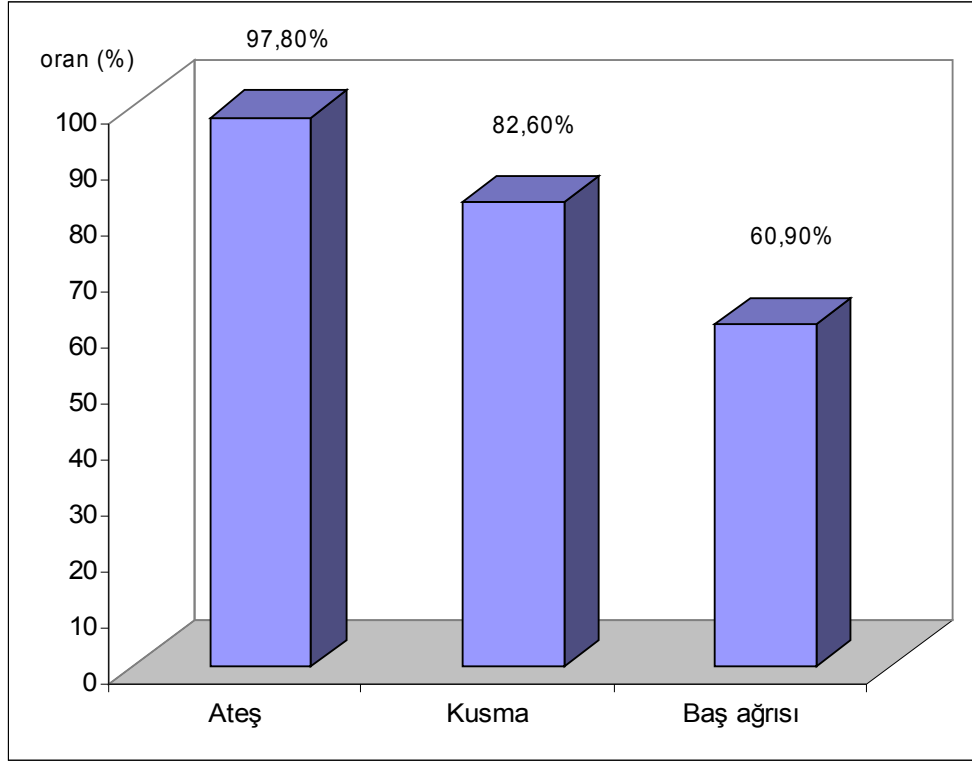
		n	%
Cinsiyet	Kadın	19	41,3
	Erkek	27	58,7
Ateş		45	97,8
Kusma		38	82,6
Baş ağrısı		28	60,9
Sonuç	Komplikasyonsuz Taburcu	40	87,0
	Komplikasyon gelişen	5	13,0
	Ex	1	

Olguların hastanede yatış süreleri 2 ile 38 gün arasında değişmekte olup ortalama 11.93 ± 4.81 gündür. Çalışmaya alınan olguların % 41.3'ü kadın ve % 58.7'si ise erkektir. Ateş görülen olgu oranı % 97.8; kusma görülme oranı % 82.6 ve baş ağrısı görülme oranı ise % 60.9'dur.

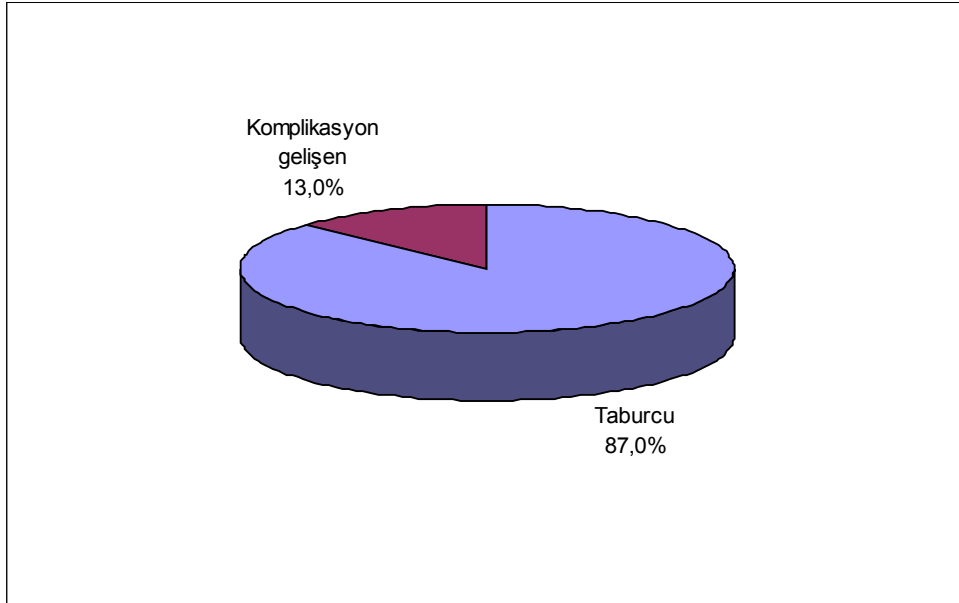
Sonuç değerlendirildiğinde; 40 olgunun % 87'sinin sağlıklı bir şekilde taburcu edildiği; 6 olguda % 13'ünde ise komplikasyon geliştiği görülmüştür.



Şekil 1: Olguların cinsiyetlere göre dağılım grafiği



Şekil 2: Ateş, kusma ve baş ağrısı görülme durumuna göre dağılım grafiği



Şekil 3: Sonuçlara göre dağılım grafiği

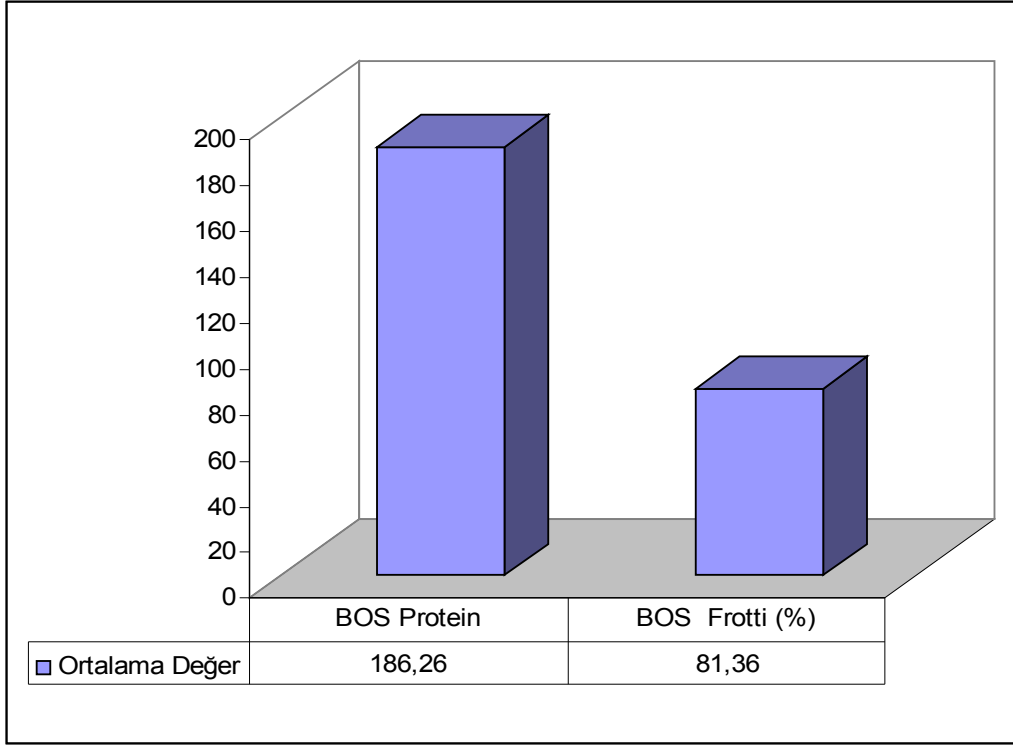
Tablo 2: Çalışmaya Alınan Olgulardaki Laboratuvar Özelliklerinin Dağılımı

	Min – Max	Ort±SD
Lokosit(/mm ³)	2900-44200	18150,0±9052,7
CRP(mg/dL)	13-141	44,28±29,74
BOS Protein(mg/dL)	34-800	186,26±139,88
BOS glukozu /Kan Glukozu	0,10-0,70	0,45±0,15
BOS Frotti (%)	60-100	81,36±12,03
	n	%
BOS Kültürü	7	15,2
Hemokültür	3	6,5
Dexametazon kullanımı	40	87,0
Yatış öncesi antibiyotik kullanımı	20	43,5
Hücre sayısı(/mm ³)	500-1000	54,3
	≥ 1000	45,7

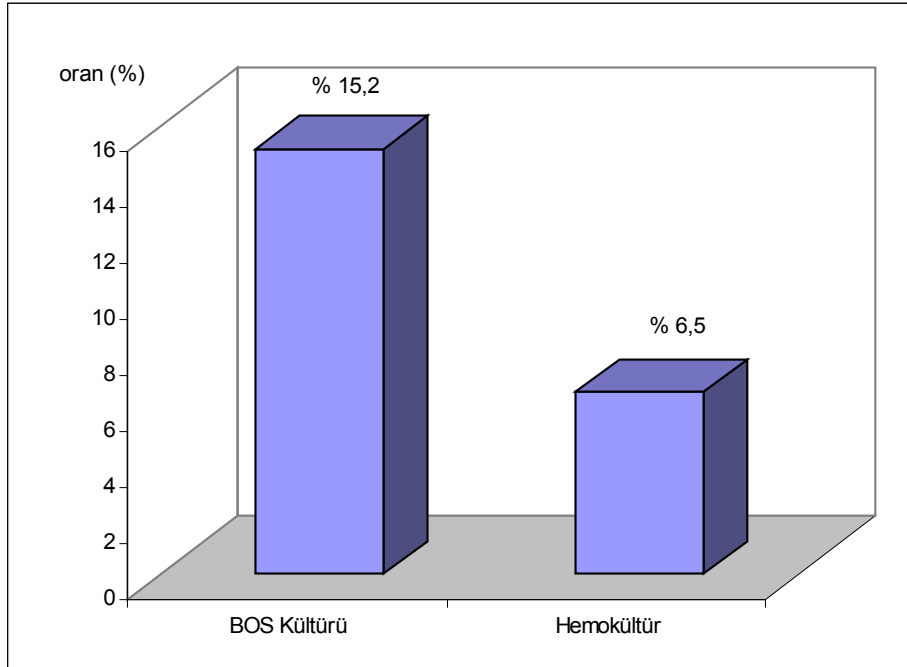
Çalışmaya alınan olgulardaki lokosit miktarı 2900 ile 44200 arasında değişmekte olup ortalama 18150.0±9052.7'dir; CRP düzeyleri 13 ile 141 arasında değişmekte olup ortalama 44.28±29.74'dür. BOS protein düzeyleri 34 ile 800 arasında değişmekte olup ortalama 186.26±139.88'dir. BOS glukoz/Kan glukozu oranları ise 0,10 ile 0,70 arasında değişmekte olup ortalama 0,45±0,15'dir. BOS frotti yüzdeleri ise % 60 ile % 100 arasında değişmekte olup ortalama % 81.36±% 12.03'dür.

BOS kültürü pozitif olan olgu sayısı 7 (% 15.4); Hemokültür pozitif olan olgu sayısı 3 (% 6.5); dexametazon kullanan olgu sayısı 40 (% 87) ve yatış öncesi antibiyotik kullanan olgu sayısı 20 (% 43.5) dir.

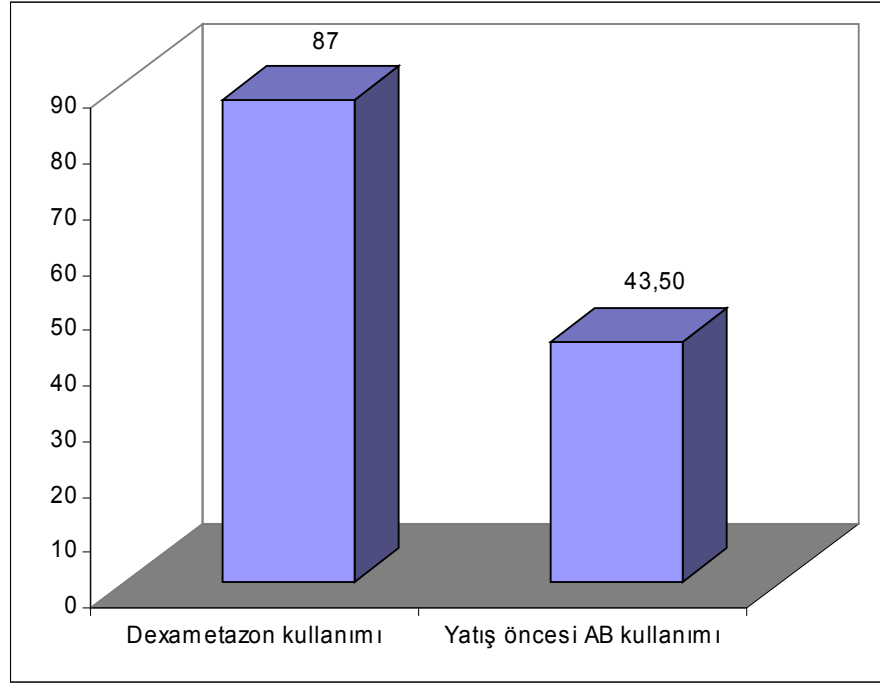
Hücre sayısı 500 ile 1000 arasında olan olgu sayısı 25 (%54.3); 1000 ve üzeri olan olgu sayısı ise 21 (% 45.7) dir.



Şekil 4: BOS protein ve BOS frotti düzeylerinin ortalamalarının dağılımı



Şekil 5: BOS kültürü ve hemokültür varlığının dağılımı



Şekil 6: Dexametazon kullanımı ve yatış öncesi antibiyotik kullanımının dağılımı

Tablo 3: Komplikasyon durumuna göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi

		Komplikasyon		Test Değ; p
		Var (n=6)	Yok (n=40)	
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Yaş (yıl)		3,90±4,92 (1,25)	5,45±4,02 (5,50)	Z:1,212 p:0,226
Yatış süresi (gün)		15,83±12,49 (12,0)	11,35±2,00 (10,0)	Z:0,731 p:0,465
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	2 (%33,3)	17 (%42,5)	F χ^2 p:1,000
	Erkek	4 (%66,7)	23 (%57,5)	
Ateş		6 (%100)	39 (%97,5)	F χ^2 p:1,000
Kusma		5 (%83,3)	33 (%82,5)	χ^2 :0,003; p:0,960
Baş ağrısı		4 (%66,7)	24 (%60,0)	χ^2 :0,097; p:0,755

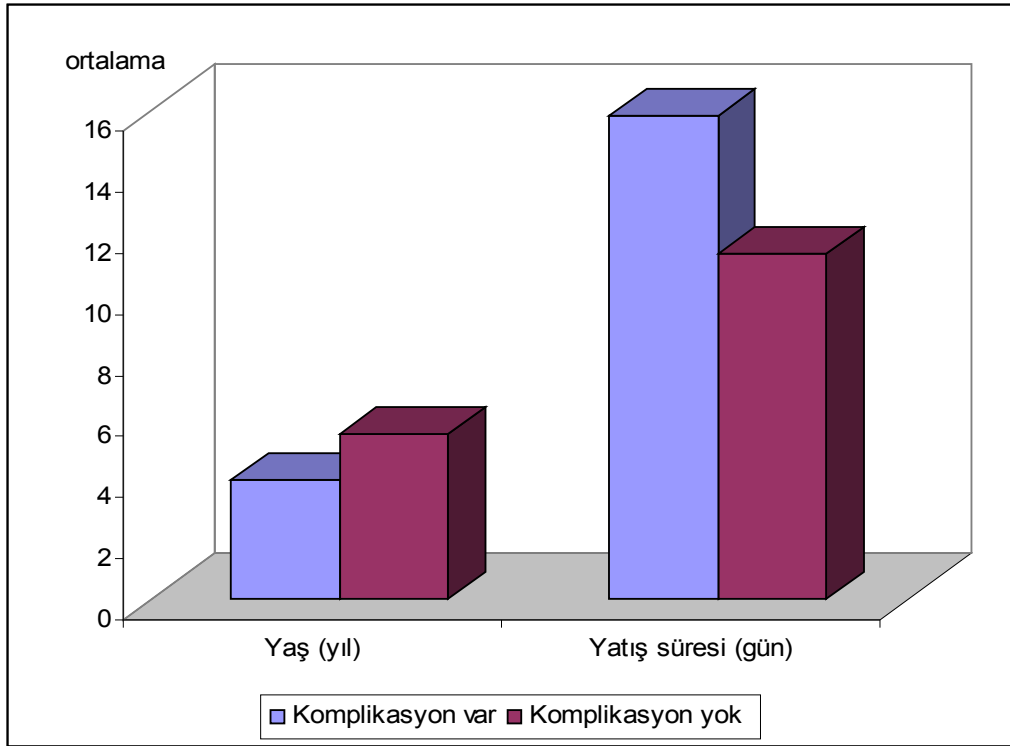
Z: Mann Whitney U test

χ^2 :Ki kare test

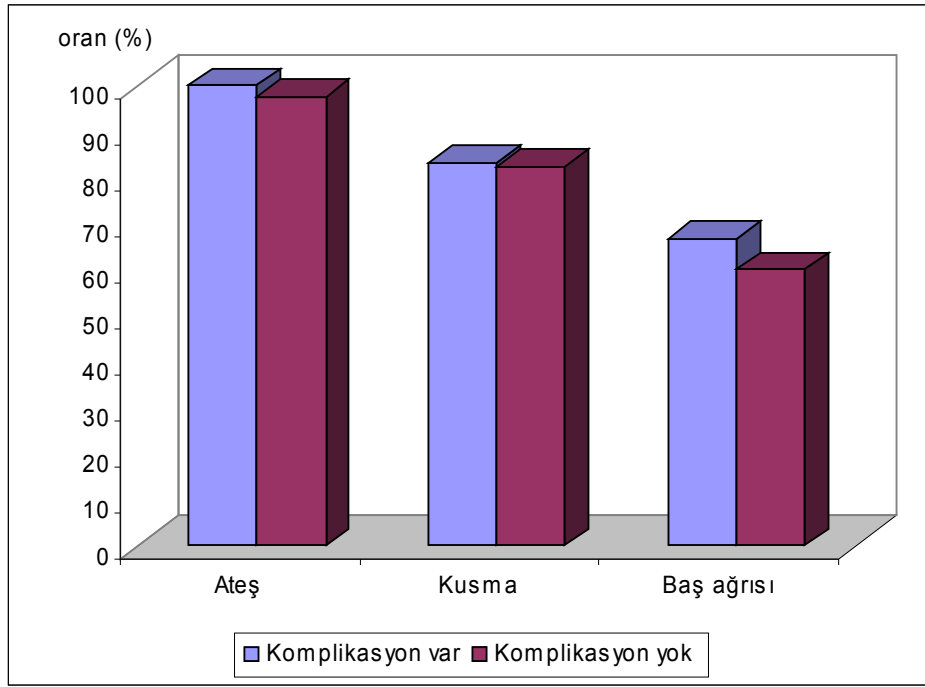
F χ^2 :Fisher's exact test

Yaşlara göre komplikasyon gelişen ve gelişmeyen olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$). Cinsiyet dağılımları da komplikasyon gelişme durumuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Yatış süreleri komplikasyon gelişen olgularda daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Ateş görülme oranları, kusma oranları ve baş ağrısı görülme oranları komplikasyon gelişen ve gelişmeyen olgularda anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).



Şekil 7: Komplikasyon durumuna göre yaş ve yatış süresi dağılımı



Şekil 8: Komplike durumuna göre ateş, kusma ve baş ağrısı dağılımı

Tablo 4: Komplike durumuna göre lokosit, CRP, BOS protei; BOS protein/Kan glukozu oranı; BOS frutti, BOS kültürü ve hemokültür değerlendirmesi

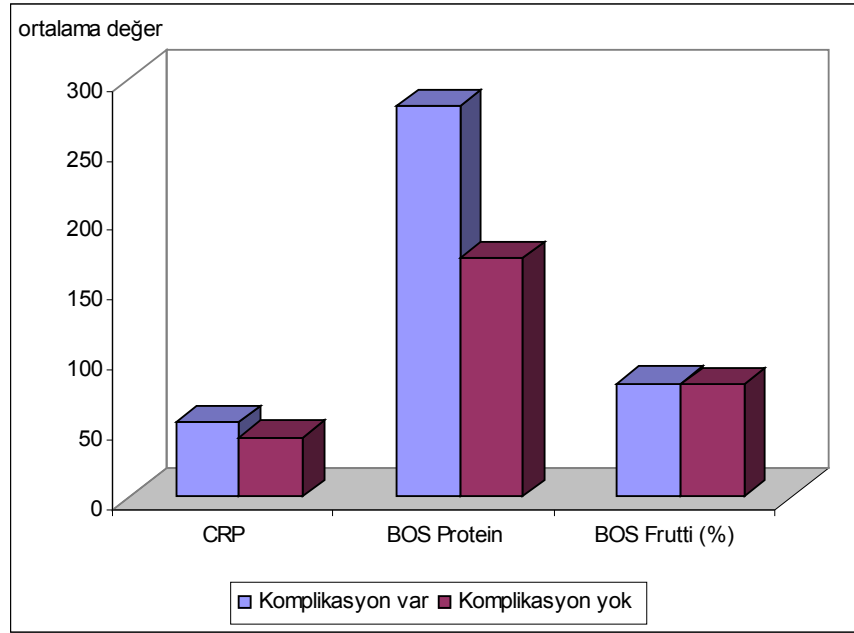
	Komplikasyon		Test Değ;p
	Var (n=6)	Yok (n=40)	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
CRP(mg/dl)	53,33±32,91 (40,0)	42,92±29,45 (31,0)	Z:1,103 p:0,311
Lokosit(/mm ³)	23883,3±16687,1 (24250,0)	17290,0±7283,1 (16950,0)	Z:0,620 p:0,535
BOS Protein(mg/dl)	280,6±262,0 (185,0)3	172,1±110,4 (166,5)	Z:0,979 p:0,328
BOS Glukozu /Kan Glukozu	0,52±0,09 (0,47)	0,45±0,15 (0,46)	Z:1,045 p:0,296
BOS Frutti (%)	81,6±13,3 (80,0)	81,3±12,0 (80,0)	Z:0,101 p:0,919
	n (%)	n (%)	
BOS kültürü	1 (%16,7)	6 (%15,0)	F χ^2 p:1,000
Hemokültür	1(%16,7)	2 (%5,0)	F χ^2 p:0,349

Z: Mann Whitney U test

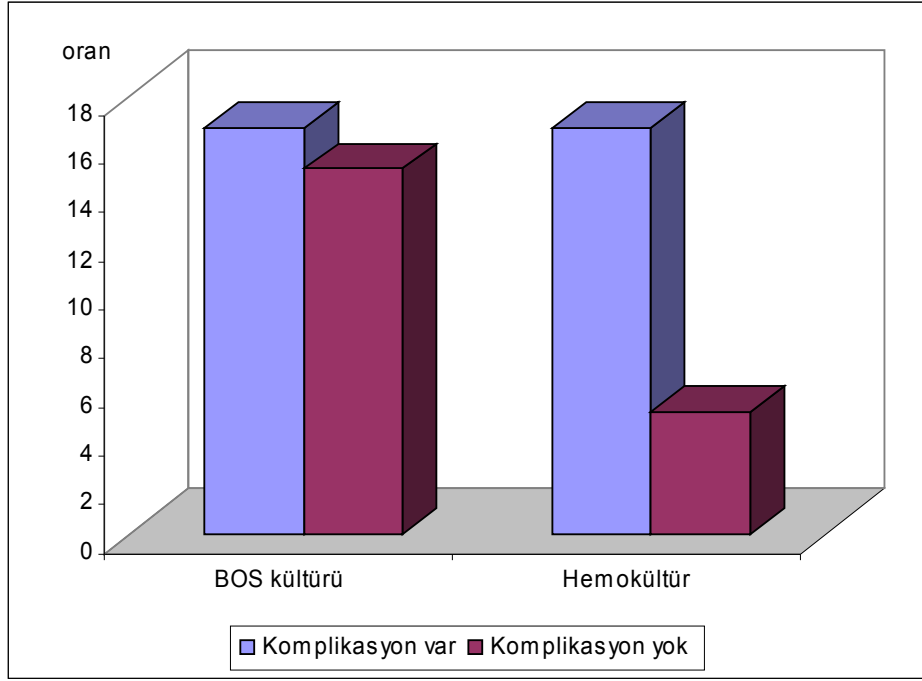
F χ^2 :Fisher's exact test

Komplikasyon görülen olgularda CRP düzeyleri bir miktar yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır ($p>0.05$). Lokosit düzeyleri de komplikasyon görülen olgularda daha yüksek olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). BOS protein düzeyleri ve BOS protein/kan glukozu oranları da komplikasyon görülen olgularda daha yüksek olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). BOS frutti düzeyleri komplikasyon durumuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

BOS kültürü komplikasyon görülen ve görülmeyen olgularda hemen hemen aynı oranlarda görülmekte olup aralarında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$). Hemokültürde pozitiflik oranı komplikasyon görülen olgularda daha yüksek olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 9: CRP, BOS protein ve BOS frottinin komplikasyonlara göre dağılımı



Şekil 10: BOS kültürü ve hemokültür oranlarının komplikasyonlara göre dağılımı

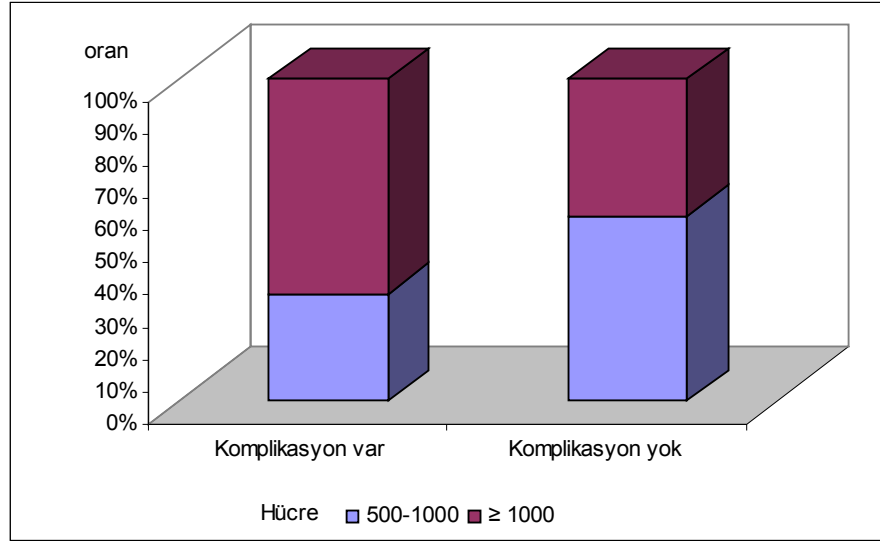
Tablo 5: Hücre sayısı, dexametazon kullanımı ve yatış öncesi antibiyotik kullanımının komplikasyon durumuna göre değerlendirilmesi

		Komplikasyon		Test Değ; p
		Var (n=6)	Yok (n=40)	
		n (%)	n (%)	
Hücre sayısı	500-1000	2 (%33,3)	23 (%57,5)	F χ^2 p:0,390
	≥ 1000	4 (%66,7)	17 (%42,5)	
Dexametazon Kullanımı		5 (%83,3)	35 (%87,5)	χ^2 :0,080 p:0,777
Yatış öncesi antibiyotik kullanımı		4 (%66,7)	16 (%40,0)	F χ^2 p:0,380

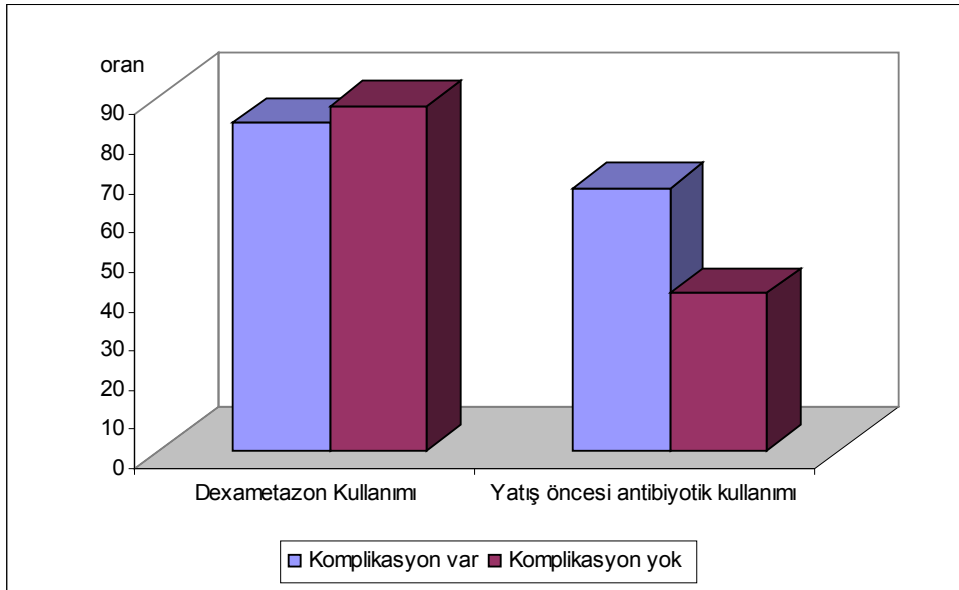
χ^2 :Ki kare test

F χ^2 :Fisher's exact test

Hücre sayısı 1000 ve üzerinde olan olgularda komplikasyon varlığı daha yüksek oranda görülmesine rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Dexametazon kullanımı ile komplikasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0.05$). Yatış öncesi antibiyotik kullanımı olan olgularda komplikasyon görülme oranı daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 11: Hücre sayılarının komplikasyonlara göre dağılımı



Şekil 12: Dexametazon kullanımı ve yatış öncesi antibiyotik kullanımının komplikasyonlara göre dağılımı

Tablo 6: Letarji, ense sertliği, konvülsiyon ve döküntü varlığının komplikasyon durumuna göre değerlendirmesi

	Komplikasyon		Test Değ; p
	Var (n=6) n (%)	Yok (n=40) n (%)	
Letarji	4 (%66,7)	15 (%37,5)	F χ^2 p:0,213
Ense sertliği	3 (%50,0)	19 (%47,5)	F χ^2 p:1,000
Konvülsiyon	4 (%66,7)	16 (%40,0)	F χ^2 p:0,380
Döküntü	3 (%50,0)	5 (%12,5)	F χ^2 p:0,046*

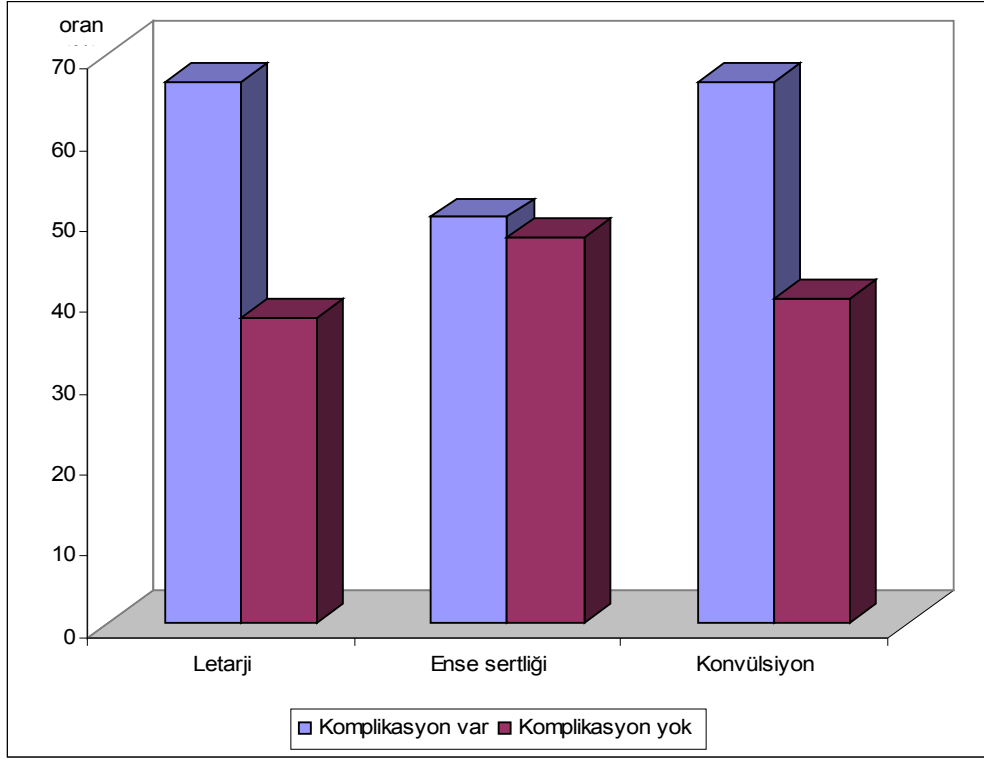
χ^2 :Ki kare test

F χ^2 :Fisher's exact test

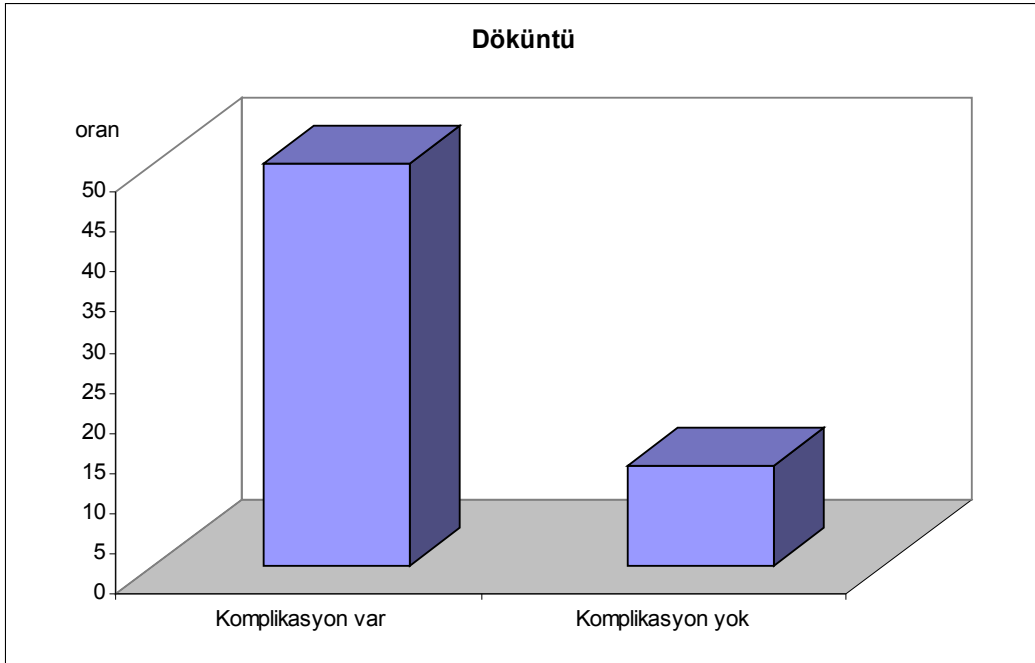
*p<0,05

Letarji görölme oranı komplikasyon görülenlerde anlamlı düzeyde yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (p>0.05). Ense sertliği ve konvülsiyon varlığı oranları da komplikasyon görülenlerde daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Döküntü görölme oranı komplikasyon gelişenlerde anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (p<0.05).



Şekil 13: Letarji, ense sertliği ve konvülsiyon varlığının komplikasyonlara göre dağılımları



Şekil 14: Döküntü durumunun komplikasyonlara göre dağılımları

TARTIŞMA

Akut bakteriyel menenjit ülkemiz çocuklarında önemli ölüm ve nörolojik sekel sebebidir. Erken teşhis ve uygun antibiyotik tedavisi tedavinin en önemli basamağıdır.

Çalışmamızda ateş, kusma, başağrısı, döküntü, ense sertliği, letarji, konvülsiyon şeklindeki klinik bulgular; kan biyokimyasında CRP, lökosit değerleri; BOS 'da protein, BOS glukoz/kan glukoz oranı, gram boyama; hemokültür ve BOS'da üreme şeklindeki bulgularla veya normal akciğer grafisi ve PPD testinin negatif olması ile 46 hasta akut bakteriyel menenjit tanısı almıştır.

Celik N. Ve ark 'da negatif gram boyama ve üreme olmaması durumunda BOS parametreleriyle akut bakteriyel menenjit tanısını koymuşlardır (50).

Bu retrospektif çalışmada akut bakteriyel tanısı alan çocuklarda gelişen akut komplikasyonların sıklığını % 13 olarak tespit ettik. Entesar H. Husainin yaptığı çalışmada % 16 olarak bulunmuş (42).

Mortalite hızı farklı serilerde % 1.4 ile % 47 arasında değişmektedir (54-68).

Çalışmamızda 1 hastayı kaybettik. Bu hasta 1 yaşında başvuruda genel durumu çok kötü olan beyin ödemi nedeniyle kaybettiğimiz bir hastaydı. Mortalitemiz diğer gelişmekte olan ülkelere göre daha düşük % 2.3. Gelişmiş ülkelerde Baraff ve arkadaşları'nın yaptığı çalışmada mortaliteyi % 4.5 olarak bulmuşlar (43). Gelişmekte olan ülkelere mortalite gelişmiş ülkelere göre daha yüksek. (% 4.8'e karşı % 9.1) (44). E. Molyneux ve ark. yaptığı çalışmada Blantyre'de mortalite % 46, Liverpool'da mortalite % 7 olarak bulunmuştur (45). Entesar H. Husain'in çalışmasında akut bakteriyel menenjit tanısı alan 172 hastanın 2'si kaybedilmiş (42).

Al Khorasani ve ark. yaptığı çalışmada Hib aşılamaından önce % 10 olarak tespit edilmiş (46). Tuncer O. ve ark. yaptığı çalışmada 48 hastanın 6'sı kaybedilmiştir (48).

Bizim çalışmada mortalitenin bu kadar düşük olmasının sebebi erken tanı ve ampirik antibiyotik seçiminin isabetiyle açıklanabilir.

Çalışmamızda yaş, cinsiyet, yatış süresi, ateş, meningeal bulgular, BOS'da hücre sayısının, protein değerinin yüksekliği ile komplikasyon görülme arasında bir ilişki saptanmamıştır. Singhi P. ve ark. yaptığı çalışmada da bu faktörlerle prognoz arasında bir ilişki saptanmamıştır (44). Hastalarımızda daha küçük yaşta daha fazla komplikasyon

gelişmedi veya akut bakteriyel menenjit sıklığında artma ile karşılaşmadık. Bu durum bazı çalışmalarda farklıdır (51-52).

Kirimi E. Ve ark yaptığı çalışmada BOS’ da lökosit sayısının düşük olması ve CRP yüksekliği ile kötü prognoz arasında pozitif ilişki saptanmışlardır (53).

Aynı çalışmada 48 hastanın 6’sı (% 12.5) kaybedilmiştir.

Gelişmekte olan ülkelerde hastalar hastaneye genel durumu daha kötü, bilinc durumu daha kötü ve daha fazla konvülsiyon ile başvuruyorlar (45). Bizim çalışmamızda da % 4 hasta letarjikti, % 4.3 hasta konvülsiyon ile başvurmuştu. Bu durumda prognozu kötü etkilememiştir.

Çalışmamızda febril konvülsiyon ile komplikasyon ve prognoz arasında ilişki saptanmamıştır. Elizabeth M. ve ark.nın yaptığı çalışmada konvülsiyon prognozu kötüleştirilmiş (45). Bir çok çalışmada akut bakteriyel menenjitin akut fazında konvülsiyon geçirmiş olmak morbidite ve mortaliteyi arttırmış (47).

Bizim çalışmamızda BOS kültürü pozitif olgu sayısı % 15.4. Al Khorasani ve ark. yaptığı çalışmada BOS kültürü pozitif olgu % 30.1 bulunmuş (46). BOS kültürlerinin 4’ünde S. Pnömoni, 1’inde H. İnf., 1’inde meningokok,1’nde de MSSA üremiştir. BOS kültüründe sadece MSSA üreyen hastada komplikasyon gelişmiştir. Ülkemizde Hib aşısının uygulanmasıyla beraber Hib infeksiyonunun yerini üreme olan olgulardan görüldüğü gibi pnömokok infeksiyonu almıştır. BOS kültüründe üreme olan hastalarda Pnömokok infeksiyonuna bağlı komplikasyon görülmemesi nedeni uygun antibiyotik (vankomisin) tedavisine erken başlanmış olduğu kanısındayız.

Çalışmamızda 2 hastada subdural ampiyem, 2 hastada subdural efüzyon, 1 hastada subaraknoid ampiyem akut komplikasyon olarak tespit ettik. Tuncer O. ve ark. yaptığı 48 pürülan menenjit tanısı almış çalışmada en sık hidrocefali ve subdural efüzyon anormal CT bulgusu olarak saptanmıştır (48).

Çalışmamızda döküntü ile akut komplikasyon arasında pozitif bir korelasyon saptadık. E. Molyneux ve ark yaptığı çalışmada gelişmiş bir bölge olan Liverpool’da döküntülü meningokok menenjitine yani sepsis tablosuna daha sık rastlanmıştır; gelişmekte olan Blantyre bölgesinde meningokok menenjiti olan hiçbir hastada döküntü tespit edilmemiştir.

Liverpol’daki hastaneye mortalitesi daha düşük olan meningokok menenjiti daha fazla başvurmuştur (45).

Bizim daha önce 1999–2001 yılları arasında yaptığımız çalışmada 49 hastaya akut bakteriyel menenjit tanısı konmuştur (49). Kliniğimizde Akut bakteriyel menenjit sıklığında azalma olmuştur. Hib aşısının yapılmasının yaygınlaşması nedeniyle hasta sayımızda azalma olduğu kanısındayız.

Sonuç olarak akut bakteriyel menenjit gelişmekte olan ÷lkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir, halk sağlığı önlemleri sekelleri azaltmak ve enfekte olan çocuklarda mortaliteyi azaltmak için gerekli önlemleri almak zorundadır.

SONUÇLAR

Haydarpaşa Numune Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde Mayıs 2002-Mayıs 2007 tarihleri arasında akut bakteriyel menenjit tanısı alarak takip edilen hastaların değerlendirilmesi sonucunda elde edilen veriler şu şekilde özetlenebilir:

1. Olguların yaşları 4 ay ile 14 yaş arasında değişmekte olup ortalama yaş 5.25 ± 4.12 dir.
2. Çalışmaya alınan olguların % 41.3'ü (19) kadın ve % 58.7'si (27) ise erkektir.
3. Akut bakteriyel menenjit ateş, kusma, başağrısı, döküntü, ense sertliği, letarji, konvülsiyon şeklindeki klinik bulgular; kan biyokimyasında CRP, lökosit değerleri; BOS'da protein, BOS glukoz/kan glukoz oranı, gram boyama; hemokültür ve BOS'da üreme şeklindeki bulgularla veya normal akciğer grafisi ve PPD testinin negatif olması ile 46 hasta akut bakteriyel menenjit tanısı almıştır.
4. Çalışmamızda BOS kültürü pozitif olgu sayısı % 15.4
5. Bu retrospektif çalışmada akut bakteriyel tanısı alan çocuklarda gelişen akut komplikasyonların sıklığını % 13 olarak tespit ettik.
6. 40 olgunun % 87'sinin sağlıklı bir şekilde taburcu edildiği; 6 olguda %13'ünde ise komplikasyon geliştiği tespit edildi.
7. Çalışmamızda 2 hastada subdural ampiyem, 2 hastada subdural efüzyon, 1 hastada subaraknoid ampiyem akut komplikasyon olarak tespit ettik
8. Olguların hastanede yatış süreleri 2 ile 38 gün arasında değişmekte olup ortalama $11,93 \pm 4,81$ gündür.

ÖZET

Meningitite, hastalık patolojisinin daha iyi anlaşılmasına rağmen tanı metodları ve tedavi metodları hala sorun olmaya devam etmektedir. Gelişmiş tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen çocukluk çağı menenjitleri yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olarak günümüzde de önemini korumaktadır. Bakteriyel menenjitlerin % 80'inin 5 yaşından küçük çocuklarda görüldüğü düşünülürse pediatrik yaş grubundaki önemi daha iyi anlaşılır. Akut bakteriyel menenjit ülkemiz çocuklarında önemli ölüm ve nörolojik sekel sebebidir. Erken teşhis ve uygun antibiyotik tedavisi tedavinin en önemli basamağıdır.

Çalışmamızda, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde Mayıs 2002-Mayıs 2007 tarihleri arasında akut bakteriyel menenjit tanısı alarak takip edilen hastalar değerlendirildi (n:46). Olgular; yaş, cinsiyet, ilk başvuru şikayetleri ateş, başağrısı, kusma, ense sertliği, letarji, konvülsiyon, döküntü, kan değerleri (CRP, lökosit miktarı, çomak polimorfonükleer hücre ve çomak, total hücre oranları),yatış öncesi antibiyotik kullanımı öyküsü, kültür sonuçları (kan ve BOS), kullanılan tedavi şekli, destek tedavi metodlarınvarlığı, gelişen akut komplikasyonlar (apse, hidrosefali, subdural effüzyon, ventrikülit, ex) yatış süresi ve hastaların taburcu oluş şekilleri açısından değerlendirildiler.

Hastalara antibiyotik tedavisine ek olarak antienflamatuvar tedavi uygulandı.

Morbidite ve mortalityi önlemeyi sağlayacak ileri çalışmaların yapılması ve gelişmiş antibiyotik gruplarına ek olarak kortikosteroid, immünglobulin ve diğer immün modülatör tedavilere ihtiyaç vardır. Kemoproflaksi ve immünizasyon teknikleri geliştirilmelidir.

Gelişmiş tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen çocukluk çağı menenjitleri yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olarak günümüzde de önemini korumaktadır.

Sonuç olarak akut bakteriyel menejit gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir, Koruyucu önlemler yanında sekel ve mortalitye azaltıcı tedbirler alınması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gold R. Epidemiology of bacterial meningitis. *Infect Dis Ciin North Am.* 1999; 13(3): 5 15-25.
2. Leib SL, Tauber MG. Pathogenesis of bacterial meningitis. *Infect Dis Ciin North Am.* 1999;13 (3): 527-48.
3. Kiipi T, Anttila M, Kallio MJ, Peltola H. Length of prediagnostic history related to the course and sequelae of childhood bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12 (3): 184-8.
4. Ayşe Wilke Topçu. İnfeksiyon Hastalıkları. 1986; sayfa 869-82.
5. Neyzi O. Menenjitler. *Pediatrici'de.* Ed. Neyzi O, Ertuğrul T. 3.baskı, Nobel Tıp Kitabevi. 2002 481-485Yalçın.I
7. Nelson. *Textbook of Pediatrics.*1996; 683-91
8. Jowitz E. *Review of Medical Microbiology'de.* 1987; 261-63.
9. Syrogiannopoulos GA, Lourido AN, Theodorio NC, et al. Dexamethazone therapy for bacterial meningitis in children. 2 versus 4 day regimen. *J Infect Dis.* 1994; 169: 853
10. Mamal M. Haemofilus enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve patogenezi. *Klinik Gelişim Dergisi.* 1989; 2: 519-22.
11. Toumanen E, Liu H, Hengster B, et al. The induction of meningeal inflammation components of pneumococcal cell wall. *J Infect Dis.* 1985;1 51: 859
12. Rieds Fx, Plikoyto BD, Broome CV. Epidemiology and prevention of meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14: 643.
13. Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infect Dis Ciin North Am.* 1999; 13(3): 711-33.
14. Amerikan Pediatri Akademisi Enfeksiyon hastalıkları komitesi. *Escherichia coli ve diğer gram negatif çomaklar.* Kırmızı Kitap 2000'de. Ed.Enfeksiyon hastalıkları komitesi. 25. baskı. İstanbul, Turgut Yayıncılık, 2001; 241-2
15. Amerikan Pediatri Akademisi Enfeksiyon hastalıkları komitesi. *Stafilokok enfeksiyonları.* Kırmızı Kitap 2000'de. Ed.Enfeksiyon hastalıkları komitesi. 25. baskı. İstanbul, Turgut Yayıncılık, 2001; 5 14-26.

16. Levinson WE, Jawetz E. Minor bacterial pathogens. Medical microbiology and immunology'de. Ed. Levinson WE. 3.baskı. Connecticut, Appleton-Lange, 1994: 133
17. Alhan E, Bozdemir N, Yuksel B, Önenli N, Kocabaş E, Aksaray N. Epidemiology of meningococcal infections in children in mid-southern part of Turkey. Eur J Epidemiol. 1995; 11(4): 393-6.
18. Kanra Güler, Akalın H. Erdal İnfeksiyon Hastalıkları. 1993; sayfa 44-65
19. WAD Anderson. Synopsis of Pathology. 1986; 857-65
20. Robins and Kumar. Basic Pathology'de. 1987; 939-53.
21. Eraksoy Haluk. İnfeksiyon Hastalıkları Dergisi. Santral sinir sistemi infeksiyonları 1998; 1:2.
22. Saez-Uorens X, McCracken GH Jr. Antimicrobial and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am. 1999; 13(3): 619-36.
23. Paret G, Keller N, Barzilai A, Zemach M, Guttman D, Vardi A, Shatzberg G, Cohen H, Barzilay Z. Invasive meningococcal disease: patient and strain characteristics set new challenge for prevention and control. Infection.1999; 27(4-5): 261-4.
24. Zanelli S, Gillet Y, Stamm D, Lina G, Fioret D. Bacterial meningitis in infants 1 to 8 weeks old Arch Pediatr. 2000; 7 Suppl 3: 565-71.
25. Şafak Necmettin. Meningokoksik menenjit. Sendrom. 1993; Haziran:25-
26. Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am. 1999; 13(3): 579-94.
27. Schaad Urs B. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. Amiales Nestle 1997; 55: 103
28. Mellor DH. The place of computed tomography and lumbar puncture in suspected bacterial meningitis. Arch Dis Child. 1992; 67 (12): 1417-9.
29. Arditi M, Mason EO, Bradley JS, Tan TQ, Barson WJ, Schutze GE, Waid ER, Givner LB, Kim KS, Yogev R, Kaplan SL. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. Pediatrics. 1998; 102 (5): 1087-97.

30. Bonadio William A. The CSF: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11: 423-32.
31. Feign Ralph D, George H. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect J.* 1992; 11: 735-814.
32. Schawartz B, Rouis A, Ashi J, et al. Comperative efficacy of ceftriaxone and rifampicin in eradicating pharyngeal carriage of group A Neisseria meningitis. *Lancet.* 1988; 1:1239.
33. Scheld WM, Fletcher DD, Fink FN et al. Response to therapy in an experimental rabbit model of meningitis due to *Listeria monocytogenes*. *J Infect Dis.* 1979;140:287.
34. George H, McCracken ir. Current management of bacterial meningitis in infants and children. *Pediatr Infect Dis i.* 1992; 11: 169-74
35. Şükrü Küçüködük. Yenidoğan hastalıkları. 1993;616-21
36. Ratka A, Erramouspe J. Intramuscular ceftriaxone in the treatment of childhood meningitis due to *Haemophilus influenzae* type F. *Ann Pharmacother.* 2001; 35(1): 36-40.
37. Enting KH, Sponjoard L. Antimicrobial susseptibility of *H.influenza*, *N. meningitidis* and *S.pneumonia* isolates causing meningitidis in the Netherlands: 1993-94. *i of Antimicrob Chemother.* 1996; 38(5): 777-86.
38. Schood UB, Nelson JD, Mc Cracken GH ir. Recrudence and relapse in bacterial meningitis of childhood. *Pediatrics.* 1981; 67: 188.
39. Gdean K, enotP. e' Ironers uı CYımc ootı Pmerc. YX1 4-].
40. Kaplan Sheldan L. Treatment and prophylaxy of meningitis. *Infectious Dis of North America.* 1992; March.
41. Kiipi T, Peltola H, Jouhiainen T, et al. Oral glycerol and intravenous dexamethasone in preventing neurologic and audiologic sequela of childhood bacterial meningitis. *Pediatric Infect Dis.* 1994; 5: 219.
42. Entesar HH, Faisal A., Esmaeel B., Mamdooh H. Et al. Epidemiology of childhood meningitis in Kuwait. *Med Sci Monit,* 2007; 13(5): CR220-223
43. Baraff Lj, Lee SI, Schringer DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta analysis. *Pediat Infect Dis J* 1993; 12: 389-394

44. Singhi P., Bansal A., Geeta P. Singhi S. Predictors of long term neurological outcome in bacterial meningitis. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 369-374
45. Molyneux E., Riordan I., Walsh A. Acute bacterial meningitis in children presenting to the Royal Liverpool Children's Hospital, Liverpool, UK and the Queen Elizabeth Central Hospital in Blantyre, Malawi; a world of difference. *Annals of Tropical Paediatrics* (2006) 26, 29-37
46. Al Khorasani A, Banajeh S. Bacterial profile and clinical outcome of childhood meningitis in rural Yemen: a 2 year hospital based study. *J Infect.* 2006 Oct;53(4): 228-34. *Epub* 2006 Jan 23.
47. Pomeroy SL, Holmes SJ Dodge PR, Feigin RD. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl Med* 1990; 323: 1651-1657
48. Tuncer O, Caksen H, Arslan S, Atas B ve ark. Cranial computed tomography in purulent meningitis of childhood. *Yüzüncü Yıl University, Faculty of medicine*
49. Ülker E., Özkozacı T, Ceran Ö. Haydarpaşa Numune Hastanesi çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğinde 1999-2001 yıllarında takip edilen menenjit olgularının değerlendirilmesi
50. Celik N., Tanir G., Aydemir C., Tuygun N., Zorlu P. Differential diagnosis of bacterial and viral meningitis in childhood acute meningitis : A statistical model. *Mikrobiyol Bul.* 2007 Jan; 41 (1): 63-9
51. Sunakawa K., Nonyama M., Ooishi T et al. Trends in pediatric bacterial meningitis in Japan (2003-2004). *Kansenshogaku Zasshi.* 2006 Jan; 80 (1): 27-28
52. Pentland LM, Anderson VA, Wrennall JA. The implications of childhood bacterial Meningitis for language development. *Child Neuropsychol.* 2000 Jun; 6(2): 87-100
53. Kirimi E., Tuncer O, Arslan Ş ve ark. Prognostic Factors in children with purulent meningitis in Turkey. *Acta Med. Okayama,* 2003 Vol. 57, No 1, pp 39-44
54. Pena JA and Jimenez L: Prognosis of bacterial meningitis. *Rev Neurol* (1999) 29: 311 – 315
55. Thomas DG: Outcome of paediatric bacterial meningitis 1979–1989. *Med J Aust* (1992) 157: 519 – 520.
56. Grobler AC and Hay IT : Bacterial meningitis in children at Kalafong Hospital, 1990-1995, *Safr Med J* (1997) 87: 1052-105

57. Chang YC, Huang CC, Wang ST, Liu CC and Tsai JJ: Risk factors analysis for early fatality in children with acute bacterial meningitis. *Pediatr Neurol* (1998) 18: 213-217
58. Chotpitayasunondh T: Bacterial meningitis in children: Etiology and clinical features, an 11 years review of 618 cases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* (1994) 25: 107-115.
59. Imananagha KK, Peters EJ, Philip- Ephraim EE et al. Acute bacterial meningitis in developing country: Diagnosis related mortality among paediatric patients . *Cent Afr J Med* (1998) 44: 11-15
60. Gomes I, Melo A, Lucena R, Cunha Nascimento MH, Ferrira A et al: Prognosis of bacterial meningitis in children. *Arq Neuropsiquitr* (1996) 54: 407-411
61. Choo KE, Ariffin WA, Ahmad T, Lim WL and Gururaj AK: Pyogenic meningitis in hospitalized children in Kelantan, Malatsia. *Ann Trop Paediatr* (1990) 10: 89-98
62. Javadekar BB, VyasMD and Anand IS: CSF/blood glucose ratio and other prognostic indices in pyogenic menegitis. *J Indian Med assoc* (1997) 95: 9-11.
63. Bonadio WA, Mannenbach M and Krippendorf R: Bacterial meningitis in older diildren. *Am d Dis Child* (1990) 144: 463—465.
64. Takayanagi M, Yamamoto K, Nakagawa H and linuma K: Factors associated mith the prognosis of bacterial meningitis in children. *No To Hattatsu (Brain Dev, Tokyo)* (1997) 29: 29 1—297 (in Japanese).
65. Grimwood K, Nolan TM, Bond L, Anderson yA, Catroppa C and Keir EH: Risk factors for adverse outcomes of bacterial meningitis. *J Paediatr Child Health* (1996) 32: 457—462.
66. Fernandez-daen A, Borque Andres C, dal Castibbo Martin F, Pena A: Ciinical and laboratory characteristics of bacterial meningitis in Garcia P and Vidal Lopez ML: Bacterial meningitis in pediatrics. Study of 166 cases. *An Esp Pediatr* (1998) 48: 495—498 (in Spanish).
67. Almuneef M, Memish Z, Khan Y, Kagallwala A and Aishaalan M: Childhood bacterial meningitis in Saudi Arabia. *J Infect* (1998) 36: 157-160
68. Kaaresen P1 and Flaegstad T: Prognostic factors in childhood bacterial meningitis. *Acta Paediatr* (1995) 84: 873—878.