

T.C.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

AKUT BAKTERİYEL MENENJİTİN ERKEN TANI VE TAKİBİNDE SERUM VE BEYİN OMURİLİK
SIVISI C-REAKTİF PROTEİN, BEYİN OMURİLİK SIVISI İMMUNGLOBULİN DÜZEYLERİ VE
LATEKS AGLUTİNASYONU İLE ETKEN SAPTANMASI

DR.R.TÜLİN ŞAYLI /

UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR, 1989

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphane

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	46
SONUÇLAR.....	57
ÖZET.....	60
KAYNAKLAR.....	62
EKLER.....	76

KISALTMALAR

- ABM= Akut bakteriyel menenjit
BBT= Bilgisayarlı beyin tomografisi
BOS= Beyin omurilik sıvısı
BK = Beyaz küre
CRP= C-reaktif protein
CİE= Counter immunoelectrophoresis
DTR= Derin tendon refleksi
EEG= Elektroensefalografi
EİA= Enzim immun assay
ESH= Eritrosit sedimentasyon hızı
Ig = İmmunglobulin
IgA= İmmunglobulin A
IgG= İmmunglobulin G
IgM= İmmunglobulin M
LA = Lateks aglutinasyonu
NBT= Nitroblue tetrazolium testi
PNL= Polimorfonükleer lökosit
RİA= Radioimmunoassay
VM = Viral menenjit

GİRİŞ

Akut bakteriyel menenjit (ABM) çocukluk çağında sık görülen bir enfeksiyon hastalığıdır. Günümüzde koruyucu ve tedavi edici hekimlik alanındaki gelişmeler diğer enfeksiyon hastalıklarında mortalite ve morbiditeyi büyük oranda azaltırken ABM'de bu amaç daha az olarak gerçekleşmiştir^{1,2}. Sekel kalma oranı hala %20-40 arasındadır³⁻⁵. Ayrıca, bir çok yeni çalışmada ABM insidansının giderek artmakta olduğu bildirilmektedir⁶⁻⁸.

ABM'in klinik bulguları hastanın yaşına göre değişir. Büyük çocuk ve erişkinde tipik menenjit bulguları görüldüğü halde süt çocuğu ve özellikle yenidoğan döneminde atipik bulgular olabilir. ABM'in kesin tanısı beyin omurilik sıvısının (BOS) incelenmesi ve kültürde etkenin gösterilmesi ile konur. Ancak çocuğun yaşının küçük olması, erken dönemde semptom ve BOS bulgularının belirsiz olması tanıda güçlükler yaratmaktadır⁷⁻¹¹. Ayrıca etken olan mikroorganizma 24 saat-ten daha kısa sürede üretilmemekte ve tanıdan önce yetersiz antibiyotik kullanılması üretme şansını daha da azaltmaktadır^{12,13}.

ABM'in erken belirtilerini tanımlamada klinik tanının yerini alabilecek bir yöntem henüz geliştirilmemesine karşın tıp alanındaki son gelişmeler klinisyene büyük ölçüde yardımcı olmaktadır. Counterimmunelectrophoresis (CIE), radioimmun-

assay (RİA),enzim immuno assay (EİA), lateks aglutinasyonu (LA) gibi mikroorganizma antijenini doğrudan saptayabilen ve BOS enzimleri, nitroblue tetrazolium testi(NBT), C-reaktif protein(CRP) gibi enfeksiyon varlığını destekleyen hızlı tanı yöntemleri uygulama alanına girmektedir¹⁴⁻²². Bu yöntemlerden çoğunun pahalı oluşu ve uygulama güçlüklerinin bulunması rutin kullanımına sınırlamalar getirmiştir. Pratik ve ucuz bir yöntem olan CRP'nin ise ABM'de serum ve BOS'da arttığı, viral menenjit(VM) de ise bu artışın az yada hiç olmadığı dikkati çekmektedir. Bu nedenle ABM'i VM'den ayırmada CRP'nin yardımcı olacağı ileri sürülmektedir²²⁻²⁶. Diğer bir çok araştırmada ise serum ve BOS'da immunglobulinlerin (Ig) ABM'de VM'e oranla daha çok arttığı bildirilmektedir²⁷⁻²⁸.

Bu çalışmanın amacı; ABM'de erken tanı ve VM'den ayırmada yardımcı olacağı düşüncesi ile öykü, fizik ve nörolojik muayene ve BOS bulgularına göre ABM ve VM tanısı alan hastalarda

- a)Serum ve BOS'da CRP düzeylerinin saptanması,
- b)BOS'da Ig'lerin araştırılması,
- c)LA ile BOS'da etken saptanarak ABM'li hastaların sonuçlarınının klasik mikrobiyolojik yöntemlerle karşılaştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

Menenjit, beyni ve spinal kordu saran meninkslerin enfeksiyonu ile ortaya çıkan bir klinik tablodur.

ABM'in çocukluk çağında görülme sıklığı 100000 de 5.6-7.3, yenidoğanda ise 1000 canlı doğumda 0.3-1'dir^{1,29,30}. Antibiyotik kullanımının yaygın olmasına karşın mortalite ve sekel kalma oranı yüksektir. Gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu menenjitlerde mortalite %20-35, menengekoklarda %10-30, pnömokoklarda %9-40, H.influenzada %5-10, tüberküloz menenjitlerde %10-20'dir^{3,10,31}. Genel olarak ABM'lerde mortalitenin %10-20 olduğu söylenebilir¹⁰.

ETYOLOJİ:

ABM patojen ve patojen olmayan birçok bakteri ile meydana gelebilir. En sık görülen S.pneumoniae, N.meningitidis, H.influenzae ve Gram negatif basillerdir. Grup B streptokok, Listeria monocytogenes ve stafilokoklar ise daha az sıklıkta ABM etkeni olarak önem taşırlar¹⁻¹⁰.

ABM etkeni olan bakteriler yaş gruplarına göre değişik bir dağılım gösterirler. N.meningitidis ve S.pneumoniae ile meydana gelen menenjit her yaşta görülebilirse de 3 aylıktan önceki dönemde nadiren saptanır. 1 yaş civarında ise sıklıkla etken olur. H.influenzae menenjitime en fazla süt çocukluğu döneminde rastlanır. Bu bakterinin 3 aydan önce ve 5 yaştan sonra menenjit etkeni olması nadirdir. E.Coli ve diğer Gram-

negatif basiller ve B grubu streptokok ile oluşan menenjitler ise daha çok yenidoğan döneminde görülür³²⁻³⁵.

VİRAL MENENJİT: Virusların neden olduğu menenjittir. Etyolojisinde polio, echo, kabakulak virusları rol oynar. Ayrıca Ebstein Barr, Herpes simplex, Varisella Zoster, Lenfogramuloma venereum virusları da etken olabilir^{35,36}.

KLİNİK TANI

ABM semptom ve klinik bulguları hastanın yaşına, tanı konuncaya kadar geçen süreye ve çocuğun enfeksiyona cevabına göre değişir. Yaşı ne kadar küçükse bulgular da menenjit için o kadar atipiktir.

Büyük çocuk ve erişkinde menenjit: Ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, fotofobi, bilinç bulanıklığı, letarji veya aşırı huzursuzluk genellikle ilk bulgulardır. Konvulziyon %20-30 oranında görülür³³⁻³⁵. Ense sertliği, Kernig ve Brudzenski belirtisi, hastalığın ileri dönemlerinde opustotonus gelişebilir. Derin tendon refleksleri(DTR) genellikle artmıştır. Fokal nörolojik bulgular %15 oranında görülür ve prognozun kötü olduğunu gösterir³⁴.

ABM'de mikroorganizmanın cinsine göre değişik klinik özellikler görülebilir. Peteşi ve purpura başta menengokok olmak üzere H.influenzae ve pnömokok menenjitlerinde görülebilir. Atraljinin gözlenmesi etkenin menengekok ve daha nadir olarak H.influenzae olduğunu düşündürür. Kafa travması ve bil-hassa kronik otit öyküsü olan hastalarda etken sıklıkla S. pneumoniae olabilir^{34,35}.

Süt çocuğu menenjiti: Bulgular hafif ve belirsizdir. Hastalık ateş, kusma, irritabilite ve konvulziyonlarla karakterizedir. Fontanel kabarıklığı en belirgin bulgusudur. Ense sertliği nadirdir ve daha çok menenjitin ilerlemiş devresinde görülebilir.

Yenidoğan menenjiti: Hipotermi, letarji, solunum sıkıntısı, huzursuzluk, sarılık, beslenme güçlüğü, kusma, ishal gibi özgül olmayan bulgularla seyreder. Fontanel kabarıklığı geç ortaya çıkan bir belirtidir. Yenidoğan sepsislerinin %25-30'u menenjitle birlikte görülmektedir³⁵.

Tekrarlayan Bakteriyel menenjit: Santral sinir sisteminin konjenital defektlerinde menenjit tekrarlayabilir. Tekrarlayan E.Coli menenjitlerinde özellikle konjenital dermal sinus araştırılmalıdır. Ayrıca parameningeal enfeksiyonlar immun yetmezlik, orak hücreli anemi, lösemi, lenfoma ve aspleni gibi durumlar hazırlayıcı nedenlerdir^{35,37}. Ülkemizde Özdirim'in³⁸ yaptığı bir araştırmada tekrarlayan bakteriyel menenjitlerde hazırlayıcı nedenlerin sıklıkla kafa travması ve fokal enfeksiyon olduğu bildirilmiştir.

VİRAL MENENJİT: Başlangıç belirtileri ateş, halsizlik, meningeal irritasyon bulgularıdır. Bulantı, kusma sık görülür. Echo, Koksaki, Adenovirus gibi etkenler olduğuunda makulopapüller döküntü görülebilir. Konvulziyon nadir olarak görülür. Menenjit bulguları birkaç gün içinde hızla düzelir².

TANI

Öykü ve klinik bulgularının yanında ABM'de kesin tanı BOS incelemesi ve etkeni göstermekle konur.

BOS'un biyokimyasal ve mikroskopik olarak incelenmesi:

Tablo I'de normal, ABM, VM ve diğer santral sinir sistemi enfeksiyonlarındaki BOS bulguları gösterilmiştir^{2,34}.

ABM'de BOS'da çoğunlukta olan hücre tipi polimorfonükleer lökositlerdir(PNL). Nonbakteriyel menenjitlerde ise hücre tipi lenfositlerdir. Ancak ABM'in erken dönemlerinde ve özellikle lökosit sayısının mm^3 de 1000'in altında olduğu durumlarda lenfositlerin çoğunlukta olduğu görülebilmektedir³⁹. Aynı şekilde VM'in erken dönemlerinde de PNL hakimiyeti görülebilir³⁶.

BOS sedimentinden hazırlanan Gram yaymalarda etkenin doğrudan gösterilebilmesi BOS'daki mikroorganizma sayısına bağlıdır. Mikroorganizma sayısının 1000'den az olduğu durumlarda %25, 100000'den fazla olduğunda ise %97 oranında etken gösterilebilir⁴⁰.

BOS kültüründe mikroorganizmanın üretilmesinde çeşitli faktörler rol oynar. Uygun besiyeri kullanılması kadar BOS'un en kısa sürede besiyerine ekilmesinin de önemi büyüktür. Özellikle N.meningitidis dayanıksız bir bakteridir ve insan organizması dışında oda ısısından, soğuktan kolayca etkilenip kısa zamanda ölür⁴¹. Ülkemizde yapılan bir araştırmada hasta başında yapılan BOS kültüründe %83 oranında etken üretilebilirken

TABLO I: NORMAL, ABM VE DİĞER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARINDAKİ BOS BULGULARI

	GÖRÜNÜM	BASINÇ mm su	HÜCRE SAYISI mm ³	HÜCRE TİPİ	PROTEİN mg/dl	GLUKOZ mg/dl	
Yenidoğan	Ksantrokromik	180	8(≤ 32)	PNL ≤ %60	90(20-170)	30-80	
Sağlıklı	Daha büyük- lerde	Berrak	180	≤ 6	PNL ≤ %5	40	60-80
ABM	Bulanık	Artmış	100-60000	PNL	100-500	< 40	
Kısmen tedavi edilmiş ABM	Berrak veya bulanık	Normal veya artmış	1-10000	PNL veya lenfosit	100	Normal veya azalmış	
VM	Berrak	Normal veya Hafif artmış	1000'den az	Lenfosit	50-200	Normal veya azalmış	
Tuberkuloz	Ksantokromik	Artmış	10-500	Erken dönemde PNL	100-500	< 50	
Menenjit	veya berrak			Daha sonra lenfosit			
Fungal menenjit	Berrak	Artmış	25-500	Erken dönemde PNL	25-500	< 50	
				Daha sonra lenfosit			

laboratuara gönderilen örnekte bu oran %62'ye düşmektedir⁴².

ABM tanısı konmadan önce antibiyotik kullanımının BOS bulgularını değiştirdiğini ileri süren yayınlar olduğu gibi bulguların değişmediğini ancak kültürde üreme oranının azaldığını bildiren araştırmalarda vardır^{10,12,13}.

ABM'in erken dönemlerinde BOS bulgularının normal olmasına karşın kültürde üreme olabileceği de bildirilmektedir⁴³.

ABM'de kesin tanı her zaman klinik ve BOS bulguları ile konamayabilir. Ayrıca BOS kültürlerinde etken en erken 24-48 saatte üretilebilmektedir. Bu nedenle erken tanıda mikroorganizmanın varlığını doğrudan yada dolaylı olarak gösterilebilmesi esasına dayanan yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar:

A)ÖZGÜL OLMAYAN YARDIMCI TANI YÖNTEMLERİ:Eritrosit sedimentasyon hızı(ESH), periferik beyaz küre sayısı(BK),serum ve BOS'da CRP düzeyleri, BOS'da Ig düzeyleri, BOS'da aminoasit düzeyleri ve anyon açığı, NBT'dir.

B)YENİ GELİŞTİRİLEN ÖZGÜL TANI YÖNTEMLERİ:Bakteri ürünlerinin gösterilmesi esasına dayanır. Bu yöntemler:Limulus lizozat testi, Gaz likid kromatografisi, Presipitin testi, DNA Hibridizasyon yöntemi, RIA, EIA, Koaglutinasyon, CIE, LA'dır.

C-REAKTİF PROTEİN

İlk kez 1930 yılında Tillet ve Francis'in yaptıkları bir araştırmada pnömokoksik pnömonili hastaların serumunda akut dönemde saptanıp iyileşmeyle kaybolan ve pnömokokların somatik C polisakkaritlerini presipite eden bir madde bulunmuştur. 1941'de bu presipitanların protein yapısında olduğu gösterilmiştir⁴⁴.

CRP yapısı:

CRP serumda düşük ve çok düşük lipoprotein fraksiyonunda yer alan 110000 dalton ağırlığında bir proteindir⁴⁵. Elektron mikroskopik incelemelerde CRP'nin yapısal ve fonksiyonel olarak serum proteinlerinin çok küçük bir grubunu oluşturduğu gösterilmiş ve pentroksinler olarak adlandırılmıştır. Pentroksinler arasında komplemanın C₁t ve amiloidin P komponenti de yer almaktadır⁴⁶.

CRP sentezi:

CRP karaciğerde hepatositlerden sentez edilir⁴⁷. Ancak son çalışmalarda bazı lenfosit ve fagositik hücre yüzeylerinde CRP'nin gösterilmesi karaciğer dışında da sentezlendiğini düşündürmektedir. CRP'nin serumdaki düzeyleri çok değişik olup sentezi, regülasyonu ve serum düzeylerinin sabit tutulmasının feed-back mekanizması ile olmadığı sanılmaktadır⁴⁴.

CRP'nin eksikliği bugüne kadar gösterilememiştir⁴⁴. Kindmark'ın⁴⁸ yaptığı bir çalışmada değişik yaş gruplarında normal serum CRP değerleri Tablo II'de gösterildi.

TABLO II: YAŞ GRUPLARINA GÖRE NORMAL CRP DEĞERLERİ

YAŞ	SAYI	ORTALAMA CRP(mg/l)	ÜST SINIR(mg/l)
Yenidoğan	23	0.1	0.6
1 günlük	31	0.32	3.2
1 haftalık	21	0.16	1.6
1 aylık	18	0.15	1.6
Okul çocuğu	30	0.17	2.2
Erişkin erkek	59	0.55	5.2
Erişkin kadın (Gebe olmayan)	86	0.42	4.6
Doğumda anne	23	4.4	46.8

Akut enflamasyonu veya doku hasarını takiben ortaya çıkan interlokin I gibi mediatörlerin stimülasyonu ile CRP sentezi hızlanmakta ve kısa sürede normal değerinin 1000 katına ulaşabilmektedir. Prostoglandinlerin de (PGE_1) CRP ve diğer akut faz proteinlerinin sentezini stimüle ettiği düşünülmektedir⁴⁹.

CRP karaciğerde sentez edildikten sonra enflamasyonun veya doku hasarının olduğu bölgede lokalize olmaktadır. Lober pnömonili hastalara deri içi pnömokokal C polisakkariti verildikten sonra deride karakteristik bir lezyon görülmüştür. CRP serumdan başka menenjitli hastaların BOS'unda romatoid artrit ve septik artritli hastaların eklem sıvısında, kronik vaskülitlerde allerjik ensefalomyelitlerde enflamasyon bölgesinde ve atherosklerotiklerde damarda aterom plağında gösterilmiştir^{44,50,51}.

CRP'nin bağlanma özellikleri:

Yapılan invitro çalışmalarda CRP'nin kalsiyum varlığına veya yokluğuna göre iki ayrı reaksiyona girdiği gösterilmiştir⁴⁴.

Kalsiyum varlığındaki reaksiyonlar:CRP fosfokolin ve benzeri polianyonlara bağlanmaktadır.Fosfokolinler pnömokokların hücre duvarında C polisakkariti olarak, bazı mantar ve parazitlerin yüzeyinde, insan hücre membranında fosfodilkolin ve sfingomyelinin bir parçası olarak bulunurlar. İnsan hücre membranında enflamasyon ve zedelenme olduğunda buradaki fosfokolin grupları açığa çıkararak CRP ile bağlanmayı sağlamaktadır.

Kalsiyum yokluğundaki reaksiyonlar:CRP myelin temel protein, protamin gibi polikatyonlara bağlanmaktadır. Doku zedelenmesi olduğunda bu katyonik proteinler serbest kalarak hücre yüzeyinin anyonik kısmına bağlanarak CRP'yi buraya çekerler.

CRP'nin fonksiyonel özellikleri:

CRP kompleks oluşturduğunda komplemanın klasik yolunun kuvvetli bir aktivatörüdür. CRP'nin antikora benzer şekilde bağlanma, opsonizasyon ve enflamatuar reaksiyonu başlatma özellikleri vardır⁵².

Ayrıca CRP'nin T lenfositlere seçici olarak bağlanabildiği ve bazı fonksiyonlarını değiştirdiği, trombosit aglutinasyonu ve aktivasyon fonksiyonlarını baskılayabildiği, fagositik hücrelerin aktivasyon ve motilitelerini artırabildiği bildirilmiştir⁵³⁻⁵⁵.

CRP'nin klinik kullanımı:

CRP düzeyinin duyarlı yöntemlerle bakılmaya başlanılmasından sonra birçok hastalığın tanı ve klinik takibinde yararlı olduğu görülmüştür. CRP'nin doku hasarı olan durumlarda artması enflamatuar hastalıkların tanısında ve aktivasyonunun belirlenmesinde kullanılabileceğini düşündürmüştür. Çalışmalarında juvenil romatoid artrit, ankilozan spondilit ve crohn hastalığında CRP değerleri yüksek bulunmuştur. Buna karşın sistemik lupus eritematosus, sistemik skleroz, dermatomyozit ve ülseratif kolitte belirgin klinik bulgular, lokositoz, yüksek ESH ve diğer nonspesifik enflamasyon bulguları olsa bile CRP yanıtının olmadığı veya çok az olduğunun saptanmasıyla bu hasta-

lıkların ayırıcı tanısında kullanılabileceği belirtilmiştir 49,56,57.

Benzer enflamatuar hastalıklarda farklı CRP yanıtının alınmasının nedeni iyi bilinmemektedir. CRP düzeyi doku hasarının niteliğini veya yaygınlık derecesini yada her ikisini birden yansıtabilir. Bir başka olasılık da bu durumun mediatör yapımı, mediatörlere yanıt verme veya CRP'nin kendisini yapma kapasitesindeki genetik varyasyonlar ile ilgili olmasıdır. Akut faz yanıtında genetik farklılıklar olduğu farelerde gösterilmiştir⁴⁹.

Artmış CRP yapımının bakteriyel enfeksiyona çok erken ve duyarlı bir yanıt olduğu düşünülmektedir. Sistemik lupus eritematosusda, lösemide gelişebilen bakteriyel enfeksiyonların saptanmasında, yenidoğan sepsis ve menenjitlerinin tanısında CRP'den yararlanılabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir⁵⁶⁻⁵⁸. Ayrıca CRP düzeylerinin büyük cerrahi ameliyatlardan ve myokard enfaktüsünden sonra da yükseldiği bildirilmektedir^{49,50}.

Bakteriyel enfeksiyonlarda serum CRP düzeyinin arttığı viral enfeksiyonlarda ise normal veya hafif yüksek olduğu görülmüştür. Bakteriyel pnömonide akut bronşitten, epiglotitte spazmodik kruptan farklı serum CRP değerleri bulunmuştur⁶⁰⁻⁶². Böylece bakteriyel menenjit de viral menenjitten ayırmada yararlı olacağı görüşü ileri sürülmüştür²²⁻²⁶.

BEYİN OMURİLİK SIVISINDA İMMUNGLOBULİNLER

İmmunglobulinler(Ig), özgül antijenle reaksiyona girerek aktivite gösteren glikoprotein yapısında moleküllerdir.

Ig'ler plazma hücreleri tarafından yapılır. Kanda, dokularda ve ekzokrin salgılarda bulunurlar. Radyoaktif IgG verilerek sağlıklı kişilerde BOS'daki Ig'lerin tek kaynağının kan olduğu gösterilmiştir⁶³. Normalde BOS'da bulunan IgA ve IgG düzeyleri plazmadaki düzeylerinin %0.2 ve %0.4'ü kadardır. IgM düzeyleri ise çok daha düşüktür⁶³. Tablo III'de normal BOS Ig değerleri, BOS/serum oranları ve indeksleri gösterilmiştir^{2,63,64}.

TABLO III:NORMAL BOS İMMUNGLOBULİN DEĞERLERİ, BOS/SERUM ORANLARI VE İNDEKSLERİ

	BOS (mg/dl)	BOS/SERUM ORANI	İNDEKS
IgG	3 $\bar{+}$ 1	1/200-1/400	0.32-0.70
IgA	0.4 $\bar{+}$ 0.5	1/200-1/400	0.12-0.62
IgM	0	1/1000	1

Ig indeks: BOS Ig/serum Ig X serum albumin/BOS albumin

Normalde santral sinir sistemindeki kapiller endotel hücreler, araknoid hücreler ve koroid pleksus epitel hücreleri protein ve kan hücrelerine anatomik bariyer oluşturur. BOS ile ekstrasellüler sıvı arasındaki bağlantı ventriküler ependimal hücrelerde yapılır. Sağlıklı kişilerde Ig'lerin BOS'a geçişi moleküllerin büyüklüklerine ve elektron yüklerine bağlıdır. Ancak bu transudasyonun ne şekilde olduğu tam açıklanamamıştır⁶³.

BOS'da Ig'lerin eser miktarda bulunması santral sinir sistemi hastalıklarının spesifik göstergeleri olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Kobalt'ın⁶⁴ multiple sklerozlu has-

talarda BOS'da IgG artışını bildirmesiyle bu konudaki çalışmalar yoğunlaşmıştır. Daha sonraki çalışmalarda da Ig düzeylerinin başta multiple skleroz olmak üzere santral sinir sisteminin pek çok hastalığında farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir⁶⁵⁻⁶⁷.

Menenjitlerde yapılan çalışmalarda BOS'da Ig düzeylerinin bakteriyel menenjitlerde daha fazla olmak üzere viral menenjitlerde de arttığı gösterilmiştir^{27,28}.

Santral sinir sistemi hastalıklarında BOS'da Ig artışının iki mekanizma ile olduğu belirtilmektedir⁶⁸.

Transudasyon:Kan-beyin bariyerindeki değişiklikler nedeniyle serebral kapiller permeabilitedeki artış sonucu oluşur.

Lokal sentez:Sinir sisteminin kapiller duvarından geçen lenfosit ve plazma hücreleri tarafından yapılmasıdır.

Bu mekanizmalar birbirinden bağımsız olarak veya birlikte etkili olabilmektedir.

Bakteriyel menenjitlerde BOS'da Ig artışı transudasyon yoluyla olmaktadır²⁸. Multiple sklerozlu hastalarda BOS'da oligoklonal Ig bantlarının gösterilmesiyle ve Ig indekslerinin normalden yüksek saptanmasıyla daha çok lokal sentezin sorumlu olduğu düşünülmüştür⁶⁹. VM'li hastalarda ise iki mekanizmanın birlikte etkili olduğu bildirilmektedir²⁷.

BOS'DA ENZİM TAYİNLERİ:1960'lı yıllarda ABM'de BOS laktatının artması dikkati çekmiştir. ABM'de BOS laktat değerleri 35ng/100ml'nin üzerinde, VM'de ise daha düşük bulunmuştur^{18,19}.

Ülkemizde de Yalaz⁷⁰ ve Karakartal⁷¹ tarafından benzer sonuçlar bildirilmiştir. Ancak, daha sonraki çalışmalarda santral sinir sisteminin birçok hastalıklarında arttığı ve menenjitte özgül olmadığı belirtilmiştir⁷². Laktik dehidrogenaz ABM'de 40 İÜ/1 üzerinde bulunurken VM'de daha düşük değerler saptanmıştır¹⁹. Ayrıca glutamikoksalik transaminaz, kreatinin fosfokinaz ve muramidaz enzimlerinin yükselmesinin de menenjit için özgül olmadığı ve santral sinir sisteminde hasar olan durumlarda da yükselebileceği bildirilmektedir^{73,74}.

NİTROBLUE TETRAZOLİUM TESTİ: Bakteriyel enfeksiyonlarda periferik kandaki nötrofillerin nitroblue tetrazoliumu redükte etme özelliği nedeniyle NBT'nin ABM ve VM tanısında kullanılabilceği ileri sürülmüştür²⁰. Normal kişilerde NBT'si pozitif olan nötrofil sayısı %10'un altındayken, ABM'de bu oranın çok üzerinde bulunmuştur. Ancak antibiyotik kullanımı ile 48 saatte normale dönmesi tanıda sınırlamalar getirmiştir^{21,75}.

BOS'DA AMİNOASİT DÜZEYLERİ: Briem ve arkadaşları⁷⁶ ABM'li hastaların BOS'unda aminoasit düzeylerinin arttığını saptamışlardır. Bu çalışmada yüksek aminoasit değerlerinin kötü prognozla ilişkili olduğu da vurgulanmıştır.

BOS'DA ANYON AÇIĞI TAYİNİ: ABM'de BOS'da anyon açığının 5.2mEq/1 nin üzerinde olduğu bulunmuştur. VM'de ise bu yükseklik saptanamamıştır. Pratikte kullanımı azdır^{77,78}.

LİMULUS LYSATE TESTİ: Test limulus polyphmus adlı yengeç türünün kan hücrelerinden yapılan çalışmalarda Gram-negatif bakterileri tanımlamada %98 duyarlı olduğu gösterilmiştir⁷⁹. Ancak yalnız

Gram-negatif bakterilerin tanımlanabilmesi testin kullanılabilirliğine sınırlama getirmiştir.

GAZ-LİKİD KROMATOĞRAFİSİ:Lipid, karbonhidrat, polisakkarit yapıları ve metabolitlerinin birbirinden farklı olma özelliğinden yararlanılarak gaz-likid kromatografisi ile bakterilerin tanımlanabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle ABM'de etkeni dolaylı yoldan göstermede yardımcı olabileceği ileri sürülmektedir⁸⁰.

PRESİPİTİN TESTİ:Testin esası bakteriyel antijen ile denenen antiserum uygunluğunda presipitasyon bantının oluşmasıdır. N. meningitidis ve H.influenzae menenjitisi tanısında kullanılabilir⁸¹.

FLORESAN ANTİKOR TESTİ:Floresin ile konjuge antikor kullanılarak BOS sedimentinden hazırlanan yaymada bakterinin veya ürünlerinin saptanması esasına dayanır. İmmunfloresan yöntemi duyarlı ve özgül bir yöntem olup, tanıdan önce antibiyotik alan hastalarda da etkeni tanımda yardımcı olabilir^{82,83}.

STAFİLOKOKAL KOAGLUTİNASYON YÖNTEMİ:Staphylococcus aureus'un bir çok suşu arasında en fazla Covan 1 suşu hücre duvarında protein A kapsar. Bu protein IgG nin Fc parçasını bağlar. Fab parçasını ise homolog antijenle bağlanmak üzere serbest bırakır. Bu nedenle antikorla kaplı stafilokoklar spesifik antijen varlığında aglutinasyon gösterebilmektedir¹⁵. Test H.influenzae, S.pneumoniae ve N.meningitidis'in etken olduğu menenjitlerin tanısında kullanılmıştır. Ancak duyarlılığının %40-70 gibi düşük oranlarda olduğu bildirilmiştir^{16,84}.

RADİOİMMUNASSAY(RİA): RİA'nın yapılan çalışmalarda BOS'daki düşük miktarlarda antijen saptanmasında oldukça duyarlı bir test olduğu bildirilmektedir¹⁷. Ancak RİA pahalı bir yöntem olduğu için menenjit tanısında kullanılması pratik değildir.

ENZİM İMMUNO ASSAY(EİA):Bakteriyel antijenleri saptamada çok duyarlı bir yöntemdir. H.influenzae ve S.pneumoniae antijenleri bu metodla gösterilmiştir. Ancak pek çok menenjit etkeni için test henüz standardize edilememiştir¹⁵.

COUNTER İMMUNELECTROPHORESİS(CİE):BOS'daki bakteri antijenlerini saptama esasına dayanır. Yöntem H.influenzae, S.pneumoniae, N.meningitidis A,C,D ve Y, E.Coli ve B grubu streptokok ile meydana gelen menenjitlerin tanısında denenmiştir¹⁴.

BOS'da %72 oranında etkenin gösterilebildiği bildirilmiştir⁸⁵.

LATEKS AGLUTİNASYONU

Lateks aglutinasyon yöntemi özgül antikorlarla kaplı lateks partiküllerinin bakteriel antijen varlığında aglutinasyonu esasına dayanmaktadır. Bu yöntem ile H.influenzae, N.meningitidis, N.gonorrhoeae, S.pneumoniae, S.pyogenes, S.agalactiae, diğer beta hemolitik streptokoklar, S.aureus, E.Coli K₁, Cryptococcus neoformans gibi mikroorganizmaların antijenik determinantları serumda, BOS'da, idrarda ve diğer vücut sıvılarında saptanabilmektedir⁸⁶.

ABM'li hastalarda BOS'da bakteri sayısının az olması yada tanıdan önce antibiyotik kullanılması halinde klasik tanı yöntemlerinden kültür ve Gram yayma ile etkenin gösterilmesi

güç olmasına karşın LA yöntemi ile %87-100 oranında etkenin gösterilebildiği bildirilmektedir^{16,84}.

Bakteriyel antijeni saptamada diğer bir yöntem olan RİA, LA'dan daha duyarlıdır. Ancak sonuç alınması için 2-3 saat gereklidir¹⁷. CİE yöntemi ile 25ng/ml antijen gösterilebilmekte ve 15-60 dakikada sonuç alınmaktadır¹⁶. LA yönteminde ise 0.2-5ng/ml gibi az miktarlarda antijenin çok daha kısa sürede saptanması mümkün olabilmektedir^{16,87}. LA'nın CİE ve koaglutinasyondan 100-200 kez daha duyarlı ve sık kullanılan bir yöntem olduğu bildirilmektedir⁸⁸.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na Ocak 1987 ile Mayıs 1989 tarihleri arasında başvuran yaşları 3 ay-14 yaş arasında değişen 24 ABM ve 23 VM tanısı alan 47 hastayı kapsamaktadır. ABM'li hastaların 6'sı kız, 18'i erkek ve yaş ortalaması 4.90 ± 0.88 ; VM'li hastaların 5'i kız, 18'i erkek ve yaş ortalaması 7.91 ± 0.49 idi.

Öyküde 38°C 'nin üzerinde ateş, baş ağrısı, kusma, konvulziyon belirtilerinden bir yada birden fazlası olan fizik ve nörolojik incelemede dalgalılık, fontanel kabarıklığı, menengial iritasyon bulguları, deride peteşial döküntüler bulunan, periferik beyaz küre sayısı $10000/\text{mm}^3$ üstünde olan BOS proteini $40\text{mg}/\text{dl}$ üstünde, glukozu kan şekerinin $2/3$ 'ünden düşük olan mm^3 'de 100'den fazla PNL bulunan ve BOS kültüründe mikroorganizma gösterilebilen hastalar ABM grubuna alındı³⁵.

Öyküde ateşi 38°C 'nin altında baş ağrısı, kusma, halsizlik gibi nonspesifik belirtileri olan (çoğunda kabakulak geçirme öyküsü vardı) BOS'da proteini $40\text{mg}/\text{dl}$ 'nin üstünde, glukozu normal, mm^3 'de 100'den fazla hücreli olan ve kültürde mikroorganizma gösterilemeyen hastalar VM grubuna alındı³⁵.

Kontrol grubuna aynı yaş grubundan santral sinir sis-

temi enfeksiyonu olmayan, nörolojik bulgu ile gelen 9'u kız, 15'i erkek ve yaş ortalamaları 3.26 ± 0.75 olan 24 hasta alındı.

Çalışma kapsamına giren tüm hastalara lomber ponksiyon yapıldı. ABM'li hastalara tedavinin 5. günü kontrol lomber ponksiyon yapıldı. Çalışmanın amacına uygun olarak aşağıda belirtilen testler uygulandı.

1-ABM'li 24 hastada, VM'li 23 hastada ve kontrol grubunu oluşturan 20 hastada (febril konvulziyon ve enfeksiyonu olmayan) serum ve BOS'da CRP düzeyleri ölçüldü.

2-ABM'li 23 hastada tedavinin 5.gününde serum ve BOS'ta CRP düzeyleri ölçüldü(Bir hasta yattığı gün exitus olduğundan 5. gün serum ve BOS CRP değerleri çalışılmadı).

3-ABM'li 24 hastada, VM'li 20 hastada ve 16 kontrol grubunda serum ve BOS'da Ig düzeyleri saptandı.

4-ABM, VM ve kontrol grubundaki hastalarda BOS'da lateks aglutinasyon yöntemiyle bakteriyel antijenler araştırıldı.

5-Tüm BOS örneklerinde aşağıda belirtilen rutin laboratuvar testleri uygulandı.

- a)BOS proteini-Modifiye Biuret yöntemi
- b)BOS glukozu-Glukoz oksidaz yöntemi Beckman analizör ile,
- c)BOS Hücre sayımı-Thoma lamı
- d)BOS Hücre tipi-Giemsma ile boyalı preparat

e) Mikrobiyolojik inceleme: BOS'dan doğrudan veya sant-rifüj edilerek çöküntüden direkt preparat hazırlanarak Metilen mavisi ve Gram boyama yapıldı. Ayrıca BOS örnekleri kanlı agar, çukulata agar ve thioglikolatlı sıvı besiyerine ekildi.

6-Çalışmaya alınan hastalara tam kan sayımı, ESH çalışıldı. ABM ve VM'li hastalarda boğaz, gaita, idrar ve kan kültürleri alındı.

Akciğer, waters ve kafa grafileri çekildi. 2 hastada elektroensefalografi(EEG), 4 hastada bilgisayarlı beyin tomografisi(BBT) yapıldı.

ABM'li 5 hastaya tedavinin bitiminden 10 gün sonra odio-gram uygulanarak işitme testi yapıldı.

CRP ÖLÇÜMÜ:

Hasta ve kontrol gruplarından alınan serum ve BOS örneklerinde lateks lam aglutinasyonu yöntemi ile yarı kantitatif CRP ölçümleri yapıldı.

Deneylerde Rapitex-CRP Behring Institute 208139 B kitleri kullanıldı.

Deneyin yapılışı: Serum fizyolojik ile 1+5 oranında sulandırılan serum ve BOS örneklerinden 1 damla alınarak siyah cam slayt üzerine konuldu. 1 damla CRP reaktifi eklendi. Bir kürdanla yaklaşık 2.5cm çaplı daire oluşturacak şekilde karıştırıldı. Daha sonra 2 dakika süreyle dairesel şekilde hareket ettirildi. Bu süre sonunda aglutinasyon varlığı araştırıldı. Aglutinasyon varsa daha yüksek dilusyonlardaki serum

ve BOS örnekleri ile aynı işleme devam edildi. Deneylerde kullanılan Rapitex-CRP-Behring kitlerine göre serum dilusyonları ve bunun karşılığı olan CRP mg/lt değerleri aşağıda verilmiştir.

SERUM DİLUSYON	CRP mg/lt
1+5	6
1+10	12
1+20	24
1+40	48
1+80	96
1+160	192
1+320	384
1+640	500

Bu yöntemle ölçülebilen üst sınır 500mg/lt (1+640 dilusyon) olarak belirtildiği için daha yüksek dilusyonlar değerlendirilmeye alınmamıştır.

CRP düzeyi ölçmede çok farklı yöntemler kullanıldığından normal ve normalin üst sınırı kabul edilen CRP düzeyi hakkında değişik değerler verilmektedir. Tablo IV'de araştırmalarda pozitif kabul edilen serum ve BOS CRP değerleri görülmektedir. Bizim çalışmamızda da serum için 12mg/lt, BOS için 6mg/lt ve üstü CRP değerleri yüksek değer olarak kabul edilmiştir.

TABLO IV: ARAŞTIRMALARDA POZİTİF KABUL EDİLEN SERUM VE BOS
CRP DEĞERLERİ

YAZAR ADI	YÖNTEM	POZİTİF KABUL EDİLEN CRP DEĞERİ
Mc Carty ve arkadaşları ²²	Lam aglutinasyonu	Serum 1/50 dilusyon
Peltola ²³	Nephelometri ve turbidometri	Serum 19mg/lt
Corral ve arkadaşları ²⁴	Lam aglutinasyonu	Serum +3
Abramson ve arkadaşları ²⁵	Lam aglutinasyonu	Serum +1
Komorowski ve arkadaşları ²⁶	Laser nefelometri	BOS 0.8 mg/dl
Peltola ve arkadaşları ⁸⁹	İmmunoturbident	Serum 10mg/lt
Sholtout ve arkadaşları ⁹⁰	Laser nefelometri	BOS 1mg/lt
Benjamin ve arkadaşları ⁹¹	Laser nefelometri	BOS 0.1mg/dl

BOS'DA İMMUNGLOBULİN ÖLÇÜMÜ:

BOS Ig'leri radial immundifüzyon yöntemi ile saptandı. Bunun için LC partigen IgG (kod no:056074), IgA(kod no:056748), IgM(kod no:056247) kullanıldı. BOS örnekleri ölçüm gününe kadar -20 derecede saklandı.

Yöntemin Esası: İmmündifüzyon plağındaki agar tabakası Ig'lere spesifik antiserum içermektedir. Plaktaki deliklerin birine BOS konulduğunda hemen diffüze olur. Ig ile anti Ig birleşmesi 3 gün içinde tamamlanır. Deliğin etrafında oluşan presipitasyon halkasının çap karesi hasta BOS'undaki Ig miktarı ile doğru orantılıdır.

İlk plağın 1., 2. ve 3. deliğine farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış standart serumlardan 20 mikrolitre dispenser yardımıyla konuldu. İlk plağın 4-12 delikleri ve diğer plaklardaki tüm deliklerin her birine BOS örneklerinden 20 mikrolitre konuldu. Bir hastadan diğerine geçişte dispenser distile su ile yıkandı.

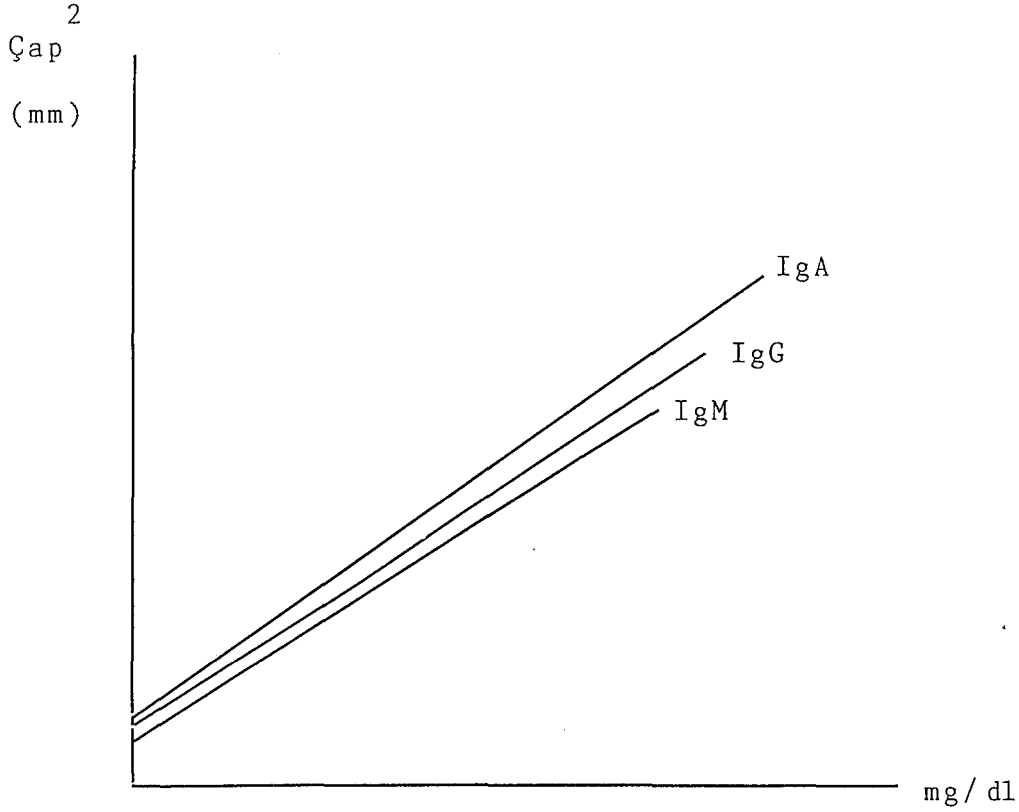
Doldurulması biten her plak 10 dk. kadar açık bırakıldıktan sonra kapatıldı. Buharlaşmayı önlemek için ters çevrilerek oda ısısında 3 gün bekletildi. Bu süre sonunda oluşan presipitasyon halkasının çaplarını daha iyi görünür hale getirmek için plakların üzeri DOPA solusyonu ile kapatılarak 10-16 saat bekletildi. Daha sonra plaklar 2-4 saat distile su ile bekletilerek yıkandı. Bu işlem 3 kez uygulandı. Presipitasyon halkasının çapı şeffaf, partigen cetvel ile, paralaks hatasını önlemek için plağın alt tarafından koyu zeminle ışıklandırma ölçüldü. Çap karesi hesaplandı ve kaydedildi.

Standart serumdan elde edilen presipitasyon halkası çapları ölçülerek çap kareleri hesaplandı ve standart grafik çizildi. BOS örneklerinin oluşturduğu halkaların çap kareleri grafikte mg olarak okundu.

TABLO V:STANDART SOLUSYONLARIN DEĞERLERİ

	IgG(mg/dl)	IgM(mg/dl)	IgA(mg/dl)
Standart I	8.9	8.5	9.0
Standart II	4.4	4.3	4.5
Standart III	2.2	2.5	2.2

Standart Ig eğrileri Şekil 1'de görülmektedir.



ŞEKİL 1:Standart IgA, IgG, IgM eğrileri.

LATEKS AGLUTİNASYON YÖNTEMİ İLE BOS'DA BAKTERİYEL ANTİJEN SAPTANMASI

BOS'da bakteriyel antijen saptama işleminde "Wellcogen Bacterial Antigen Kit ZL 26(Kod no:K 772610, K 612710)" kullanıldı. Kit içinde Grup B streptococcus, Haemophilus influenza tip b, streptococcus pneumonia, Neisseria meningitidis grup A,B,C,W 135, Escherichia Coli K 1 olmak üzere 5 bakteriye ait antijenleri saptayabilen reaktifler mevcuttu.

BOS örnekleri alındıktan hemen sonra test edildi. Aynı anda çalışılmayanlar -20 derecede saklandı.

Disposable reaksiyon kartları üzerine 5 ayrı bakteriye ait lateks reaktifinden ve kontrol lateks'ten 25'er mikrolitre kondu. BOS örneğinden 40'ar mikrolitre eklenerek bir kürdan ile 2.5cm. çaplı daire oluşturacak şekilde karıştırıldı. Daha sonra 3dk. süre ile dairesel şekilde hareket ettirildi. Bu süre sonunda aglutinasyon varlığı incelendi. Makroskobik aglutinasyon verenler pozitif olarak değerlendirildi. Birden fazla bakteri ile ve kontrol ile pozitif aglutinasyon veren BOS örnekleri değerlendirilmedi. Ayrıca Kit içerisindeki pozitif kontroller kullanılarak reaktiflerin hassasiyet dereceleri kontrol edildi.

İstatistiksel önemlilik araştırmalarında t-testi, ki kare testi, Fisher'in kesin ki kare testi, regresyon korelasyon analizi kullanıldı. Ortalama değerler standart hata ile verildi⁹².

Ayrıca hastalarımızın bulgularının duyarlılık, özgüllük pozitif ve negatif tahmin doğruluğu(prediktif değerleri) hesaplandı^{93,94}.

Duyarlılık(sensitivite): Testin bir gruptaki tüm bakteriyel hastaları belirleme yeteneğidir. Örneğin serum CRP değeri 12mgr/lt ve üzeri olumlu; 12mgr/lt altı olumsuz olarak kabul edilirse duyarlılık olumlu test sonuçla bakteriyel hasta sayısının tüm bakteriyel hasta sayısına bölünmesi ile hesaplanır.

Özgüllük(spesifite):Testin bir gruptaki tüm nonbakteriyel hastaları belirleme yeteneğidir. Olumsuz test sonuçlu nonbakteriyel hasta sayısının tüm nonbakteriyel hasta sayısına bölünmesi ile hesaplanır.

Pozitif tahmin doğruluğu(prediktif değer):Olumlu test sonucu olan bir hastanın enfeksiyonunun bakteriyel olma olasılığıdır. Olumlu test sonuçlu bakteriyel hasta sayısının tüm olumlu test sonuçlu hasta sayısına bölünmesiyle hesaplanır.

Negatif tahmin doğruluğu(prediktif değer):Olumsuz test sonucu olan bir hastanın enfeksiyonunun nonbakteriyel olma olasılığıdır. Olumsuz test sonuçlu nonbakteriyel hasta sayısının tüm olumsuz test sonuçlu hasta sayısına bölünmesiyle hesaplanır.

BULGULAR

Hastaların yaş ve cinse göre dağılımı incelendiğinde; ABM ve VM' in erkeklerde daha fazla görüldüğü(%76.6), bakteriyel menenjitin 3ay-2 yaş grubunda(%37.5), viral menenjitin ise 6-12 yaş grubunda(%73.9)sık olduğu saptandı(Tablo VI, VII).

TABLO VI:ABM VE VM'İN YAŞ GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI

YAŞ GRUPLARI	ABM		VM		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
3 ay-2 yaş	9	37.5	0	0	9	19.1
3-5 yaş	6	25.0	5	21.8	11	23.4
6-12 yaş	7	29.1	18	78.2	25	53.2
12 yaş üstü	2	8.4	0	0	2	4.3
TOPLAM	24	100.0	23	100,0	47	100.0

TABLO VII:ABM VE VM'İN CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI

CİNSİYET	ABM		VM		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
KIZ	6	25.0	5	21.7	11	23.4
ERKEK	18	75.0	18	78.3	36	76.6
TOPLAM	24	100.0	23	100.0	47	100.0

ABM ve VM'li hastalardaki yakınma, fizik ve nörolojik muayene bulguları Tablo VIII'de gösterildi.

TABLO VIII:HASTALARIN KLİNİK BULGU VE YAKINMALARI

KLİNİK BULGU VE YAKINMA	ABM		VM	
	n	%	n	%
YAKINMA				
Ateş	23	95.8	22	95.7
Kusma	22	91.6	20	86.9
Huzursuzluk	16	66.6	6	26.1
Dalgınlık	23	95.8	10	43.5
Baş ağrısı	15	62.5	21	91.3
İshal	2	8.3	3	13.0
Konvulziyon	6	25.0	1	4.3
BULGULAR				
Ense sertliği	22	91.6	23	100.0
Kernig	15	62.5	9	39.1
Brudenski	13	56.5	5	21.7
Fontanel kabarıklığı	3	12.5	-	-
Peteşi	10	41.6	-	-
Nörolojik Bulgu				
Kranial sinir tutulumu	1	4.2	-	-
Motor fonksiyon kaybı	1	4.2	-	-
DTR'de artma	6	25.8	1	4.3
DTR'de azalma	4	16.7	-	-
Spastisite	1	4.2	-	-
Papil stazı	2	8.3	-	-

VM'li 23 hastanın 14'ünde (%60) kabakulak enfeksiyonu vardı. 9'unda öykü ve klinik bulgular viral enfeksiyonu destekliyordu.

Hastalardaki periferik kan ve BOS bulguları Tablo IX ve X'da gösterildi.

TABLO IX:ABM VE VM'Lİ HASTALARIN PERİFERİK KAN BULGULARI

		ABM		VM	
		n	%	n	%
Hb(gr/dl)	≥ 11	13	54.2	21	91.3
	< 11	11	45.8	2	8.7
BK(mm ³)	> 15000	11	45.8	1	4.3
	10000-15000	7	29.2	7	30.4
	< 10000	6	25.0	15	65.3
PNL(%)	> 60	9	37.5	4	17.4
	60-80	12	50.0	9	39.1
	< 60	3	12.5	10	43.5

ABM'li 24 hastanın 2'sinde hiponatremi saptandı.

TABLO X:ABM VE VM'Lİ HASTALARIN BOS BULGULARI

	ABM		VM	
	n	%	n	%
Protein(mg/dl) < 100	5	20.8	21	91.3
100-300	11	45.8	2	8.7
> 300	8	33.4	-	-
Glukoz(mg/dl) > 40	10	41.7	22	95.7
40-20	9	37.5	1	4.3
< 20	5	20.8	-	-
Hücre(mm ³) < 200	1	4.1	11	47.8
200-1000	9	37.5	11	47.8
1000-4000	8	33.4	1	4.3
> 4000	6	25.0	-	-

ABM'li hastaların 5'inde, VM'li hastaların 2'sinde akciğer grafisinde radyolojik olarak bronkopnömonik infiltrasyon; VM'li 4 hastanın waters grafisinde sinüzitle uyumlu radyolojik bulgu saptandı. ABM ve VM'li hastalarda kafa grafisi normal bulundu.

ABM'li hastaların 4'ünde EEG çekildi. 2'sinde EEG'de nonspesifik zemin aktivitesi düzensizliği saptandı.

BBT yapılan 4 hastadaki bulgular Tablo XI'de gösterildi.

TABLO XI:HASTALARDAKİ BBT BULGULARI

HASTA NO	BBT BULGUSU
9	Kortikal atrofi ve ventriküler dilatasyon
10	Subdural effüzyon
20*	Subdural hematoma
23	Normal

* Hemofili A ve subdural hematoma olan bu hastada tekrarlayan menenjit gözlemlendi.

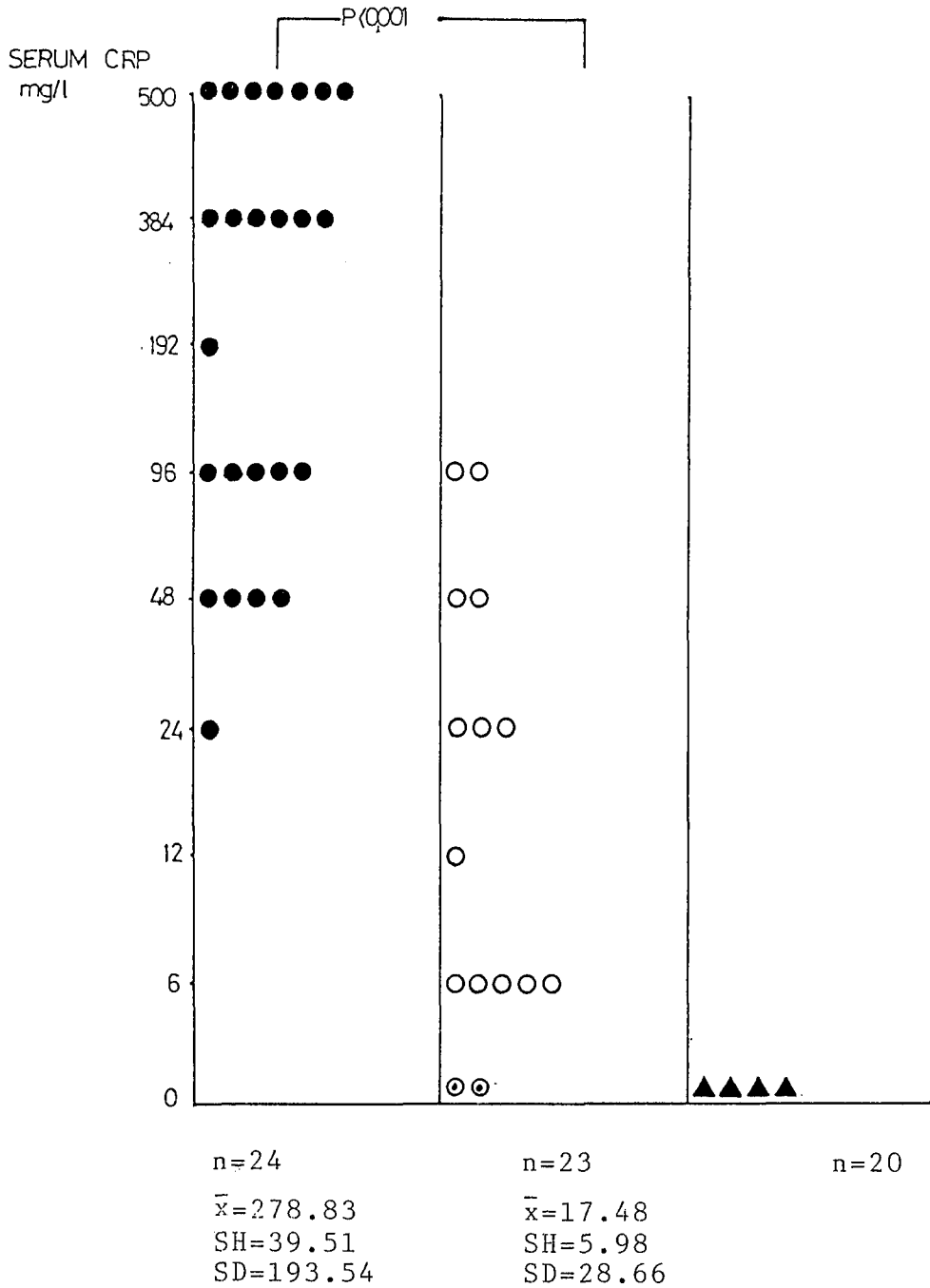
ABM'li hastalarda gelişen akut ve kronik komplikasyonlar Tablo XII'de gösterildi.

TABLO XII:ABM'Lİ HASTALARDA GELİŞEN AKUT VE KRONİK KOMPLİKASYONLAR

HASTA NO	AKUT KOMPLİKASYONLAR	KRONİK KOMPLİKASYONLAR
1	-	Kompleks parsiyel epilepsi
3	-	Generalize epilepsi
9	Sepsis, uygunsuz anti diüretik hormon	-
10	Subdural effüzyon, sağ hemiparazi	-
19	Septik şok	-
20	Tekrarlayan menenjit	-

ABM'li hastaların 2'si sepsis ve septik şok nedeni ile exitus oldu. VM'li hastalarda herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Odiogram ile işitme normal sınırlar içinde saptandı.

ABM'li hastaların serum CRP değerleri($278.83 \pm 39.51 \text{mg/l}$) ile VM'li hastaların serum CRP değerleri($17.48 \pm 5.98 \text{mg/l}$) karşılaştırıldığında aradaki fark önemli bulundu($P < 0.001$, Şe-



n=24

 $\bar{x}=278.83$

SH=39.51

SD=193.54

● 1 ABM'li hasta

⊙ 5 VM'li hasta

n=23

 $\bar{x}=17.48$

SH=5.98

SD=28.66

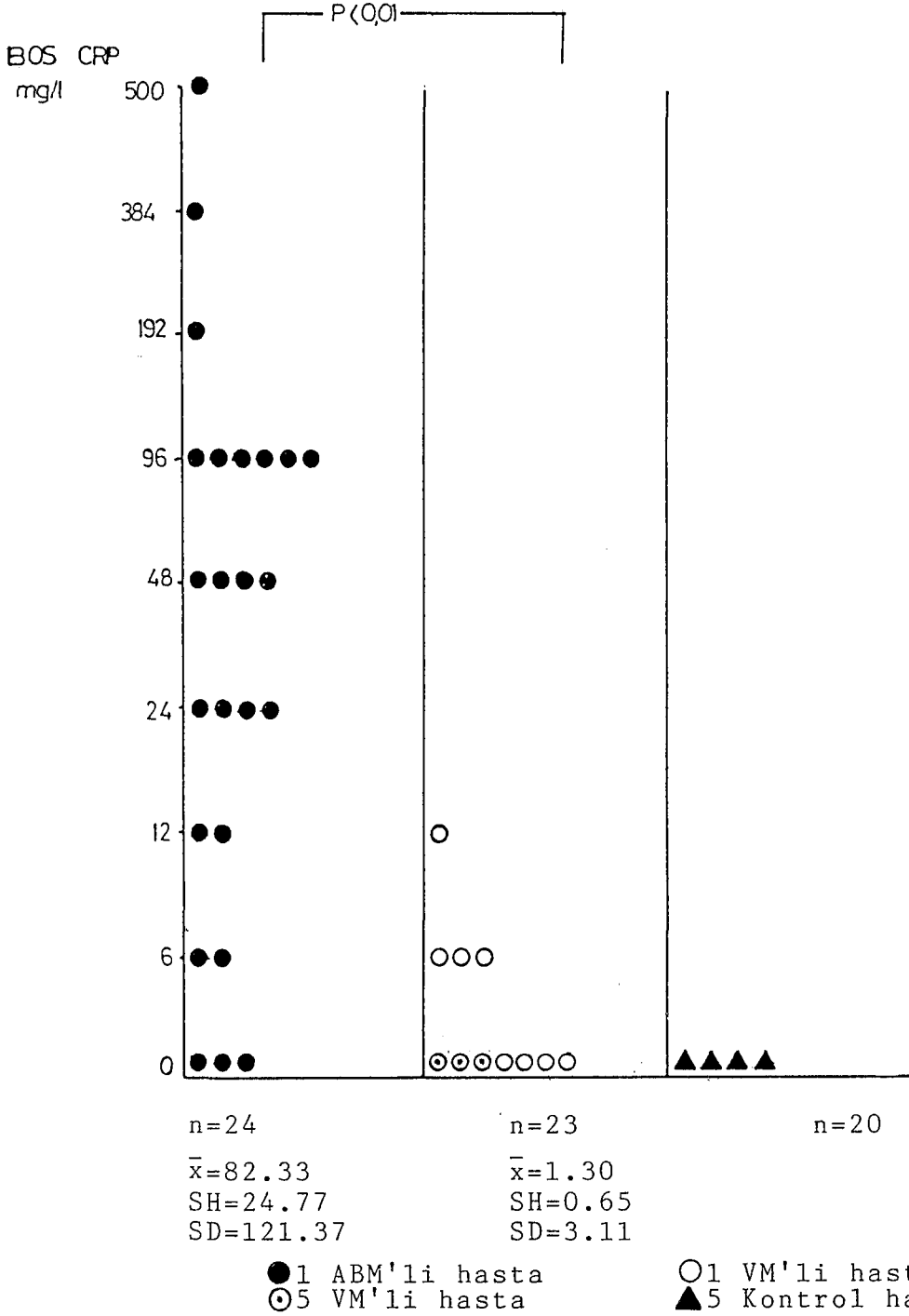
○ 1 VM'li hasta

▲ 5 Kontrol hastası

n=20

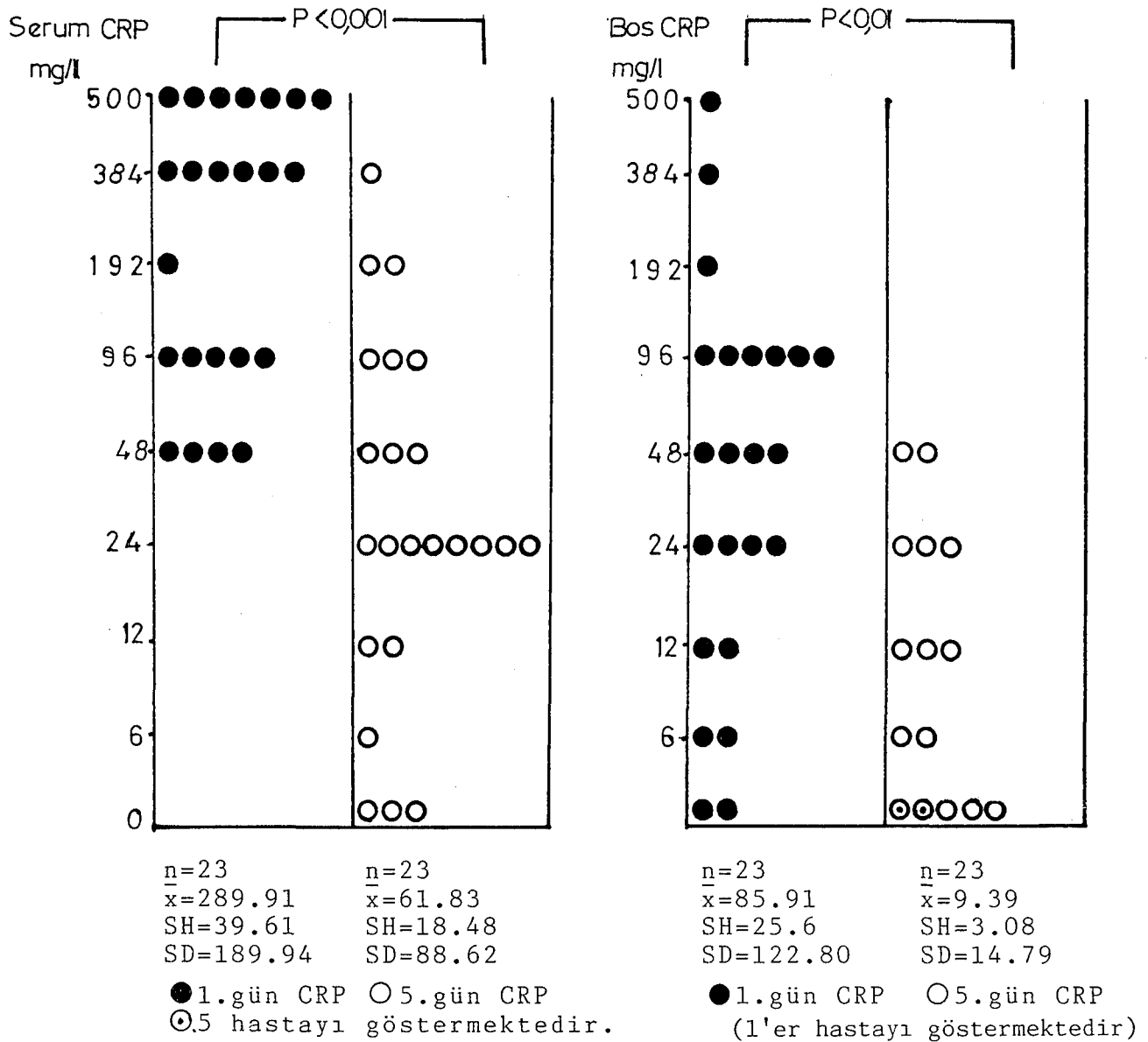
ŞEKİL 2: ABM, VM VE KONTROLLERDE SERUM CRP DEĞERLERİNİN DAĞILIMI

ABM'li hastaların BOS CRP değerleri(82.33 ± 24.77 mg/l) ile VM'li hastaların BOS CRP değerleri (1.30 ± 0.65 mg/l) karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı idi($P < 0.01$, Şekil 3).



ŞEKİL 3: ABM, VM ve KONTROLLERDE BOS CRP DEĞERLERİNİN DAĞILIMI

ABM'li hastalarda 1.gün serum CRP değerleri 289.91 ± 39.61 mg/l, BOS CRP değerleri 85.91 ± 25.6 mg/l ; 5.gün serum CRP değerleri 61.83 ± 18.48 mg/l, BOS CRP değerleri 9.39 ± 3.08 mg/l idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.001$, $P < 0.01$, Şekil 4).



ŞEKİL 4: ABM'Lİ HASTALARDA 1. VE 5.GÜN SERUM VE BOS CRP DEĞERLERİNİN DAĞILIMI

* 19 no'lu hasta yattığı gün exitus olduğundan istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

Şekil 4'de de görülebileceği gibi 1.gün serum ve BOS CRP değerleri yüksekken, 5.gün hem serum hem de BOS'da belirgin bir düşme saptandı. Ancak komplikasyon gelişen 4 hastada yeniden yükselme oldu.

ABM'li hastalarda 1.gün serum CRP değerleri(278.83 $\bar{+}$ 39.51 mg/l) ile BOS CRP değerleri (82.33 $\bar{+}$ 24.77mg/l) arasındaki ilişki anlamlı bulundu(P <0.05, Tablo XIII).

TABLO XIII:ABM'Lİ HASTALARDA I.GÜN SERUM VE BOS CRP DEĞERLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

	n	ORTALAMA(mg/l)	SD
Serum CRP	24	278.83 $\bar{+}$ 39.51	193.54
BOS CRP	24	82.33 $\bar{+}$ 24.77	121.37

P <0.05

ABM'li hastaların 5.gün serum ve BOS CRP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bulundu(P <0.05, Tablo XIV).

TABLO XIV:ABM'Lİ HASTALARDA 5.GÜN SERUM VE BOS CRP DEĞERLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

	n	ORTALAMA(mg/l)	SD
Serum CRP*	23	61.83 $\bar{+}$ 18.48	88.62
BOS CRP*	23	9.39 $\bar{+}$ 49.79	28.66

P <0.05

*19 no'lu hasta yattığı gün exitus olduğundan istatistiksel değeri değerlendirilmeye alınamadı.

ABM'li 24 hastanın 8'inde (%33.3) hastaneye başvurmadan önce antibiyotik kullanma öyküsü vardı.

ABM'li hastalarda tanıdan önce antibiyotik kullananların serum ve BOS CRP değerleri ile antibiyotik kullanmayanların serum ve BOS CRP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($P > 0.05$, $P > 0.05$, Tablo XV, XVI).

TABLO XV: ANTİBİYOTİK KULLANAN VE KULLANMAYAN ABM'Lİ HASTALARIN SERUM CRP DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

	n	ORTALAMA(mg/l)	SD
Antibiyotik kullanan	8	263.69±69.63	196.95
Antibiyotik kullanmayan	16	304.27±49.44	191.49

$P > 0.05$

TABLO XVI: ANTİBİYOTİK KULLANAN VE KULLANMAYAN ABM'Lİ HASTALARIN BOS CRP DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

	n	ORTALAMA(mg/l)	SD
Antibiyotik kullanan	8	49.5±11.21	31.71
Antibiyotik kullanmayan	16	105.33±38.32	148.42

$P > 0.05$

ABM ve VM'li hastalarda ateş durumu incelendiğinde: ABM'li 18 hastada(%75.0), VM'li 9 hastada (%39.1) ateş 38°C ve üstünde saptandı. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bulundu($P < 0.05$, Tablo XVII).

TABLO XVII:ABM VE VM'Lİ HASTALARDA ATEŞİN KARŞILAŞTIRILMASI

ATEŞ	ABM		VM	
	n	%	n	%
38°C ve üstü	18	75.0	9	39.1
38°C altı	6	25.0	14	60.9

$P < 0.05$

ESH'nin yüksek değeri 30mm/st yada üstü kabul edilmiştir⁹⁵⁻⁹⁷. ABM'li hastaların %95.2 (5)'sinde, VM'li hastaların %23.8 (5)'inde ESH 30mm/st ve üstünde bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi($P < 0.001$).

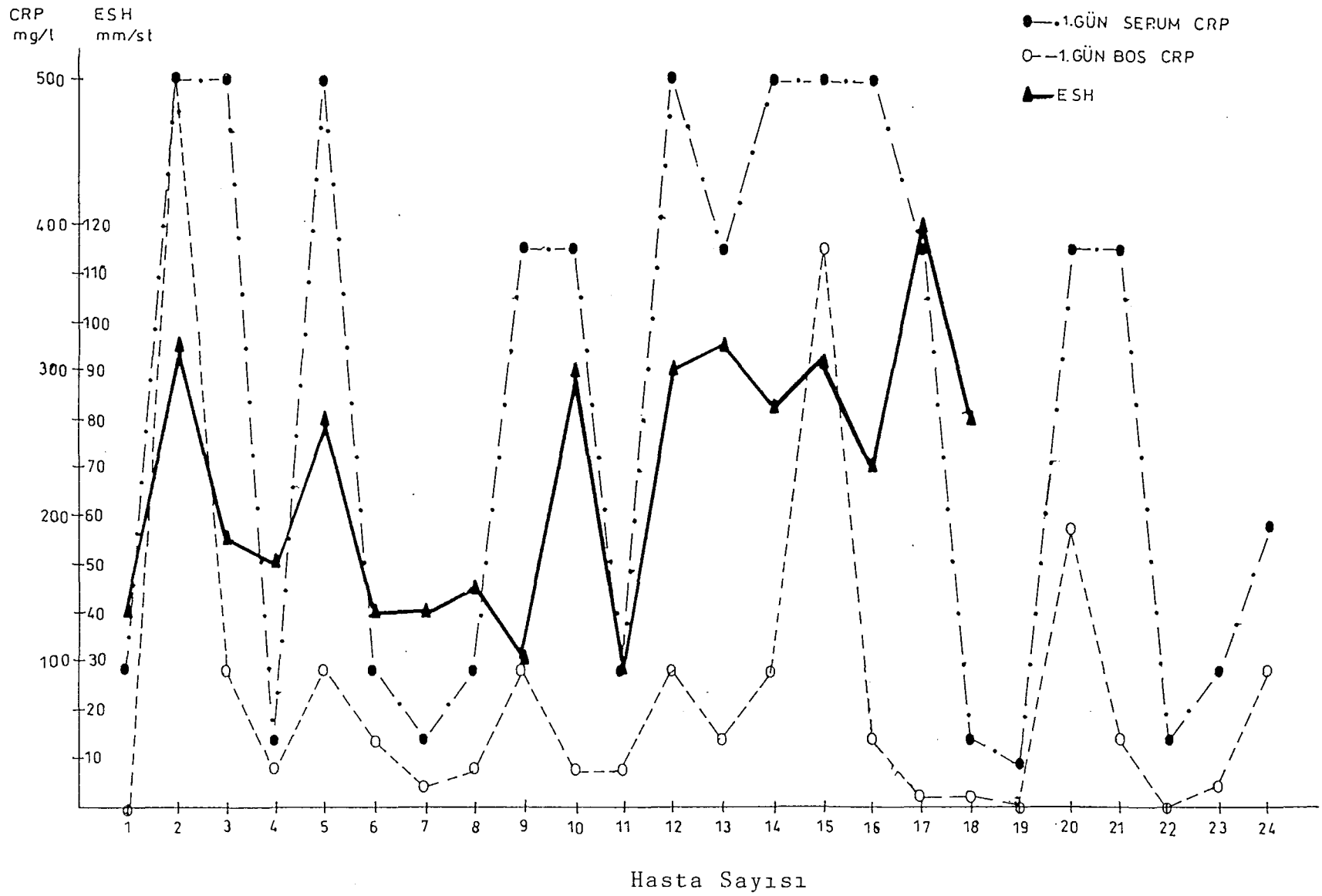
TABLO XVIII:ABM VE VM'Lİ HASTALARDA ESH'NİN KARŞILAŞTIRILMASI

ESH	ABM		VM	
	n	%	n	%
30 mm/st ve üstü	20*	95.2	5	23.8
30 mm/st altı	1*	4.8	16	76.2

$P < 0.001$

* 3 ABM'li ve 2 VM'li hastada ESH çalışılmamıştır.

ABM'li hastalarda serum CRP'si ile periferik BK ve ESH arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü($r=0.42$, $P < 0.05$; $r=0.51$, $P < 0.05$). BOS CRP'si ile BOS BK,protein,glukozu arasında ilişki saptanmadı($r=0.03$, $P > 0.05$; $r=0.04$, $P > 0.05$; $r=0$, $P > 0.05$).



ŞEKİL 5:ABM' li Hastaların 1.gün serum, 1.gün BOS CRP değerleri ile ESH arasındaki ilişki.

ABM'li hastaların 1.gün serum, 1.gün BOS CRP değerleri ile ESH arasındaki ilişki Şekil 5'de görülmektedir.

ABM'li hastaların serum CRP'sinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %65.2 bulundu. Ateş ve kan laboratuvar bulgularının duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin doğruluğu (prediktif) değerleri Tablo XIX'da gösterildi.

TABLO XIX:ABM'DE ATEŞ, BK, ESH, SERUM CRP'SİN DUYARLILIK, ÖZGÜLLÜK VE PREDİKTİF DEĞERLERİ

	ATEŞ (38°C,†)		BK (15000mm ³ ,†)		ESH (30mm/st,†)		CRP (12mg/l,†)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
DUYARLILIK	18/24	25.0	11/24	45.8	20/21	95.2	24/24	100.0
ÖZGÜLLÜK	13/23	56.5	22/23	95.6	16/21	76.1	15/23	65.2
POZİTİF PREDİKTİF DEĞER	18/28	64.2	11/12	91.6	20/25	80.0	24/32	75.0
NEGATİF PREDİKTİF DEĞER	6/19	31.5	22/35	62.8	16/17	94.1	15/15	100.0

ABM'li hastaların BOS CRP'sinin duyarlılığı %87.5, özgüllüğü %82.6 bulundu. BOS bulgularının duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin doğruluğu (prediktif) değerleri Tablo XX'de gösterildi.

TABLO XX: BOS BK, PROTEİN, GLUKOZ VE CRP'SİNİN DUYARLILIK, ÖZGÜLLÜK VE PREDİKTİF DEĞERLERİ

	BK (500mm ³ ,↑)		PROTEİN (100mg/dl,↑)		GLUKOZ (40mg/dl,↓)		CRP (6mg/l,↑)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
DUYARLILIK	19/24	79.1	19/24	79.1	13/24	54.1	21/24	87.5
ÖZGÜLLÜK	16/23	69.5	21/23	91.3	22/23	95.6	19/23	82.6
POZİTİF PREDİKTİF DEĞER	19/26	73.0	19/21	90.4	13/14	92.8	21/25	84.0
NEGATİF PREDİKTİF DEĞER	15/21	76.1	21/26	80.7	22/33	66.6	19/22	86.3

ABM , VM ve kontrol grubundaki hastaların BOS Ig değerlerinin ortalamaları Tablo XXI'de gösterildi.

TABLO XXI: ABM, VM VE KONTROL GRUBUNDA BOS Ig DEĞERLERİNİN ORTALAMALARI

	ABM n=24	VM n=20	KONTROL n=16
IgG(mg/dl)	14.78±2.02	7.40±0.98	2.86±0.61
IgA(mg/dl)	2.23±0.30	1.44±0.18	0.39±0.09
IgM(mg/dl)	2±1.58	0.87±0.26	0

ABM, VM ve kontrol grubundaki hastaların BOS IgG, IgA ve IgM değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu(Tablo XXII).

TABLO XXII:ABM, VM VE KONTROL GRUBUNDAKİ HASTALARIN BOS Ig DEğERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

	AMB-VM	ABM-KONTROL GRUBU	VM-KONTROL GRUBU
IgG	P <0.01	P <0.001	P <0.01
IgA	P <0.05	P <0.001	P <0.01
IgM	P <0.05	P <0.001	P <0.01

Serum Ig'ler ile BOS Ig'leri arasında ilişki bulunamadı(IgG, IgA, IgM sırasıyla; $r=0.15$, $P > 0.05$, $r=0.79$, $P > 0.05$, $r=0.07$, $P > 0.05$). Aynı şekilde BOS Ig düzeyleri ile BOS CRP'si arasında da ilişki olmadığı görüldü(IgG, IgA, IgM sırasıyla; $r=0.19$, $P > 0.05$, $r=0.07$, $P > 0.05$, $r=0.07$, $P > 0.05$).

ABM'li hastalarda BOS kültüründe üreyen mikroorganizmalarla lateks aglutinasyonunda saptanan mikroorganizmaların aynı olduğu Tablo XXIII'de görülmektedir.

TABLO XXIII:ABM'Lİ HASTALARDA BOS KÜLTÜRÜ, GRAM YAYMA VE LATEKS AGLUTİNASYON TESTİNİN SONUÇLARI

HASTA NO	BOS KÜLTÜRÜ	GRAM YAYMA	LATEKS AGLUTİNASYON TEST
1	Üreme yok	-	Streptococcus grup B
2	N.meningitidis	+	N.meningitidis
3	Üreme yok	-	N.meningitidis
4	Üreme yok	+	N.meningitidis
5	Üreme yok	+	N.meningitidis
6	Üreme yok	-	N.meningitidis
7	Üreme yok	-	S.pneumoniae
8	Üreme yok	-	N.meningitidis
9	Salmonella	+	Etken saptanamadı
10	H.influenzae	+	H.influenzae
11	Üreme yok	-	H.influenzae
12	Üreme yok	+	N.meningitidis
13	Üreme yok	-	N.meningitidis
14	Üreme yok	-	S.pneumoniae
15	Üreme yok	+	S.pneumoniae
16	Üreme yok	-	Etken saptanamadı
17	N.meningitidis	+	N.meningitidis
18	Üreme yok	-	Etken saptanamadı
19	Üreme yok	+	N.meningitidis
20	Klebsiella	-	Etken saptanamadı
21	Üreme yok	-	N.meningitidis
22	Üreme yok	+	N.meningitidis
23	N.meningitidis	+	N.meningitidis
24	A grubu Beta hem.strep.	-	Etken saptanamadı

ABM'li hastalarda kan, idrar, boğaz, gaita kültürlerinde gösterilebilen mikroorganizmalar şunlardır:

1 nolu hastada boğaz kültüründe E.Coli, 10 nolu hastada kan kültüründe klebsiella, 15 nolu hastada boğaz kültüründe E.Coli , 24 nolu hastada ise boğaz kültüründe Klebsiella saptandı.

VM'li 2 hastada boğaz kültüründe Beta hemolitik streptokok üredi. Bu hastaların birinde serum CRP değeri yüksek bulundu. Etken olan mikroorganizma ABM'li hastalarımızın BOS kültüründe %29.1(7 hastada), Gram yaymada %45.8 (11 hastada), lateks aglutinasyonunda ise %79.1 (19 hastada) oranında saptandı(Tablo XXIV).

TABLO XXIV:ABM'Lİ HASTALARDA BOS KÜLTÜRÜ, GRAM YAYMA VE LATEKS AGLUTINASYONU İLE ETKEN GÖSTERİLEBİLME SIKLIĞI

	n	%
Kültür	7	29.1
Gram yayma	11	45.8
Lateks aglutinasyon	19	79.1

24 ABM'li hastanın 19'unda lateks aglutinasyonu ile etken saptandı. En sıklıkla N.meningitidis'in olduğu (%534.2) bulundu(Tablo XXV).

TABLO XXV:LATEKS AGLUTİNASYONU İLE SAPTANABİLEN MİKROORGANİZMALAR

MİKROORGANİZMA	n	%
N.meningitidis	13	54.2
S.pneumoniae	3	12.5
H.influenzae	2	8.3
Streptococcus grup B	1	4.2
Etken saptanamayan	5	20.8

VM ve kontrol grubundaki hastalarda LA testi negatif idi.

TARTIŞMA

Antibiyotik kullanımının çok yaygın olduğu günümüzde bile ABM sıklıkla sekel bırakabilen ve ölümlle sonuçlanabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. ABM hayatın her döneminde görülebilirse de çocukluk çağında daha sıktır. Hastaların %70'i 5 yaşın altındadır⁷. VM'de ise görülme yaşı etkene göre değişmekte ve 20 yaş altında sık görülmektedir⁹⁸.

Çalışmamızda 24 ABM'li hastanın 16'sı (%62.5) 5 yaşın, bu hastaların %60'ı da 2 yaş altında idi. VM'li hastalar 6-12 yaş grubunda sık görülmekte idi.

ABM'in genel olarak erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir^{6,32}. Ancak cinsiyet farkı olmadığını bildiren araştırmalar da vardır¹⁰. Ergenç ve arkadaşları⁹⁹ ABM'li hastaların %61'ini erkek çocukların oluşturduğunu bildirdiler. Bizim çalışmamızda ise ABM'in erkeklerde görülme oranı %75, kızlarda %25'dir. VM'de %78.3 oranında erkeklerde sık bulunmuştur. Bu bulgu VM'li hastalarımızın %60'ında kabakulak enfeksiyonu olmasıyla açıklanmıştır. Kabakulak ve enterovirusların neden olduğu menenjit daha çok erkeklerde görülmektedir^{2,100}.

Çalışmamızda ABM'de en sık görülen bulgular dalgınlık(%95.8), ateş (%95.8), ense sertliği (%91.6), kusma (%91.6), baş ağrısı (%62.5) dir. Konvulziyon %25 oranında bulunmuştur.

Peteşi ABM'li hastaların %41.6'sında saptanmıştır. Bu sıklık başka araştırmalarda bildirilenlerden daha yüksektir¹⁰¹. Hastalarımızın %54.1'inde menengokoksik menenjit bulunması bu oranı yükseltmektedir.

AMB'in erken tanısında klinik bulgular ve BOS incelenmesi her zaman yeterli olmamaktadır. Son yıllarda geliştirilen hızlı tanı yöntemlerinden birisi olan CRP, bir akut faz reaktanıdır ve sağlıklı kişilerde kanda eser miktarda bulunmaktadır⁴⁸. Doku hasarını takiben CRP'nin parçalanmış hücre zarına bağlandığı ve komplemanı aktive ederek enflamatuvar cevaba katkıda bulunduğu düşünülmektedir⁵². CRP'nin biyolojik etki mekanizmasının kesin olarak bilinmemesine karşın bakteriyel enfeksiyonlarda hastalığın aktif bir göstergesi olabileceği belirtilmektedir^{44,49}. Bunun yanı sıra infekt, neoplazm ve kollagen vasküler bozukluklarda da arttığı bildirilmektedir²⁶. Bakteriyel menenjitlerde serum ve BOS CRP'sinin arttığı, viral menenjitlerde artmadığı, tüberküloz menenjitlerde ise CRP düzeyinin ABM ile VM değerleri arasında kaldığı gösterilmiştir^{23-26,102,103}.

Bizim çalışmamızda ABM'li hastalarda serum CRP değerleri 278.83 ± 39.51 mg/l bulundu. VM'li hastalardaki serum CRP değerleri 17.48 ± 5.98 mg/l, kontrol grubunda ise negatif bulundu. ABM ve VM'li hastaların serum CRP değerleri arasındaki fark anlamlı idi ($P < 0.001$). BOS CRP değerleri ABM'de 82.33 ± 24.77 mg/l, VM'de 1.30 ± 0.65 mg/l idi. Kontrol grubunda

ise negatif bulundu. ABM ile VM'li hastaların arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.01$). Bu bulgu yayınlarda bildirilen sonuçlarla uyumlu idi^{23-26,102-107}.

ABM'de CRP'nin serumda yüksek bulunması subaraknoid mesafeden geçen kan damarlarının oklüzyonu ve enflamasyonunun şiddetine bağlı olarak sinir köklerinde meydana gelen nekroz ve serebral iskemi ile açıklanabilir. VM'de ise doku hasarının çok az yada hiç olmaması ile CRP'nin artmadığı söylenebilir. Başka bir görüş de bakterinin hücre dışı yaşamına karşın virusların hücre içi yaşam siklusunun olması ve CRP'nin de bakteri hücre duvarındaki komponentlere karşı erken nonspesifik cevap oluşturmasıdır¹⁰⁸.

ABM'li hastalarımızda 1.gün serum CRP değerlerinin yüksekliğine paralel olarak BOS CRP değerlerinin yüksek bulunması ve tedavi ile 5.gün serum CRP değerlerinin düşmesi yanında BOS CRP değerlerinin de düşme göstermesi meninkslerin geçirgenliğinin artması sonucu CRP'nin serumdan BOS'a geçerek hasar olan bölgelerde lokalize olması ile açıklanabilir. Gerçekten de ABM'de CRP'nin pasif diffüzyonla serumdan BOS'a geçtiğini destekleyen çalışmalar vardır^{24,107}. CRP'nin santral sinir sisteminde sentez edildiği görüşü ise tartışmalıdır^{102,106}.

Serum ve BOS CRP'sinin yüksek kabul edilen değerleri çeşitli araştırmalarda değişik yöntemler kullanılmasına bağlı olarak farklı bulunmaktadır^{22-26,89-91}. Peltola²³ ABM'li

hastaların hepsinde, Benjamin⁹¹ serumda 20/21, BOS'da 14/21 inde VM'li hastaların ise sadece birinde hafif bir artış saptadıklarını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise 24 ABM'li hastanın hepsinde serum CRP'si (12mg/l,↑) ve 21'inde BOS CRP'si (6mg/l,↑) artarken, VM'li hastaların 8'inde (8/23), BOS'da ise 4'ünde (4/23) artış saptanmıştır. Serum CRP'si yüksek bulunan VM'li hastaların 4'ünde sinopulmoner enfeksiyon vardı, birinde boğaz kültüründe beta hemolitik streptokok üredi. 3'ünde ise yapılan tetkiklerle CRP yüksekliğini açıklayan bir neden saptanamadı.

Serum CRP düzeyine antienflamatuar ilaçların etki etmediği bildirilmektedir⁴⁹. Antibiyotiklerin etkisi ise tartışmalıdır. Antibiyotik kullanımının BOS CRP'sini etkileyerek tanıda değerini azalttığını ileri süren araştırmalara karşın serum ve BOS CRP'sine etkisi olmadığını gösteren araştırmalar da vardır^{90,106,109}. Çalışmamızda ABM tanısı almadan 12-48 saat önce antibiyotik kullananlarla(%33.3), kullanmayan hastaların serum CRP değerleri ile BOS CRP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu($P > 0.05$, $P > 0.05$).

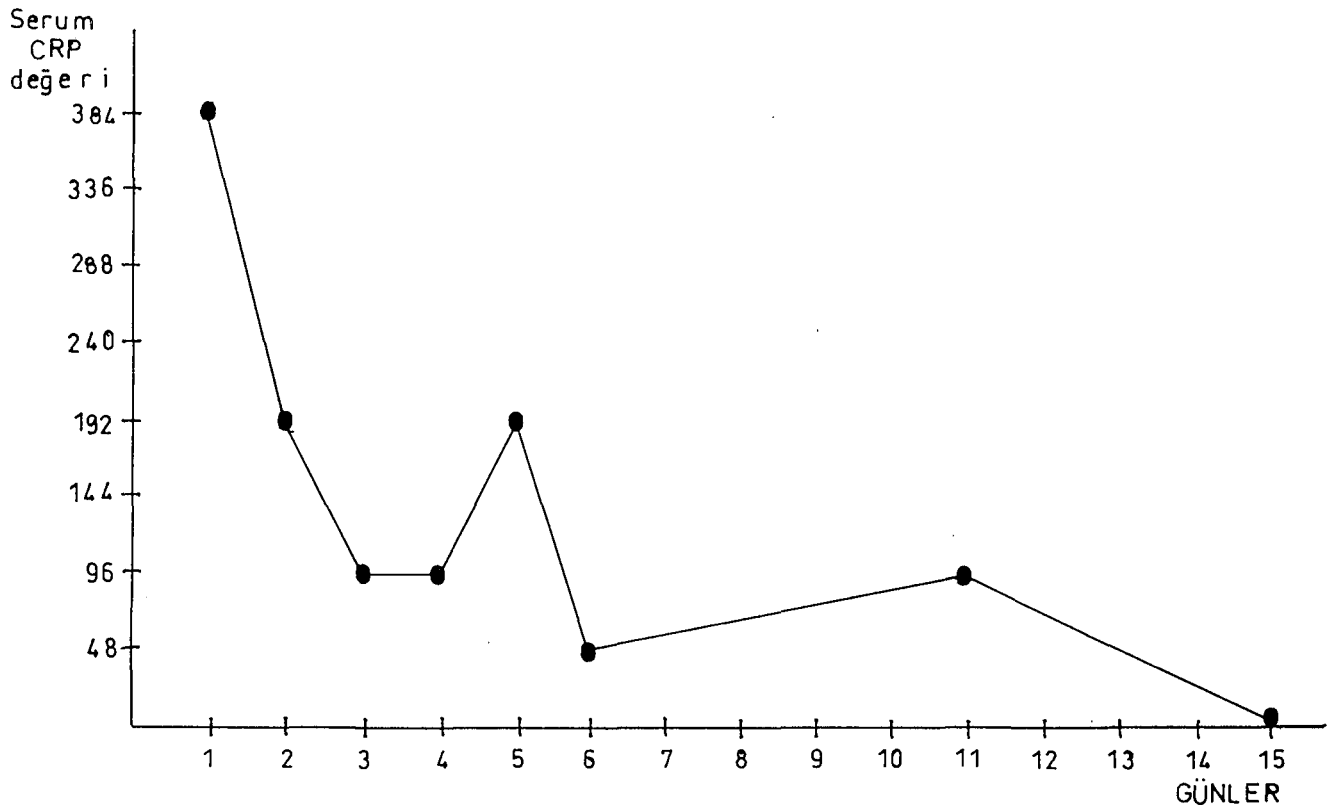
Peltola²³, ABM'li hastalardaki yüksek olan serum CRP düzeyinin uygun ve yeterli bir tedavi sonucu ortalama 7-10 günde normal düzeylere indiğini gösterdi. Bu düşme kullanılan antibiyotiklerden çok enfeksiyonun iyileşmesi ile açık-

lanmaktadır. CRP'nin antibiyotik kullanımından etkilenmemesi ABM'de yükselebileceği ileri sürülen ve antibiyotik kullanılması ile 24-48 saatte normal değerlere dönen NBT ve BOS laktik asiti gibi diğer tanı yöntemlerine göre üstün olduğunu düşündürmektedir^{26,75}.

Bizim çalışmamızda da ABM'li hastalarda yüksek bulunan serum ve BOS CRP'si tedavinin 5.gününde belirgin bir düşme gösterdi ($P < 0.001$, $P < 0.01$). Serum ve BOS'daki düşmeye paralel olarak hastaların klinik bulgularında da belirgin iyileşme vardı.

ABM'de CRP yüksekliğinin 5-7 günden sonra devam etmesinin komplikasyon geliştiğini gösterebileceği de bildirilmektedir⁸⁹. Çalışmamızda da ABM'in klinik düzelmesi ile paralel olarak serum ve BOS CRP'sinin düştüğü, ancak komplikasyon gelişen 4 hastamızda bu düşmenin olmadığı yada gelişen komplikasyona paralel olarak yeniden arttığı gözlemlendi. H.influenzae menenjitisi tanısı alan 1 hastamızda BBT ile de saptanan subdural effüzyon gelişti ve effüzyon düzeline kadar serum CRP'si yüksek seyretti. Şekil 6'da bu hastadaki serum CRP değerleri görülmektedir. Hemofili A ve subdural hematoma nedeniyle iki kez tekrarlayan menenjit tanısı alan bir diğerinde tedaviden önceki serum ve BOS CRP'sinin yüksekken, 5.günde düştüğü ancak 2. tekrarlama da yeniden yükseldiği ve 5.gün düştüğü, normal değerlere ise daha uzun sürede döndüğü gözlemlendi. ABM nedeniyle tedavi alırken salmo-

nella gastroenteriti gelişen hastamızda da serum ve BOS'da CRP değerlerinin uzun süre yüksek kaldığı görüldü. Sepsis gelişen bir diğer hastamızda da serum CRP değerleri uzun süre yüksekti. Bu gözlemlere dayanarak serum ve BOS CRP değerlerinin ABM'in klinik seyrini ve komplikasyon gelişmesini takip etmede ayrıca VM'de sekonder bakteriyel enfeksiyonu saptamada yardımcı olacağı kanısına varılmıştır.



ŞEKİL 6:Subdural effüzyon gelişen H.influenzae menenjitli hastadaki CRP değerleri.

Peltola¹¹⁰ solunum, uriner ve gastrointestinal sistemin bakteriyel enfeksiyonlarda CRP değerleri ile BK ve ESH arasında korelasyon olmadığını bildirmiştir. Bizim araştırmamızda ise serum CRP değerleri ile total periferik BK sayısı ve ESH arasında anlamlı ilişki vardı ($P < 0.05$, $P < 0.05$). Ancak serum CRP değerleri ile ateş, BOS CRP değerleri ile BOS BK, protein ve glukozu arasında ilişki saptanamadı (hepsi için $P > 0.05$). Bakteriyel menenjitlerde BOS BK, protein ve glukozunun normal olduğu durumlarda da kültürde üreme olabilmektedir⁴³. Bu nedenle CRP'nin BOS bulgularından bağımsız olarak artması klinik uygulamada daha fazla yarar sağlamaktadır.

Bennish ve arkadaşlarının¹¹¹ yaptığı çalışmada bakteriyemiye tanımlamada duyarlılığı en yüksek olan testin CRP daha sonra zeta sedimentasyon hızı olduğu, özgüllüğü göstermede en değerli testin PNL, ikinci sırada zeta sedimentasyon hızı olduğu belirtilmiştir.

ABM tanısında BOS BK, protein, glukoz ve CRP bir çok araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir^{24, 105-107}. Corral ve arkadaşlarının²⁴ çalışmasında duyarlılığı en yüksek olan testin BOS CRP'si (%100) olduğu, BOS glukozunun ise özgüllüğünün fazla olduğu belirtilmiştir.

Bizim araştırmamızda ise ABM için özgül olmamasına karşın ateş, ESH ve BK arasında bakteriyel menenjit tanımlamada en duyarlı testin serum CRP olduğu (%100) ve serum CRP'

sinin negatif tahmin doğruluğunun %100 olduğu bulunmuştur. BOS CRP'si de diğer BOS bulguları içinde en duyarlı(%87.5) olanıdır ve özgüllüğü BOS glukoz düzeyinden sonra gelmektedir. Ancak gerek serum, gerekse BOS CRP'si tek başına ABM'de tanı koydurucu değildir. BOS CRP'sinin serum CRP'sine göre daha duyarlı olmasından dolayı ABM ve VM'i ayırmada tanıda daha fazla yardımcı olabileceği görüşüne varılmıştır.

Menenjit tanı ve prognozunda BOS Ig düzeyleri 1960'lı yıllardan bu yana araştırılmaktadır¹¹². Bakteriyel menenjitlerde BOS IgG, IgM ve IgA düzeylerinin arttığı ve bu artışın viral menenjitlerden daha fazla olduğu belirtilmiştir^{27,28,112}.

Smith ve arkadaşları²⁷ VM'lerde BOS'da Ig düzeylerini hastalığın iyileşme döneminde daha yüksek saptamışlar, Ig'lerin enfekte meninkslerde sentez edildiğini ileri sürmüşlerdir. Başka bir araştırmada ise kabakulak meningoensefalitinde virus antikor sentezinin %37 oranında santral sinir sisteminde yapıldığı bildirilmiştir¹¹³.

Bizim araştırmamızda da BOS Ig düzeyleri ABM'li hastalarda VM ve kontrol grubundaki hastalara oranla daha yüksek bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo XXI, XXII).

Menengokoksik menenjitlerde yapılan bir çalışmada BOS Ig düzeyleri ile birlikte kompleman 3'ün de arttığı gösterilmiştir¹¹⁴. Çalışmamızda komplemanın klasik yol aktivatörü

olarak bilinen CRP'nin BOS düzeyleri ile BOS Ig düzeyleri arasında ilişki bulunamadı ($P > 0.05$). Serum ve BOS Ig düzeyleri arasında da ilişki saptanamadı ($P > 0.05$). Bu nedenle menenjitlerde kan-beyin bariyerindeki geçirgenliğin artması ile Ig'lerin serumdan BOS'a pasif diffüzyonla geçtiği düşünüldü.

Gill ve Brody¹¹⁵ BOS Ig düzeylerini bakteriyel menenjitlerde daha belirgin olmak üzere viral menenjitlerde de arttığını, ancak ayırıcı tanıda BOS BK, protein glukoz gibi laboratuvar bulgularına üstünlük sağlamadığını belirtmişlerdir¹¹⁸. Yapılan bir çalışmada ise bakteriyel menenjitleri viral menenjitlerden ayırmada BOS CRP ve IgG düzeylerinin tanıda değersiz olduğu, bunların yerine daha düşük molekül ağırlıkları olan laktoferrin ve alfa-1 antitripsin ölçümlerinin yararlı olduğu belirtilmiştir¹¹⁶.

Bizim çalışmamızda ise BOS IgG, IgA ve IgM düzeyleriniz bakteriyel menenjitleri viral menenjitlerden ayırmada yararlı olduğu, ancak menenjit tanısı için uzun bir süreye gereksinim gösterdiğinden tanıya ek bir fayda sağlamadığı görüşüne varıldı.

BOS kültüründe etkenin gösterilmesi mikroorganizmanın sayısına ve canlı olmasına Gram yaymada ise canlı olmasa bile bütünlüğünün bozulmamış olmasına bağlıdır. BOS'un P_H sı, glukoz ve elektrolit durumu, hücre sayısı ve antibiyotik kullanımı bakteri miktarını etkiler⁴¹.

ABM'de etkenin saptanabilme oranı kültür ile %71.9-
%89.3 BOS'dan hazırlanan Gram yaymanın incelenmesi ile
%85 olarak belirtilmektedir^{84,117,118}. Ülkemizdeki çalış-
malarda ise bu oranların daha düşük olduğu bildirilmiş-
tir^{42,99,119}.

ABM'de etkenin gösterilmesi tedavinin başarısında
önemli rol oynamaktadır. Ancak klasik mikrobiyolojik yön-
temlerle etkenin gösterilmesi hem 24-48 saat gibi bir sü-
re gerektirmekte, hem de her zaman mümkün olmamaktadır. Bu
nedenle son yıllarda vücut sıvılarında daha düşük antijen
miktarlarını hızla incelemek için RİA, EİA, CIE, LA ve ko-
aglutinasyon gibi immunolojik yöntemlerin etkeni dolaylı
yoldan gösterilmesinde yardımcı olduğu bildirilmektedir^{15,88,}
117-122.

LA ile 0.2-1ng/ml gibi düşük miktarlardaki parçalan-
mış kapsül antijenleri kısa sürede saptanabilmektedir^{16,87}.

Çalışmamızda ABM'li hastalarda BOS kültüründe %29.1,
Gram yaymada %45.8, LA ile (19/24) %79.1 oranında etken sap-
tanabilmiştir. LA ile etken saptanabilme oranı yayınlarda
belirtilen %87-100'e yakındır^{16,84,117}. Kullanılan LA kitin-
de her mikroorganizma için spesifik antikor bulunmaması ne-
deniyle etken gösterilme oranı %79.1 bulunmuştur. Nitekim
BOS kültüründe salmonella, klebsiella, A grubu Beta hemoli-
tik streptokok üreyen 3 hastamızda bu mikroorganizmalara öz-
gü antikor kullanılmaması nedeniyle LA ile etken saptanama-

mıştır. Daha çok sayıda mikroorganizma antijenine yönelik LA kiti geliştirildiğinde bu oran çok daha yüksek olabilecektir.

LA'nın özgüllüğü %81-100 olarak bildirilmektedir^{84,123,124}. Çalışmamızda klasik mikrobiyolojik yöntemlerle kültürde etken gösterme oranının çok düşük bulunması (%29.1) LA'nın özgüllüğünü saptamada güçlük yaratmaktadır. Ancak LA ile 24 hastanın 19'unda (%79.1) mikroorganizma antijeni gösterilmesi ve bu mikroorganizmaların kültürle gösterilebilenlerle uyum göstermesi lateks aglutinasyonunun duyarlılığı ve özgüllüğünün fazla olduğunu düşündürmüştür. Bu nedenle LA ile etkenin gösterilmesi kültüre oranla çok daha duyarlıdır.

Çalışmamızın sonucunda bir akut faz reaktanı olan serum ve BOS CRP'sinin ABM için özgül olmamakla birlikte ABM'i VM'den ayırmada ve gelişebilecek komplikasyonları takip etmede; Aynı şekilde BOS Ig'lerinin de ABM'i VM'den ayırt etmede tanıya yardımcı olacağı bulunmuştur. LA ile ABM'de etken olan mikroorganizmanın çabuk, kolay ve %79.1 oranında gösterilebileceği, böylece BOS kültüründen daha duyarlı ve kısa sürede sonuç alınmasıyla klinik uygulamada rutin olarak kullanılmasının yararlı olacağı görüşüne varılmıştır.

SONUÇLAR

Bu çalışmada ABM, VM ve kontrol grubundaki hastalarda serum ve BOS CRP'si, BOS Ig'leri değerlendirilmiş ve BOS'da lateks aglutinasyonu ile etken saptanmıştır. Sonuçlar aşağıdaki şekildedir:

CRP SONUÇLARI:

1-ABM'li hastaların serum CRP değerleri (278.83 ± 39.51 mg/l) VM'li hastaların serum CRP değerlerinden (17.48 ± 5.98 mg/l) anlamlı olarak yüksek bulundu ($P < 0.001$).

2-ABM'li hastaların BOS CRP değerleri (82.33 ± 24.77 mg/l) ile VM'li hastaların BOS CRP değerleri (1.30 ± 0.65 mg/l) arasında istatistiksel olarak önemli fark vardı ($P < 0.01$).

3-ABM'de 1.gün serum CRP değerleri (289.91 ± 39.61 mg/l) ile tedavinin 5.günü serum CRP değerleri (61.83 ± 18.48 mg/l) karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde düşme olduğu gözlemlendi ($P < 0.001$).

4-ABM'de 1.gün BOS CRP değerleri (85.91 ± 25.6 mg/l) ile tedavinin 5.günü BOS CRP değerleri (9.39 ± 3.08 mg/l) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.01$).

5-ABM'li hastalarda 1.gün serum CRP değerleri (278.83 ± 39.51 mg/l) ile 1.gün BOS CRP değerleri (82.33 ± 24.77 mg/l) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P < 0.05$).

6-ABM'li hastalarda 5.gün serum CRP değerleri (61.83 ± 18.48 mg/l) ile 5.gün BOS CRP değerleri (9.39 ± 3.08 mg/l) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P < 0.05$).

7-ABM'li hastalarda tanıdan önce antibiyotik kullananların serum CRP değerleri($263\bar{+}69.63$ mg/l) ile kullanmayanların serum CRP değerleri($304.27\bar{+}49.44$ mg/l) arasındaki fark önemli değildi($P > 0.05$).

8-ABM'li hastalarda tanıdan önce antibiyotik kullananların BOS CRP değerleri ($49.5\bar{+}11.21$ mg/l) ile kullanmayanların BOS CRP değerleri($105.33\bar{+}38.32$ mg/l) arasında anlamlı fark bulunamadı($P > 0.05$).

9-ABM'li 18 hastada (%75), VM'li 9 hastada (%39.1) ateş 38°C 'nin üzerinde bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi($P < 0.05$).

10-ABM'li 20 hastada (%95.2) VM'li 5 hastada (%23.8) ESH 30mm/st'nin üzerinde bulundu. İstatistiksel olarak aradaki fark anlamlı idi($P < 0.001$).

11-ABM'li hastalarda ateş ile serum CRP değerleri arasında ilişki yoktu($P > 0.05$).

12-ABM'li hastalarda total periferik BK sayısı ile serum CRP değerleri arasında anlamlı ilişki saptandı($P < 0.05$).

13-ABM'li hastalarda ESH ile serum CRP değerleri arasında anlamlı ilişki saptandı($P < 0.05$).

14-ABM'li hastalarda BOS hücre sayısı ile BOS CRP değerleri arasında ilişki bulunamadı($P > 0.05$).

15-ABM'li hastalarda BOS proteini ile BOS CRP değerleri arasında ilişki bulunamadı($P > 0.05$).

16-ABM'li hastalarda BOS glukozu ile BOS CRP değerleri arasında ilişki saptanamadı($P > 0.05$).

17-ABM'li hastalarda serum CRP'sinin duyarlılığının (%100) en yüksek olduğu, BOS CRP'sinin ise özgüllüğünün(%82.6) daha fazla olduğu saptandı.

Ig SONUÇLARI:

18-ABM, VM ve kontrol grubundaki hastaların BOS Ig değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulundu(IgG; $P < 0.01$, $P < 0.001$, $P < 0.01$, IgA; $P < 0.05$, $P < 0.001$, $P < 0.01$, IgM; $P < 0.05$, $P < 0.001$, $P < 0.01$).

19-ABM'li hastalarda serum Ig değerleri ile BOS IgG, IgA ve IgM değerleri arasında ilişki bulunamadı(hepsi için $P > 0.05$).

20-ABM'li hastalarda BOS IgG, IgA, IgM değerleri ile BOS CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı(hepsi için $P > 0.05$).

LA SONUÇLARI:

21-ABM'li hastalarımızda etken görülme oranı kültür ile %29.1, Gram yayma ile %45.8, LA ile %79.1 olarak bulundu.

22-LA ile ABM'li hastalarımızın %54.2'sinde N.meningitidis, %12.5'unda S.pneumoniae, %8.3'ünde H.influenzae, %4.2'sinde B grubu streptokok saptandı. %20.8 hastada ise LA ile etken saptanamadı.

ÖZET

Bu çalışma Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran yaşları 3 ay-14 yaş arasında değişen 24 ABM, 23 VM'li hastada yapılmıştır.

ABM'in erken tanısında ve VM'den ayırmada yardımcı olması amacıyla AMB, VM ve kontrol grubundaki hastalarda serum ve BOS'da CRP, BOS'da Ig düzeyleri değerlendirilmiş ve BOS'da lateks aglutinasyonu ile etken olan mikroorganizma saptanarak klasik mikrobiyolojik yöntemlerle karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda ABM'de serum ve BOS'daki CRP değerleri VM ve kontrol grubundakilere göre daha yüksek bulunmuştur ($P < 0.001$, $P < 0.01$). Serum CRP değerleri ile total periferik BK ve ESH arasında anlamlı bir ilişki bulunurken ($P < 0.05$, $P < 0.05$) serum CRP'si ile ateş, BOS CRP'si ile BOS BK, protein ve glukozu arasında ilişki saptanamamıştır (hepsi için $P > 0.05$). ABM'de tedaviden önce antibiyotik kullananlarla kullanmayanların serum ve BOS CRP düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($P > 0.05$, $P > 0.05$). Bu bulgu serum ve BOS CRP'sinin antibiyotik kullanımından etkilenmediğini düşündürmüştür. ABM'de yüksek bulunan serum ve BOS CRP'sinin tedavi ile 5.günde düştüğü ($P < 0.001$, $P < 0.01$), komplikasyon gelişenlerde ise yüksek kaldığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda ABM'li hastalarda serum CRP'sinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %65.2; BOS CRP'sinin duyarlılığı %87.5, özgüllüğü %82.6 bulunmuştur. Bu bulgulara dayanılarak serum CRP'sinin daha duyarlı, BOS CRP'sinin daha özgül olduğu, diğer tanı yöntemleri ile birlikte ABM'i VM'den ayırmada ve komplikasyonların takibinde yararlı olacağı görüşüne varılmıştır.

ABM'de BOS Ig değerleri de VM ve kontrol grubundaki hastaların Ig değerlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Aradaki fark anlamlıdır (IgG; $P < 0.01$, $P < 0.001$, $P < 0.01$, IgA; $P < 0.05$, $P < 0.001$, $P < 0.01$, IgM; $P < 0.05$, $P < 0.001$, $P < 0.01$).

ABM'li hastalarda etken olan mikroorganizma BOS'da LA ile %79.1, gram yayma ile %45.8, kültür ile %29.1 oranında gösterilebilmiştir. BOS kültüründe üretilen mikroorganizma ile LA'da saptanan bakteri antijenleri uyumlu bulunmuştur. BOS'da LA ile mikroorganizma antijeninin gösterilmesi kültürdekine oranla çok yüksek bulunduğu için klinikte rutin olarak kullanılmasının menenjitin erken tanı ve tedavisinde yararlı olacağı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1-Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases.(2nd ed)Philadelphia,W.B.Saunders Co, 1987, pp:439-466.
- 2-Behrman RE, Waughan III VC. Nelson Textbook of Pediatrics. (13th Ed). Philadelphia, W.B.Saunders Co, 1987,pp:547-548, 55-555,569-573.
- 3-Henry K, Crossley K.Meningitis:Principles of diagnosis, advances in treatment. Post Grad Med 80:59,1986.
- 4-Stutman HR, Marks MI. Bacterial meningitis in children: Diagnosis and therapy. Clin Pediatr 26:431,1987.
- 5-Bolan G, Barza M. Acute bacterial meningitis in children and adults: A prespective. Med Clin North Am 69:231,1985.
- 6-Salwen KM, Vikerfors T, Olcen P:Increased incidence of childhood bacterial meningitis.Scand J Infect Dis 19:1,1987.
- 7-Gold R.Bacterial meningitis-1982. Am J Med. 75(suppl.1 B) pp:98-101,1983.
- 8-Valmari P, Kataja M,Peltola H. Invasive haemophilus influenza and meningococcal infections in Finland.Scand J Infect Dis 19:19,1987.
- 9-Dagbjartsson A, Ludvigsson P.Bacterial meningitis:Diagnosis and initial antibiotic therapy. Pediatr Clin North Am 34:219, 1987.
- 10-Nankervis GA.Bacterial meningitis. Med Clin North Am 58: 581,1974.

- 11-Feigin RD, Shackelford PG. Value of repeat lumbar puncture in the differential diagnosis of meningitis. *N Engl J Med* 289:571,1973.
- 12-Shohet I, Shahar E, Meyerovich J, et al. Diagnosis of bacterial meningitis in previously treated children. *South Med J* 78:299,1985.
- 13-Blazer S, Berant M, Alon U. Bacterial Meningitis. Effect of antibiotic treatment on cerebrospinal fluid. *Am J Clin Pathol* 80:386,1983.
- 14-Kaplan SL. Antigen detection in cerebrospinal fluid. *Pros and Cons. Am J Med* 28:109,1983.
- 15-Hamoudi AC. Rapid diagnostic techniques for bacterial meningitis. *Am J Med Tech* 48:813,1982.
- 16-Marcon MJ, Hamoudi AC, Connor HJ. Comparative laboratory evaluation of three antigen detection methods for diagnosis of *Haemophilus influenzae* type b disease. *J Clin Microbiol* 19:333,1984.
- 17-Käyhty H, Mäkelä H, Ruoslahti E. Radioimmunoassay of capsular polysaccharide antigens of groups A and C meningococci and *Haemophilus influenzae* type b in cerebrospinal fluid. *J Clin Path* 30:831,1977.
- 18-Landaas S, Von der Lippe B. Chemical analyses for early differential diagnosis between bacterial and viral meningitis. *Scand J Clin Lab Invest* 45:525,1985.
- 19-Donald PR, Malan C. Cerebrospinal fluid lactate and lactate dehydrogenase activity in the rapid diagnosis of bacterial meningitis. *S Afr Med J* 69:39,1986.

- 20-Matula G, Paterson PY. Spontaneous in vitro reduction of nitroblue tetrazolium by neutrophils of adult patients with bacterial infection. *N Eng J Med* 285:311,1971.
- 21-Nitroblue Tetrazolium:a routine test?. *The Lancet* 23:909,1971.
- 22-McCarthy PL, Jekel JF, Dolan TF. Comparison of acute-phase reactants in pediatric patients with fever.*Pediatrics* 62:716,1978.
- 23-Peltola HO. C-Reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system.*Lancet* 1:980,1982.
- 24-Corral CJ, Pepple JM, Moxon ER, et al. C-Reactive protein in spinal fluid of children with meningitis.*J Pediatr* 99:365,1981.
- 25-Abramson JS, Hampton KD, Babu S, et al. The use of C-reactive protein from cerebrospinal fluid for differentiating meningitis from other central nervous system disease.*J Infec Dis* 151:854,1985.
- 26-Komorowski RA, Farmer SG, Knox KK. Comparison of cerebrospinal fluid C-reactive protein and lactate for diagnosis of meningitis.*J Clin Microbiol* 24:982,1986.
- 27-Smith H, Bannister B,O'Shea MJ:Cerebrospinal-fluid immunoglobulin in meningitis.*Lancet* 15:591,1973.
- 28-Humbert G, Meunier M,Delpech B,et al.Les immunoglobulines du liquide cephalo-Reachidien au cours des meningites. *Pathologie Biologie* 24:677,1976.

- 29-Fraser DW, Darby CP, Koehler RE. Risk factors in bacterial meningitis:Charleston Country, South Carolina.J Infect Dis 127:271,1973.
- 30-Fraser DW, Geil CC, Feldman RA.Bacterial meningitis in Bernalillo country,New Mexico. A comparison with three other American population.Am J Epidemiol 100:29,1974.
- 31-Molavi A, LeFrock JL.Tuberculous meningitis. Med Clin. North Am 69:315,1985.
- 32-Schlech III WF, Band JD,Hightower A,et al:Bacterial meningitis in United States,1978, Through 1981. JAMA 253:1749, 1985.
- 33-Reed MD.Current concepts in clinical therapeutics:Bacterial meningitis in infants and children. Clin. Phar 5:798,1986.
- 34-Klein JO, Feigin RD, McCracken GH. Report of the task force on diagnosis and management of meningitis.Pediatrics(supply) 78:5,1986.
- 35-Krugman S,Katz SL,Gershan AA,Wilfert C. Infectious Diseases of Children 8th ed. Saint Louis, C.V.Mosby Co. 1985. pp:167-191.
- 36-Ratzan KR.Viral meningitis Med.Clin.North Am.69:399,1985.
- 37-Schaad UB,Nelson JD, McCracken GH.Recrudescence and relapse in bacterial meningitis of childhood.Pediatrics 62:188,1981.
- 38-Özdirim E.Recurrent meningitis in childhood.Turk J Pediatr 23:29,1981
- 39-Powers WJ.Cerebrospinal fluid lymphocytosis in acute bacterial meningitis.Am J Med 79:216,1985.

- 40-LaScolea LJ, Drjya D. Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance. *J Clin Microbiol* 19:187,1984.
- 41-Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, 5nci Basım. İzmir, Bilgehan Basımevi, 1986, S.301-304.
- 42-Ulutan F. Çocukluk çağı akut bakteriyel menenjitlerde üretilen bakteriler, antibiyotik dirençlilikleri ve hasta bakımında yapılan kültürün önemi. Uzmanlık tezi, Ankara, 1983.
- 43-Ris J, Mancebo J, Domingo P, et al. Bacterial meningitis despite "Normal" CSF findings (Later) *JAMA*:254:2893, 1985.
- 44-Nudelman R, Kagan BM. C-reactive protein in pediatrics. *Adv Pediatr* 30:517, 1983.
- 45-Olivera EB, Gotschlich EC, Liu T. Primary structure of human C-reactive protein. *J Biol Chem* 254:489, 1979.
- 46-Osmond AP, Friedenson B, Gewurz H, et al. Characterization of C-reactive protein and the complement subcomponent C₁t as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry (pentraxins). *Proc Natl Acad Sci* 74:739, 1977.
- 47-Hurlimann J, Thorbecke GJ, Hochwald GM. The liver as the site of C-reactive protein formation. *J Exp Med* 123:365, 1966.
- 48-Kindmark CO. The concentration of C-reactive protein in sera from healthy individuals. *Scand J Clin Lab Invest* 29:407, 1972.

- 49-Pepys MB. C-Reactive protein fifty years on. *Lancet*. 21: 653,1981.
- 50-Parish WE. Studies on vasculitis. *Clinical Allergy* 6:543, 1976.
- 51-Duclos TW, Mold C, Paterson PY, et al. Localization of C-reactive protein in inflammatory lesions of experimental allergic encephalomyelitis. *Clin exp Immunol* 43:565,1981.
- 52-Claus DR, Siegel J, Petras K, et al. Interactions of C-reactive protein with the first component of human complement. *J immunol* 19:187,1977.
- 53-Mortensen RF, Osmond AP, Gewurz H. Effects of C-reactive protein on the lymphoid system. *J Exp Med* 141:821,1975.
- 54-Mortensen RF, Osmond AP, Lint TF, et al. Interaction of C-reactive protein with lymphocytes and monocytes: Complement-dependent adherence and phagocytosis. *J Immunol* 117:744,1976.
- 55-Fiedel BA, Gewurz H. Effects of C-reactive protein on platelet function. I. Inhibition of platelet aggregation and release reactions. *J Immunol* 116:1289,1976.
- 56-Haas RH, Dyck RF-Dubowitz V, et al. C-reactive protein in childhood dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 41:483,1982.
- 57-Pepys MB, Beer FC, Dyck RL, et al. Clinical measurement of serum C-reactive protein in the monitoring and differential diagnosis of inflammatory disease and tissue necrosis and in the recognition and management of inter-current infection. *Ann Ny Acad Sci*. 389:459,1982.

- 58-Sabel KG, Wadsworth C. C-reactive protein in early diagnosis of neonatal septisemia. Acta Paediatr Scand 68:825,1979.
- 59-Fischer CL, Gill C, Forrester MG, et al. Quantitation of "Acute-phase proteins" Postoperatively. A J C P 66:840, 1976.
- 60-Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. Ann NY Acad Sci 380:406,1982.
- 61-Peltola H. C-reactive protein in rapid differentiation of acute epiglottitis from spasmodic croup and acute laryngotracheitis. J. Pediatr 102:713,1983.
- 62-Koçak AK, Kural N, Akgün N ve ark. Bakteriyel pnömoni ve akut bronşiolitte C-reaktif proteinin değeri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. Sayı:051/89(yayına kabul edildi)
- 63-Johnson RT. Viral Infections of The Nervous System. 2 ed. New York, Raven Press, 1984, pp:61-83.
- 64-Prasad R. Immunglobulins in certain CNS disorders: A study of CSF Ig glasses G,A,M,D and E concentrations. A J C P 83:190,1985.
- 65-Link H, Müller R, Sweden L. Immunoglobulins in multiple sclerosis and infections of the nervous system. Arch Neurol 25:326,1971.
- 66-Prasad R. Immunglobulin levels in serum and cerebrospinal fluid in certain viral infections of the central nervous system. J infect Dis 148:607,1983.

- 67-Mingioli ES, Strober W, Tourtellotte WW, et al. Quantitation of IgG, IgA and IgM in the CSF by radioimmunoassay. *Neurology* 28:991, 1978.
- 68-Schuller E, Sagar HJ. Local synthesis of CSF immunoglobulins. *J Neurol Sci* 51:361, 1981.
- 69-Tourtellotte WW, Staugaitis SM, Walsh MJ, et al. The basis of intra-blood-Brain-Barrier IgG synthesis. *Ann Neurol* 17:21, 1985.
- 70-Yalaz K. BOS'da laktat değerleri, çocuklardaki nörolojik hastalıkların teşhisinde bu değerlerin önemi. Doçentlik tezi, Ankara, 1968.
- 71-Karakartal G, Kamçioğlu S, Ulukuş Ü. Bakteriyel ve viral menenjitlerde BOS laktik asit düzeylerinin değerlendirilmesi. *E Ü Tıp Fak Mecm* 21:61, 1982.
- 72-Rutledge J, Benjamin D, Hood L, et al. Is the CSF lactate measurement useful in the management of children with suspected bacterial meningitis?. *J Pediatr* 98:20, 1981.
- 73-Lisak RP, Graig FA. Lack of diagnostic value of creatine phosphokinase assay in spinal fluid. *JAMA* 199:160, 1967.
- 74-Ansari A, Lipsey A, Nachum R. Cerebrospinal fluid muramidase levels in meningitis. *J Pediatr* 94:752, 1979.
- 75-Hawkins J. The NBT test in systemic bacterial infection. *Lancet* 12:1065, 1973.
- 76-Briem H, Hultman EH, Kalin NE, et al: Increased total concentration of amino acids in the cerebrospinal fluid of patients with purulent meningitis. *J Infect Dis* 145:346, 1982.

- 77-Pavlokis SG, McCormick KL, Bromberg K, et al. Cerebrospinal fluid anion gap in meningitis. *J Pediatr* 96:874, 1980.
- 78-Olson LC, Arnoldi SH. The cerebrospinal fluid anion gap *J Pediatr* 100:91, 1982.
- 79-Ross S, Rodriguez W, Controni G, et al. Limulus lysate test for Gram-negative bacterial meningitis. *JAMA* 233:1366, 1975.
- 80-La Force FM, Brice JL, Tornabene TG. Diagnosis of bacterial meningitis by Gas-Liquid chromatography II. Analysis of spinal fluid. *J Infect Dis* 140:453, 1979.
- 81-Frankel S, Reitman S, Sonnenwirth Ac. Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis. 8th ed. Saint Louis. C.V. Mosby Co. pp:1568, 1980.
- 82-Grosman M, Sussman S, Gottfried D, et al. Immunofluorescent techniques in bacterial meningitis. *Am J Dis Child* 107:356, 1964.
- 83-Fox HA, Hagen PA, Turner DJ, et al. Immunofluorescence in the diagnosis of acute bacterial meningitis: A cooperative evaluation of the technique in a clinical laboratory setting. *Pediatrics* 43:44, 1969.
- 84-Coovadia YM, Naidu, KK. Evaluation of Bactigen latex agglutination and Phadebact coagglutination for detection of bacterial antigens in cerebrospinal fluid. *J Clin Pathol* 38:561, 1985.
- 85-Shackelford PG, Campbell J, Feigin RD. Countercurrent immunoelectrophoresis in the evaluation of childhood infections. *J Pediatr* 85:478, 1974.

- 86-Finegold MS, Baron EJ. Diagnostic Microbiology. 7th Ed. St. Louis. Mosby Co. 1986, pp:127-128.
- 87-Leinonen M, Kayhty H. Comparison of immunoelectrophoresis, latex agglutination, and radioimmunoassay in detection of soluble capsular polysaccharide antigens of Haemophilus influenzae type b and Neisseria meningitidis of groups A or C. J Clin Pathol 31:1172, 1978.
- 88-Scheifele DW, Word JI, Siber GR. Advantage of latex agglutination over countercurrent immunoelectrophoresis in the detection of Haemophilus influenzae type b antigen in serum. Pediatrics 68:888, 1981.
- 89-Peltola H, Luhtala K, Valmari P. C-reactive protein as a detector of organic complications during recovery from childhood purulent meningitis. J Pediatr 104:869, 1984.
- 90-Shaltout A, El-Shinbiny A, Killander J, et al. Evaluation of cerebrospinal fluid C-reactive protein in the diagnosis of suspected meningitis. Ann Trop Paediatrics 6:31, 1986.
- 91-Benjamin DR, Opheim KE, Brewer L. Is C-reactive protein useful in the management of vchildren with suspected bacterial meningitis?. A J C P. 81:779, 1984.
- 92-Sümbüloğlu K. Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. Ankara, Matis Yayınları. 1978, S. 96, 157, 187.
- 93-Frankenburg WK. Selection of disease and tests in pediatric screening. Pediatrics 54:612, 1974.
- 94-Vecchio TJ. Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations. N Eng J Med 274:1171, 1966.

- 95-McCarty PL, Jekel JF, Dolan TF. Temperature greater than or Equal to 40°C in children less than 24 months of age: A prospective study. *Pediatrics* 59:663, 1977.
- 96-Crain EF, Shelou SP. Febrile infants: Predictors of bacteremia. *J pediatr.* 101:686, 1982.
- 97-Valmari P. White blood cell count, erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein in meningitis: Magnitude of the response related to bacterial species. *Infection* 12:328, 1984.
- 98-Rosenthal MS. Viral infections of the central nervous system. *Med Clin North Am* 58:593, 1974.
- 99-Ergenç H, Töreci K, Ang Ö, ve ark. Pürülan menenjit vakalarının klinik ve bakteriyolojik incelenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 4:51, 1974.
- 100-Wildin S, Chonmaitree T. The importance of the virology laboratory in the diagnosis and management of viral meningitis. *A J C P* 141:454, 1987.
- 101-Valmari P, Peltola H, Ruuskanen O, et al.: Childhood bacterial meningitis: initial symptoms and signs related to age, and reason for consulting a physician. *Eur J Pediatr* 146:515, 1987.
- 102-Donald PR, Strachan AF, Schoeman JF, et al. Cerebrospinal fluid C-reactive protein in infective meningitis in childhood. *J Lab Clin Med* 106:424, 1985.
- 103-De Beer FC, Kirsten GF, Gie RP, et al. Value of C-reactive protein measurement in tuberculous, bacterial, and viral meningitis. *Arch Dis Child* 59:653, 1984.

- 104-Sindic CJM, Cassart DC, Depre A, et al. C-reactive protein in serum and cerebrospinal fluid in various neurological disorders. *J Neurol Sci* 63:339,1984.
- 105-Eiden J, Yolken RH. C-reactive protein and Limulus amoebocyte lysate assay in diagnosis of bacterial meningitis. *J Pediatrics* 108:423,1986.
- 106-Gray BM, Simmons DR, Mason H, et al. Quantitative levels of C-reactive protein in cerebrospinal fluid in patients with bacterial meningitis and other conditions. *J Pediatrics* 108:665,1986.
- 107-Ben Gershom E, Briggeman-Mol GJJ, Zegher F. Cerebrospinal fluid C-reactive protein in meningitis: diagnostic value and pathophysiology. *Eur J Pediatr* 145:246,1986.
- 108-Clarke D, Cost K. Use of serum C-reactive protein in differentiating septic from aseptic meningitis in children. *J Pediatrics* 102:718,1983.
- 109-Peltola H, Valmari P. Serum C-reactive protein as detector of pretreated childhood bacterial meningitis. *Neurology* 35:251,1985.
- 110-Peltola H, Laipio ML, Siimes MA. Quantitative C-reactive protein determined by an immunoturbidimetric method in rapid differential diagnosis of acute bacterial and viral diseases of children. *Acta Paediatr Scand* 73:273,1984.
- 111-Bennish M, Beem MO, Ormiste V. C-reactive protein and zeta sedimentation ratio as indicators of bacteremia in pediatric patient. *J Pediatrics* 104:729,1984.

- 112-Kaldor J, Ferris AA. Immunglobulin levels in cerebrospinal fluid in viral and bacterial meningitis. *Med J Aust* 13: 1206, 1969.
- 113-Fryden A, Link H, Norrby E. Cerebrospinal fluid and serum immunglobulins and antibody titers in mumps meningitis and aseptic meningitis of other etiology. *Infection and immunity* 21:852, 1978.
- 114-Whittle HC, Greenwood BM. Cerebrospinal fluid immunoglobulins and complement in meningococcal meningitis. *J Clin Path* 30:720, 1977.
- 115-Gill DG, Brody M. Cerebrospinal fluid immunoglobulins in children. *Arch Dis Child* 54: 961, 1979.
- 116-Gutteberg TJ, Flaegstad T, Jorgensen T. Lactoferrin, C-reactive protein, alfa-1 antitrypsin and immunoglobulin GA in cerebrospinal fluid in meningitis. *Acta paediatr Scand* 75:569, 1986.
- 117-Denis F, Prince-David M, Mboup S, et al. Test D'agglutination au latex et contre-immunoelectrophorese dans le diagnostic des meningites a haemophilus influenzae. *Path Biol* 31:97, 1984.
- 118-Sippel JE, Hider PA, Controni G, et al. Use of the Directigen latex agglutination test for detection of haemophilus influenzae, streptococcus pneumoniae, and Neisseria meningitidis antigens in cerebrospinal fluid from meningitis patients. *J Clin Microbiol* 20:884, 1984.

- 119-Yılmaz C, Aksaray N. Akut bakteriel menenjitli çocuklarda latex aglutinasyon testi ile bakteriel kapsüller antijenlerin saptanması. Ç Ü Tıp Fak. Derg. 12:25, 1987.
- 120-Hoban DJ, Witwicki E, Hammond GW. Bacterial antigen detection in cerebrospinal fluid of patients with meningitis. Diagn. Microbiol. Infect. Dis 3:373, 1985.
- 121-Kaldor J, Asznovicz R, Buist DG. Latex agglutination in diagnosis of bacterial infections with special reference to patients with meningitis and septicemia. A J C P 68:284, 1977.
- 122-Tilton RC, Dias F, Ryan RW. Comparative evaluation of three commercial products and counterimmunoelectrophoresis for the detection of antigens in cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol 20:231, 1984.
- 123-Ingram DL, Pearson AW, Occhiuti AR. Detection of bacterial antigens in body fluids with the Wellcogen Haemophilus influenzae b, streptococcus pneumoniae and Neisseria meningitidis (A, C, Y, W 135). Latex agglutination test J Clin Microbiol 18:1119, 1983.
- 124-Granoff DM, Murphy TV, Ingram DL, et al. Use of rapidly generated results in patient management. Diagn Microbiol Infect Dis 4:157 S, 1986.

NO	DOSYA NO	YAŞ	CİNS	PERİFERİK BK(mm ³)	ESH (mm/st)	BOS			SERUM CRP (mg/l)		BOS CRP (mg/l)		SERUM Ig (mg/dl)			BOS Ig (mg/dl)		
						HÜCRE (mm ³)	PROTEİN (mg/dl)	BOS/SERUM GLIKOZ(mg/dl)	1.gün	5.gün	1.gün	5.gün	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
1	199035	3/12	K	18400	40	3670 PNL 30 Lenf.	390	59/139	96	24	0	6	1900	263	243	24	3.35	0.75
2	135967	4	E	25000	95	1200PNL	330	59/162	500	96	500	24	1900	252	339	24	4.3	3.65
3	202839	18/12	E	10000	55	530 PNL 40 Lenf.	120	15/90	500	192	96	0	-	-	-	12.2	3.1	0.75
4	20372	12	E	4400	50	300 PNL 100 Lenf.	54	50/66	48	6	24	0	1370	210	120	18.2	1.2	2
5	205229	4	E	20200	80	9600PNL	384	39/74	500	96	96	0	200	77.7	89	30	3.75	0.75
6	5100	7	E	2400	40	200 PNL	50	95/157	96	24	48	0	-	-	-	0.8	3.35	1.25
7	211149	7/12	E	4800	40	800 PNL 200 Lenf.	190	60/86	48	12	12	0	700	42	243	7.5	0.6	3.5
8	216114	14	E	24600	45	8000 PNL	520	67/78	96	0	24	0	1250	210	226	14.1	6.2	0.75
9	206628	4/12	K	14000	30	2360 PNL 100 Lenf.	420	10/75	384	48	96	48	1070	42	89	21	0.7	2
10	214716	23/12	E	12000	90	800 PNL	140	34/72	384	192	24	24	-	-	-	11.5	1	0.75
11	220410	4	E	5500	28	50 PNL 530 Lenf.	360	34/96	96	24	24	12	1020	162	176	24.5	1.28	4.15
12	220284	6	E	22800	90	4100 PNL	240	37/240	500	0	96	0	1500	118	184	25.8	4.25	4.15
13	223998	18/12	K	11200	95	470 PNL	70	60/106	384	48	48	0	200	77.7	700	1.9	2.9	0
14	-	10	E	24700	82	1200 PNL	396	64/96	500	48	96	24	963	77.7	160	20.2	1.2	2.65
15	224189	3	E	28900	92	1880 PNL	120	25/67	500	24	384	6	1250	162	160	17.4	3.05	2
16	-	8	K	9700	70	1450 PNL	270	32/90	500	24	48	0	-	-	-	8.1	1.7	1.65
17	176414	5	E	29300	120	1540 PNL 50 Lenf.	198	12/70	384	24	6	0	963	210	381	21.5	1.6	3.45
18	227488	5	E	21100	80	2560 PNL	180	10/88	48	384	6	48	1690	101	243	33.6	1.5	3.2
19	222666	6/12	E	8400	-	180 PNL 40 Lenf.	150	53/100	24	-	0	-	1250	243	339	10.1	0.45	0
20	231573	13	E	18400	35	8160 PNL	128	21/81	384	96	192	12	-	-	-	10.3	1.95	1.5
21	241881	9	K	22800	78	2700 PNL	115	40/60	384	24	48	12	-	-	-	5.5	2.25	0.7
22	215499	1.5	E	11000	78	50 PNL	69	20/77	48	0	0	0	963	48.8	261	2.6	2.4	0.3
23	235035	6/12	K	11000	-	720 PNL	90	30/80	96	12	12	0	3770	419	519	0	1.45	6.25
24	228202	12	E	12500	-	10000 PNL	4350	43/81	192	24	96	0	-	-	-	0	0	1.85

EK.1: ABM'li Hastaların Bulguları.

NO	DOSYA NO	YAŞ	CİNS	PERİFERİK BK(mm ³)	ESH (mm/st)	BOS			SERUM CRP (mg/l)	BOS CRP (mg/l)	SERUM Ig (mg/dl)			BOS Ig (mg/dl)		
						HÜCRE (mm ³)	PROTEİN (mg/dl)	BOS/SERUM GLIKOZ(mg/dl)			IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
1	204006	11	K	4600	3	100 Lenf.	40	56/124	6	0	-	-	-	5.2	0.6	0
2	216878	9	K	6800	3	180 Lenf.	80	40/82	0	0	1250	190	261	15.1	1.6	0
3	219873	11	E	5400	5	80 Lenf.	68	68/119	0	0	1250	118	243	10.3	2.1	0.6
4	85980	9	E	10800	28	220 Lenf.	96	50/112	6	0	963	162	280	6.4	1	0
5	92930	10	E	8200	-	610 Lenf.	60	50/116	24	0	1130	93	200	6.4	0.6	0
6	221719	9	E	6200	10	30 PNL 550 Lenf.	90	54/89	0	0	963	319	200	4.4	1.2	0
7	-	8	E	7000	15	200 Lenf.	120	50/98	24	0	1250	162	123	15.4	1.7	0
8	225145	6	E	12800	28	800 Lenf.	87	54/114	6	6	1250	118	243	-	-	-
9	224145	9	K	10100	15	80 PNL 3400 Lenf.	144	66/97	6	6	1250	145	118	15.4	1.28	2.35
10	224697	7	E	8000	35	600 Lenf.	50	40/111	0	0	963	118	270	10.4	1	2.35
11	226169	5	K	7400	12	80 PNL 930 Lenf.	50	64/124	0	0	602	101	243	10.4	4.1	0
12	226507	9	E	13600	11	10 PNL 80 Lenf.	75	48/80	48	0	700	135	192	4	0.45	2.23
13	226925	11	K	9500	34	20 PNL 150 Lenf.	35	41/64	48	0	1630	162	160	7.2	1.6	0.6
14	158157	3	E	11500	20	190 Lenf.	48	60/72	24	0	1190	109	208	1.75	2.4	0.6
15	202882	9	E	8200	18	240 Lenf.	66	57/103	12	0	1190	459	116	5.1	1.5	2.85
16	229051	7	E	14000	25	30 PNL 160 Lenf.	60	70/90	6	6	1900	162	59	-	-	-
17	230628	9	E	7000	45	320 Lenf.	24	45/79	96	0	2260	319	519	6.6	1.4	1.95
18	137391	5	E	8200	-	70 Lenf.	38	66/111	96	12	1430	210	290	2.7	1	0
19	231341	9	E	8400	72	10 PNL 90 Lenf.	60	47/90	0	0	1250	210	339	2.9	1.5	0
20	216747	3	E	18600	25	10 PNL 90 Lenf.	60	32/92	0	0	1600	118	243	2.9	0.45	0
21	239932	9	E	5800	14	10 PNL 650 Lenf.	42	40/93	0	0	-	-	-	11.4	1.35	0.5
22	245278	9	E	6400	12	120 Lenf.	52	50/80	0	0	-	-	-	-	-	-
23	230960	5	E	11800	40	30 Lenf.	73	40/113	0	0	963	77	145	4.1	2.05	3.3
						390 PNL										

NO	DOSYA NO	YAŞ	CİNS	PERİFERİK BK(mm ³)	ESH (mm/st)	BOS		SERUM CRP (mg/l)	BOS CRP (mg/l)	SERUM Ig (mg/dl)			BOS Ig (mg/dl)		
						PROTEİN (mg/dl)	BOS/SERUM GLUKOZ(mg/dl)			IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
1	-	5	E	10700	20	34	69/76	0	0	1250	77	200	1.55	0	0
2	216098	5/12	K	9500	10	54	59/95	-	-	963	42	319	7.7	0	0
3	141932	5	K	21000	15	70	60/92	0	0	1200	77	290	1.75	0	0
4	227331	5/12	K	10800	14	30	55/119	0	0	250	42	89	2.85	0.4	0
5	117282	9	K	6500	5	44	132/140	0	0	-	-	-	1.75	0.4	0
6	227814	2	E	8100	5	100	60/145	-	-	700	42	290	3.7	0.85	0
7	204373	13/12	E	15400	20	34	105/138	0	0	375	42	243	1.7	0.8	0
8	209377	10/12	E	9700	3	48	57/138	0	0	700	42	290	-	-	-
9	-	18/12	K	10000	10	100	60/145	0	0	700	0	123	2.2	1	0
10	214130	5	K	21100	70	28	80/100	-	-	-	-	-	2.4	0.4	0
11	-	8	E	9500	15	76	72/110	0	0	1250	77	200	9.1	0.6	0
12	234870	5	E	11400	15	45	56/92	0	0	-	-	-	-	-	-
13	243736	18/12	E	16400	10	68	51/80	0	0	700	62	217	1.7	0.6	0
14	232886	22/12	E	10000	17	48	45/91	0	0	700	55	160	6.6	0.6	0
15	-	3/12	E	6800	3	42	50/97	0	0	-	-	-	-	-	-
16	232829	7/12	K	15500	15	40	35/72	0	0	-	-	-	-	-	-
17	135527	6	E	17200	10	30	70/90	0	0	-	-	-	-	-	-
18	243527	8/12	E	8000	-	35	40/89	0	0	963	42	89	1.7	0,85	0
19	243532	18/12	E	9000	13	42	60/95	0	0	900	77	200	5.5	0	0
20	244367	6/12	E	11000	-	45	40/79	-	-	250	42	89	2.9	0.6	0
21	228195	5/12	K	7100	12	76	100/113	0	0	700	42	123	11.4	0	0
22	150406	5	E	9200	30	63	55/80	0	0	-	-	-	-	-	-
23	244727	7	K	7800	-	40	50/85	0	0	-	-	-	-	-	-
24	229335	10	E	7000	10	45	40/70	0	0	-	-	-	-	-	-

EK 3:Kontrol grubunun bulguları.