T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL OKMEYDANI
SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONU HASTALARINDA SERUM NEUROGRANİN SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Işıl Bektaş Cantürk

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2019

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL OKMEYDANI
SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONU HASTALARINDA SERUM NEUROGRANİN SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tezi Hazırlayan:
Dr. Işıl Bektaş Cantürk

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Asım Kalkan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2019

1. TEŞEKKÜR

Acil Tıp eğitimim süresince sabırla ve hoşgörüyle tüm bilgi birikimini bizimle paylaşan ve tezimin planlanması ve hazırlanmasında yoğun emeği geçen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Asım KALKAN'a;

Acil Tıp uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Başar CANDER, Prof. Dr. Hakan TOPAÇOĞLU, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜK ve Doç. Dr. Tarık OCAK'a

Okmeydanı E.A.H. 'ndeki eğitimim sırasındaki kıymetli desteklerinden dolayı acil tıp kliniğimizin gelişimi için emek gösteren idari sorumlumuz Sayın Uzm. Dr. Sevilay S. ÜNVER'e,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hepsi birbirinden değerli uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma ve tüm çalışma arkadaşlarıma,

İlk günden son güne kadar her günde ayrı ayrı emeği geçen, hayattaki en büyük destekçilerimden olmuş, sevgili dostum, eş kıdemlim Dr. Açelya KIRAT'a

Desteklerini benden her zaman olduğu gibi ihtisasım süresince de esirgemeyen Annem Seval ÖZCAN ve Babam Mehmet BEKTAŞ'a,

Tüm bu süreçte bana eşsiz desteğini ve fedakarlığını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Hakan CANTÜRK'e

sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Işıl BEKTAŞ CANTÜRK

İSTANBUL – 2019

2. İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR ..... **İ**

2. İÇİNDEKİLER ..... **İİ**

3. KISALTMALAR ..... **İV**

4. TABLOLAR ..... **V**

5. ÖZET ..... **Vİ**

6. ABSTRACT ..... **Vİİ**

7. GİRİŞ **1**

8. GENEL BİLGİLER **2**

8.1. MENENJİT TANIMI VE ETKENLERİ 2

8.2. ANATOMİ 3

8.3. BEYİN OMURİLİK SIVISI FİZYOLOJİSİ 4

8.4. İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ 4

8.4.1. Bakteriyel Menenjitler *4*

8.4.2. Tüberküloz Menenjit *5*

8.4.3. Viral Menenjitler *5*

8.5. PATOGENEZ 6

8.5.1. Bakteriyel Menenjitler *6*

8.5.2. Viral Menenjitler *7*

8.6. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR 7

8.7. LABORATUVAR BULGULARI VE TANI 8

8.8. TEDAVİ 9

8.8.1. Bakteriyel menenjit tedavisi *9*

8.8.2. Tüberküloz menenjit tedavisi *13*

8.8.3. Viral menenjitlerin tedavisi *13*

8.9. ENSEFALİT 13

8.9.1. Herpes Ensefaliti *14*

8.9.2. Sistemik Bakteriyel Enfeksiyonların Komplikasyonu Olan Ensefalitler *15*

- Mikoplazma Ensefaliti 15
- Listeria Meningoensefaliti 15
- Brusella Meningoensefaliti 15

8.10. SİNİR SİSTEMİNİN LOKAL ENFEKSİYONLARI 16

8.10.1. Klinik *16*

8.10.2. Görüntüleme *17*

8.10.3. Tedavi *17*

8.11. NEUROGRANİN 18
8.11.1. Genetik 18
8.11.2. Ekspresyon 18
8.11.3. Calmodulin (CaM) ve Neurograninler 19
8.11.4. CaM ve Neurograninlerin Klinik Rolü 19
9. GEREÇ VE YÖNTEM 21
9.1. ÇALIŞMA DİZAYNI: 21
9.2. KATILIMCI SEÇİMİ: 21
9.3. VERİ TOPLANMASI: 23
9.4. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ 24
9.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ: 24
10. BULGULAR 25
11. TARTIŞMA 28
12. SONUÇ 33
13. KAYNAKÇA 34
14. ÖZGEÇMİŞ 43
15. EKLER 44

3. KISALTMALAR

AIDP: Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CMV: Sitomegalovirüs

CRP: C Reaktif Protein

DIC: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

EBV: Ebstein Barr Virüs

ELISA: Enzim- ilişkili immunosorbent assay

Hib: Haemophilus influenzae Tip b

HIV: Human Immmunodeficiency Virus

HSV: Herpes Simplex Virüs

HHV: Human Herpes virüs

Ig: İmmunoglobulin

IL: İnterlökin

KBB: Kan Beyin Bariyeri

LP: Lomber Ponksiyon

MR: Manyetik Rezonans

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NMDA: N-metil-D-aspartik asit

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PNL: Polimorfonükleer Lenfosit

SIADH: Uygunsuz Antidiüretik Hormon Sendromu

VZV: Varisella Zoster Virüs

WBC: Beyaz Kan Hücresi / Lökosit

4. TABLOLAR

Tablo 1: Akut bakteriyel menenjitte amprik tedavi

Tablo 2: Akut bakteriyel menenjitte etkene göre tedavi

Tablo 3: Çalışma ve kontrol gruplarının klinik verileri.

Tablo 4: Çalışma ve kontrol gruplarının laboratuar verileri.

Tablo 5: Çalışma ve kontrol gruplarının neurogranin değerleri.

5. ÖZET

AMAÇ: Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu olan hastaların tanılarının en kısa sürede kesinleştirilmesi büyük önem arz eder. Neurogranin, postsinaptik alanda görev alan bir proteindir. Serum neurogranin seviyelerinin hafif kafa travması ile başvuran fakat beyin hasarı tespit edilmiş hastalarda arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında neurogranin seviyelerini değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonu tanısı alan 18 yaş üstündeki hastalarla prospektif vaka kontrol çalışması olarak yapılmıştır. Toplamda 55 hasta ile çalışmaya başlandı. Bu hastalardan santral sinir sistemi enfeksiyonu doğrulanmış 15 hasta çalışmaya alındı. 14 kişi kontrol grubu olarak alındı. Dahil edilme kriterlerine uyan hastalarda yaş, cinsiyet, bilinç durumu, komorbid hastalıklar, C reaktif protein seviyesi ve lökosit sayısı, ve serum ve beyin omurilik sıvısı neurogranin seviyeleri değerlendirildi. Veriler bilgisayar ortamında SPSS 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. P değeri 0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmaya katılan çalışma grubu hastalarının cinsiyet dağılımı Kadın 4(%26.7), Erkek 11(%73.3) idi. Çalışma grubu beyin omurilik sıvısı neurogranin seviyesi ortalaması 432,4±123.5 ng/ml idi. Yapılan korelasyon analizinde beyin omurilik sıvısı neurogranin seviyesi ile serum neurogranin seviyesi arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı. rho: 0,615 , $p < 0,05$. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında serum neurogranin değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ortalaması 198.6±51.7 ng/ml, çalışma grubu ortalaması 429.2±104.3 ng/ml idi ve çalışma grubunda serum neurogranin değeri anlamlı olarak daha yüksekti $p<0.05$.

SONUÇ: Sonuç olarak, çalışmamızın bulgularına göre merkezi sinir sistemi enfeksiyonu olan hastalarda serum neurogranin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. Özellikle bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme veya lomber ponksiyon gibi uygulamaların yapılamayacağı hastalarda kan neurogranin düzeylerini ölçmek, merkezi sinir sistemi enfeksiyonunu öngörmede faydalı olabilir. Yapılacak yeni çalışmalar bu konuda bize yeni ufuklar açacaktır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Ensefalit, Kan beyin bariyeri, Menenjit, Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, Neurogranin

6. ABSTRACT

AIM: Diagnosis of patients with central nervous system infection as soon as possible has a great importance. Neurogranin is a protein functioning in the postsynaptic field. It has been shown in several studies that serum neurogranin levels increased in patients mild head trauma but presenting with the brain damage. In our study, we evaluated neurogranin levels in central nervous system infections.

MATERIALS AND METHODS: This study is a prospective case control study performed in Okmeydanı Training and Research Hospital with patients over the age of 18 years with a diagnosis of central nervous system infection. It was started with a total of 55 patients. 15 patients with confirmed central nervous system infection were included in the study. 14 individuals were taken as control group. In patients meeting the inclusion criteria, age, sex, state of consciousness, comorbid diseases, C-reactive protein level and leukocyte count, and serum and cerebrospinal fluid neurogranin levels were evaluated. Data was evaluated by using computer with SPSS 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) statistics program. A p value of 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS: Gender distribution of the patients included in the study group : Female 4 (26.7%), Male 11 (73.3%). The mean value of the cerebrospinal fluid neurogranin level of the study group was 432.4 ± 123.5 ng / ml. In the preformed correlation analysis; there was a significant relationship between cerebrospinal fluid neurogranin levels and serum neurogranin levels rho: 0.615, $p < 0.05$. When serum neurogranin values were compared between study and control groups; the control group mean value 198.6 ± 51.7 ng / ml, the study group mean value 429.2 ± 104.3 ng / ml and serum neurogranin levels were significantly higher in the study group.$P < 0.05$.

CONCLUSION: In conclusion; we determined that patients with central nervous system infection has a higher level of serum neurogranin compared to control group. Especially with patients where computed tomography, magnetic resonance imaging or lumbar puncture cannot be performed, to measure blood neurogranin levels may be useful in predicting central nervous system infection. New studies to be done will open up new horizons for us.

KEY WORDS: Blood brain barrier, Central nervous system infection, Encephalitis, Meningitis, Neurogranin

7. GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları arasında menenjit, ensefalit ve serebral apse bulunur. Bu hastalıkların mortalitesi ve morbiditesi son derece yüksektir. Bu ön tanılara sahip olan hastaların tanılarının en kısa sürede kesinleştirilmesi büyük önem arz eder. Acil servisler, henüz tanı almamış birçok hastanın ilk başvurduğu yerlerdir. Bu yüzden acil servislerde erken tanı önem taşımaktadır ve erken tanı amaçlı acil servislerde tanı yöntemine yardımcı olacak bir biyobelirtece ihtiyaç duyulmaktadır (1).

Neurogranin *neokorteks, amygdala, caudat çekirdeği, putamen ve hipokampüste* ekspresse olan postsinaptik bir proteindir ve insan beyninde kortikal alanlarda ve serebral kortekste II-IV katmanlarında bulunmaktadır. Piramidal nöronların apikal ve bazal yerleşimli dendritlerinde post sinaptik nöronlarda sinyal iletiminde görev almaktadır (2). Neurogranin, kalmoduline düşük kalsiyum seviyelerinde bağlanarak protein kinaz C için substrat görevinde yer alır ve post sinaptik nöronlarda glutamatın NMDA (N-metil-D-aspartik asit) reseptörlerine bağlanmasıyla postsinaptik sinyal iletiminde görev alır. Neurogranin küçük bir protein olduğundan hasar görmüş kan beyin bariyerinden kolaylıkla geçer (3). Kan beyin bariyeri hasarında hasarında neurogranin seviyelerine ait araştırmalar yapılmış ve yapılan araştırmalarda neurogranin seviyesi ile travmatik beyin hasarı arasında artış açısından anlamlı yükselme olduğu görülmüştür (3).

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları beyinde hasar yaratan ve kan beyin bariyerinin bozulmasına sebep veren bir hadise olduğundan bu çalışmada tanı açısından neurograninin değeri olup olmadığı değerlendirilmektedir.

8. GENEL BİLGİLER

8.1.MENENJİT TANIMI VE ETKENLERİ

Menenjit, beyin ve omuriliği çevreleyen zarların inflamasyonu olarak tanımlanır. Bakteriyel menenjit olguların çoğu çocukluk çağında meydana gelmekte ve akut bakteriyel menenjit yüksek oranda mortalite ve ciddi morbidite riski içeren ölümcül ve acil bir durumdur (4).

Leptomeningslerin ve hemen altında yer alan subaraknoid boşluğun, bir diğer ifade ile, beyin omurilik sıvısının (BOS) enflamasyonu olarak tanımlanan menenjit, antimikrobiyal ve destek tedavi yöntemlerinde elde edilen gelişmeye rağmen ciddi mortalite ve morbidite neden olmaya devam etmektedir. Beyin parankimi ve medullaspinalisin enfeksiyonu sonucu oluşan hastalıklar ise ensefalomiyelit olarak tanımlanır. Menenjit ve ensafalit kliniğinin ayrımında normal beyin işlevi bulgularının olup olmaması önemlidir (5).

Menenjit vakalarında ateş ve halsizlik gibi genel enfeksiyon belirtilerinin yanı sıra, şiddetli başağrısı, bulantı-kusma, ense sertliği ve diğer meningeal iritasyon bulguları (Kernig, Brudzinski bulguları) ortaya çıkar. İlerleyen dönemde uyanıklık kusuru gelişebilir. Çok daha seyrek olarak epileptik nöbetler, fokal nörolojik bulgular, kranial sinir felçleri görülebilir. Ensefalit, fokal nörolojik bulgular, davranış değişikliği, epileptik nöbetler ve giderek artan uyanıklık kusuru sıktır. Yüksek ateş, başağrısı, bulantı-kusma olabilirse de ense sertliği ve diğer meningeal iritasyon bulguları yoktur ya da geri plandadır (6).

Akut menenjit, meningeal semptomların saatler veya günler sonra ortaya çıktığı, en sık semptomunun acil veya normal poliklinik hizmetlerine başvuruların en sık nedenlerinden biri olan baş ağrısı olması nedeni ile akılda hep tutulması gereken bir klinik durumdur. Özellikle etkili tedavi başlanmasının geciktiği hastalarda mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu düşünüldüğünde, erken tanının diğer enfeksiyonlardan daha da önemli olduğunun belirtilmesi önemlidir. Ancak özellikle küçük çocuklarda klasik semptom ve bulguların netleşmeden hastalığın ortaya çıkabileceği ve hastaların çok farklı şikayetlerle doktora başvurabileceği düşünülürse, tanı konulması için şüphe eşiğinin düşük tutulması gerekliliği açıktır (7).

Menenjit tablosu yüzyıllardır bilinmesine rağmen tam olarak tanımlanması 20. Yüyıl başlarında olabilmiştir. 1805 yılında kıta avrupasında meningokokkal menenjit ‘’ serebrospinal ateş’’ hemen bir yıl sonrasında Kuzey Amerikada ‘’bebekli ateş’’ olarak

tanımlanmıştır. 1910 Yılında Amerikalı tıp öğrencisi Nathan Strong mezuniyet çalışmasında meningismus (Meningeal irritasyona bağlı gelişen ense sertliği) bulgusunu tanımlamıştır. Günümüzde klinik değerlendirmede kullanılan meningeal irritasyon bulgusu Vladimir Kernig tarafından 1982'de meningismusun değerlendirilmesinde Josef Brudzinski tarafından 1909 da yapılmıştır. Menenjit tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilen lomber ponksiyon (LP) Heirich Quincle tarafından yapılmıştır (8).

Viral enfeksiyonlar akut menenjit olgularının yaklaşık %90'ından sorumludurlar(6). Çoğu viral menenjit vakası destekleyici tadaviye cevap verir ve 7–10 gün içinde iyileşir. Bakteriyel menenjit, hastalığın daha ciddi bir formudur. Bakteriyel menenjitte ölüm oranı %10 civarındadır, kurtulanlarda %40'a varan oranda işitme kaybı, mental durum değişiklikleri ve motor defisiti içeren uzun dönem nörolojik sekeller görülmüştür (7). Tüberküloz menenjit ise hastalığın kronik bir formudur (6).

8.2.ANATOMİ

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

1) Dura mater: En dış katmandır; kafatası ve omurgalara yapışıktır.

2) Araknoid: Ortada bulunan katmandır; dura mater ve pia matere yapışıktır.

3) Pia mater: En içte bulunan katmandır.

Pia mater ve araknoid birlikte leptomeninks olarak adlandırılırlar. Meninks yapısı, beyin ve spinal kord yüzeyini kaplar. Menenjit, subaraknoid boşlukta oluşan bir enfeksiyondur. Subaraknoid boşluk aynı zamanda serebrospinal sıvının bulunduğu boşluktur. Bu aralıkta oluşan enfeksiyon leptomeninksin, beyin ve beyin sapını saran bütün yüzeyine yayılabilir ve Luschka-Magendie deliklerinden geçerek ventrikülit oluşturabilir.

MSS (Merkezi sinir sistemi) enfeksiyonları bu katmanların herhangi birinde gelişirse bulunduğu anatomik alana göre adlandırılır örneğin subdural ampiem gibi Beyin kapiller damarlarının endoteli ve koroid pleksusun epitelyum hücreleri birbirleri ile sıkıca birleşerek bir bariyer oluşturmuşlardır bu bariyere kan beyin bariyeri (KBB) denilmektedir. KBB seçici geçirgen bir yapıdır ve Serebrospinal sıvının immunoglobulinlere, komplemanlara ve antibiyotiklere karşı seçici geçirgenliği önemlidir (9).

8.3.BEYİN OMURİLİK SIVISI FİZYOLOJİSİ

Ventrikuller ile temasta olan pia mater katmanının oluşturduğu koroid pleksus denilen vaskuler ağ tabakasından BOS salgılanır. BOS % 85 oranında koroid pleksuslar tarafından, %15 meninksler tarafından salgılanır. Lateral ventriküllerde yapılan BOS foramen Monroe yoluyla 3. ventriküle, buradan da aquadukt sylvius ile 4. ventriküle gelir ve foramen Magendie ile foramen Luschkalar aracılığı ile subaraknoid aralığa geçer. BOS buradan yukarıya yönelerek prepontin sisterna yoluyla interpedinküler sisternaya, buradan da kiazmatik sistern yoluyla konveksiteye ulaşır. Dorsalden dolaşan BOS ise serebellar hemisferlerin üzerinden quadrigeminal sisterne, ambient sisterne, vena serebri magna sisterni yoluyla yine konveksiteye ulaşır. BOS spinal kord merkezi kanalına ve spinal subaraknoid aralığa da geçer. Emilim ise araknoid villuslardan venöz sinüslerle olmaktadır. Beyin ve omurilik etrafındaki subaraknoid mesafede, ventriküller ve canalis centralisde bulunan BOS'un toplam miktarı 80-150 ml arasında değişmekle birlikte ortalama 130 ml'dir. Bunun 15 ila 40 ml'si ventriküllerde geri kalan miktarı ise subaraknoid mesafede bulunur. BOS üretim, geri emilim, drenaj mekanizmasındaki patolojiler BOS aşırı artışı ile sonuçlanır (10).

8.4.İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

8.4.1. Bakteriyel Menenjitler

Antibiyotiklerin keşfi ve kullanımından önce bakteriyel menenjitler genellikle fatal seyretmekteydi. Antibiyotik tedavisi bakteriyel menenjitli hastaların prognozunda menenjitlerin çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalitenin nedeni olmaya devam etmesine rağmen dramatik bir düzelmeye neden olmuştur. Amerikan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi 1972 yılı verilerine göre Amerika'daki bakteriyel menenjitlerin 29,000'i *Heamophilus influenzae* tip b'den, 4800'ü *Streptococcus pneumoniae'den* ve 4600'ü *Neisseria meningitidis'den* kaynaklanmaktadır. Aynı yıllarda Amerika'da yapılan popülasyon-bazlı çalışmalarda bakteriyel menenjit insidansı 100,000'de 5.4-7.3'tür. Tüm dünyada konjuge *H. influenzae* tip b aşısı kullanımından önce, *H. influenzae* tip b Amerika, Kanada ve İskandinav ülkeleri gibi pek çok ülkede çocukluk çağı bakteriyel menenjitlerinin en sık nedeniydi (4). Amerika'da 1995'li yıllara gelindiğinde 1-24 ay arası çocuklarda

bakteriyel menenjitin en sık etkeni olarak karşımıza *S. pneumoniae* çıkmakta ve onu *N.meningitidis*, grup B streptokoklar ve *H. İnfluenzae* izlemektedir (11).

8.4.2. Tüberküloz Menenjit

Tüberkülozun en ağır klinik formu tüberküloz menenjittir. Tüberküloz menenjit olgularının çoğunluğunda etken *Mycobacterium tuberculosis*'tir. *Mycobacterium bovis* ve atipik mikobakteriler de nadir de olsa menenjit etkeni olabilirler. HIV (Human Immmunodeficiency Virus) ile enfekte hastalarda en sık mikobakteriyel etken *Mycobacterium avium complex*'tir (12).

8.4.3. Viral Menenjitler

Aseptik menenjit sendromu enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz nedenlerden dolayı meydana gelen, lenfositik pleositozla karakterize ve ilk değerlendirmeler, rutin BOS boyamaları ve kültürlerinden sonra bile bir neden bulunamayan menenjitlere verilen addır. Virüsler aseptik menenjit sendromunun en sık nedenidirler.

Enterovirüsler: Viral menenjitin en sık nedenidirler ve sorumlu patojen bulunabilen viral menenjitlerin %85-95'inden sorumludurlar. Enterovirüs enfeksiyonu açısından en duyarlı yaş grubu çocuklardır.

Kabakulak virüsü: Kabakulak vakalarının %10-30'unda semptomatik aseptik menenjit görülür. Kabakulak hastalığının en sık nörolojik tutulumu menenjittir. Kabakulak menenjiti vakalarının %40-50'sinde parotis bezi inflamasyonu görülmemektedir.

Herpesvirüsler: Herpes Simplex virüsleri (HSV) tüm aseptik menenjit vakalarının %0,5-3.ünü oluşturur. HSV tip 2 genellikle menenjite neden olurken, HSV tip1 virüsü ensefalite neden olur (13). Varisella Zoster virüs (VZV) ensefalit yaparken, Human Herpes virüs (HHV) 6 enfeksiyonunda (roseola infantum) menenjit ve ensefalit yapabilir. Sitomegalovirüs (CMV) ve Ebstein Barr virüs (EBV) mononükleoz sendromu sırasında menenjite neden olabilir (14).

8.5.PATOGENEZ

8.5.1. Bakteriyel Menenjitler

Menenjite neden olan bazı bakteriler (öz. *Haemophilus influenzae* ve *Neisseriae meningitidis*) spesifik mukozal hücrelere, özellikle nazofarenks mukozasına, tutunmayı sağlayacak pili veya fimbria yapısına sahiptirler. Bu şekilde nazofarenks mukozasında kolonize olurlar. Patojen bakteriler mukozal hücrelere tutunduktan sonra fagositik vakuoller aracılığıyla hücre içine taşınırlar ve buradan dolaşıma geçerek invazif hastalık oluşturabilirler (15).Patojen bakteri hastalık oluşturabilmek için mukozal bariyeri aşıp kana karıştıktan sonra da birtakım konak savunma mekanizmalarına karşı koymalıdır. Bakteriyel kapsül yapısının varlığı bakterinin nötrofil fagositozuna ve komplemana bağlı bakterisidal aktiviteye karşı koruyabilecek ve intravasküler çoğalmasını sağlamasına yardımcı olabilecek bir yapıdır. Önce lokal invazyon, daha sonra bakteriyemi ve meningeal invazyon oluşur (16).

Mikroorganizmaların MSS'ne ulaşma yolları:

1) Hematojen yol ile yayılım: Mikroorganizmalar MSS'ne en sık ulaşma yoludur. Bakteriyemi odağı sıklıkla nazofarenks, trakea, bronşlar, akciğerler ve diğer organlarda oluşan apse veya inflamatuar odaklardır. KBB her bakteriyeminin menenjitle sonuçlanmasını engeller. Virüsler, riketsiyalar, funguslar ve protozoalar MSS'ne genellikle bu yolla ulaşırlar (17).

2) Direkt yayılım: Akut veya kronik otitis media, paranasal sinüzit, mastoidit, kafa kemiklerinin veya vertebranın osteomiyeliti gibi durumlarda bakteriler direkt yayılım yoluyla MSS'ne ulaşabilirler. Rekürran menenjitlerin en sık nedeni olan *S. pneumoniae* de bu tür yayılım ile menenjit oluşturan bakterilerin başında gelir (18).

3) Schwann hücreleri yoluyla yayılım: Sinirleri saran Schwann hücrelerinin oluşturduğu kılıf boyunca periferden MSS'ne yayılım olabilir. Kuduz virüsü ve Varisella Zoster virüsü bu yolla yayılırlar (19).

4) Lenfatik yol ile yayılım: MSS'nde lenfatik yapı yoktur ancak spinal epidural aralıkta, retrofarenksteki lenfatik kanallardan bakteriler ilerleyerek epidural apselere neden olabilirler. Leptomeningeal yapıya herhangi bir yolla ulaşabilen bakterilerin çoğalması ve gram negatif bakterilerden lipopolisakkarit, Gram pozitif bakterilerden peptidoglikan ve teikoik asidin ortaya çıkması ile damar endotel yapısı etkilenir. Böylece KBB harap olur ve

geçirgenliği bozulur. Endotelden BOS'a geçen lökositlerden sitokinler (IL-1, IL-6, TNF) salgılanır. BOS emiliminin azalması sonucunda intraserebral kan akımı bozulur, BOS basıncı artar ve serebral ödem gelişir. Bunun sonucunda serebral herni riski artar, kraniyal sinir paralizileri oluşabilir (20).

8.5.2. Viral Menenjitler

Bütün mukozal yüzeyler virüslerle kolonize olabilir ancak bazı konak savunma mekanizmaları virüsün girişini engeller. Bunlar, solunum sisteminde ince bir mukus tabakası, mukosiliyer aktivite, alveolar makrofajlar, mide asiditesi, mide-barsak enzimleri, salgısal IgA olarak özetlenebilir. Konak savunma sisteminden kurtulan virüsler çoğalabilir. Virüsler önce ekstranöral giriş yerinde çoğalır, daha sonra viremi yapar ve KBB engelini aşarak MSS'ne ulaşır (13).

8.6.KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Meninkslerin inflamasyonu genellikle bulantı, kusma, irritabilite, anoreksi, baş ağrısı, konfüzyon, sırt ağrısı ve ense sertliği gibi şikayetlere neden olmaktadır. Klasik triad olan, başağrısı ateş kusmaya eşlik eden ense sertliğinin varlığında, menenjit tanısı hemen hemen kesindir. Bakteriyel menenjitli çocukların %20'si başvurudan önce ve %26'sı ise hastanedeki ilk veya ikinci gün nöbet geçirmektedir. Nöbetle başvuran tüm çocuklarda şuurda değişiklik, ense sertliği, kompleks nöbetler ve peteşiyal döküntü gibi diğer menenjit bulgu ve belirtileri görülebilmektedir (21).

Subdural sıvı toplanması akut hastalık sırasında süt çocuğu ve çocukların %50'sinde görülebilmektedir. Subdural efüzyon baş çevresinde genişlemeye neden olabilmektedir. Kusma, nöbetler, fontanel bombeliği, fokal nörolojik bulgular veya dirençli ateş görülebilmektedir (2). Körlük ve optik atrofi optik araknoiditle veya oksipital lob infarktı ile ilişkili olabilmektedir. Alt ekstremitede duyusal kayıp ile beraber spastik paraparezi meningomyelit, spinal kord infarktı veya her ikisi ile açıklanabilmektedir. Bakteriyel menenjitli birçok olguda artralji veya miyalji rapor edilmiştir ki bu hastalığın sistemik doğasını da yansıtmaktadır. Artrit daha çok meningokokal hastalığın seyri sırasında görülmekte ve genellikle geçici olmaktadır. Peteşiyal ve purpurik döküntüler meningokokal

menenjitlerin %50'sinde görülebilmekte aynı zamanda Hib (Haemophilus influenzae Tip b) veya *S. pnemoniae* menenjitlerinde görülebilmektedir. Enteroviral enfeksiyonlardakine benzer makülopapüler döküntü meningokoksemilerin %15'inde görülmektedir (22).

Şok sıklıkla fulminan meningokoksemili hastalarda meydana gelmektedir. Bir çalışmada meningokoksemili hastaların yaklaşık %4'ünde hipotansiyon rapor edilmiştir. Yine aynı çalışmada Hib menenjitli çocukların %5.5'inde şok olduğu belirtilmiştir (22).

8.7.LABORATUVAR BULGULARI VE TANI

Bakteriyel menenjit tanısını koyabilmek için LP ile BOS elde etmek gerekmektedir. Bakteriyel menenjitte tipik BOS beyaz küresi > 1,000 hücre/mm3 olup hızlı ilerleyen enfeksiyonun erken fazında çok az veya hiç olmayabilir. Beyaz küreler belirgin olarak nötrofillerdir. Protein konsantrasyonu yaşamın 1., 2. ve 3. aylarında ortalama 75, 59, ve 40 mg/dL olarak tespit edilmiştir (23). Protein konsantrasyonu ortalama 100-200 mg/dL olacak şekilde yükselmekte ve glukoz konsantrasyonu düşmektedir (BOS/serum oranı <0.6). Tedavisiz bakteriyel menenjitlerde bakan kişiye de bağlı olarak %80 oranında gram boyama pozitif tespit edilmiştir (24). BOS'da lateks aglütinasyon yöntemi ile polisakkarit antijen tayini Hib için en sensitif (%85-%95) olup, bunu *S. pneumoniae* (%50- %75) ve *N. meningitidis (*%33-%50) takip etmektedir (24). *N. meningitidis* serogrup B'nin polisakkaritini tespit etmek için uygun bir yöntem değildir. Bu nedenle Hib aşılaması sonrası dönemde hızlı antijen testlerinin tedavisiz hastalardaki etkinliği oldukça kısıtlıdır. Çoğu bakteriyel menenjit hastası tanıdan önce oral veya parenteral antibiyotik tedavisi almaktadır. Genellikle bu önceki standart dozda oral tedaviler BOS bulgularını çok değiştirmemekle beraber bakteriyel menenjitin final tanısını önlemektedir. BOS'un anormal olduğu tedavisiz hastalarda hızlı antijen testleri bu evrede işe yarayabilmektedir. CRP (C reaktif protein) ölçümleri bakteriyel ve viral nedenleri ayırmada kullanışlı olabilmekle beraber, komplikasyonların ve tedavi başarısızlıklarının takibinde seri ölçümleri daha da önem kazanmaktadır (25) .

Enteroviral menenjitin özgül tanısı BOS'tan virüsün doku kültüründen izolasyonu ile konulur. Bu şekilde virüs izolasyonu oranı %65-75'tir. Enteroviral reverse transcription-PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu) testi %94-100 özgül bulunmuştur. Kabakulak menenjitinde hemen daima BOS pleositozu vardır. Hücre sayısı genellikle 500/mm3'ten azdır ve %80'den fazlası lenfosittir. BOS protein düzeyleri hastaların yarısında normal sınırlardadır. BOS

glukozu çoğunlukla normaldir ancak %25'inde azalmıştır. Kabakulak virüsü BOS doku kültürlerinde en az bir hafta süreyle üretilebilir . PCR da tanıda kullanılabilir (26).

8.8.TEDAVİ

8.8.1. Bakteriyel menenjit tedavisi

Bakteriyel menenjit acil bir hastalıktır ve menenjit düşünülen hastada tedavi hemen başlanmalıdır. Antibiyotik tedavisine başlamak için mikrobiyolojik ve serolojik testlerin sonuçlanması beklenmemeli ve kullanılacak antibiyotiklerin ilk dozu 30 dakika içinde verilmelidir (27). Akut bakteriyel menenjit tedavisinde hatırlanması gerekli bazı kurallar: - Antibiyotikler i.v. yoldan uygulanmalı, - Bakterisidal ve yan etkisi en az olan antibiyotikler tercih edilmelidir, - LP yapılamayan veya yapılsa da BOS' un incelenemeyeceği bir sağlık kurumundaki hekim ilk tedavi dozunu verdikten sonra bu işlemin yapılabileceği bir hastaneye hastasını sevk etmeli, Hasta hastaneye yatırılarak, dış etken ve uyaranlardan uzak tutulmalıdır. Damar yolu açılarak kaybedilen sıvı yerine konulmalıdır (28). Ağızdan beslenemeyen hastalarda damar yolu ile beslenme sağlanmalıdır, idrar retansiyonu olan hastalarda idrar sondası konulmalıdır. Ağız hijyeni önemlidir. Hastalara gerekli sıvı ve elektrolit replasman yapılmalıdır. Kafa içi basıncı artmış olan olgularda mannitol kullanılabilir. DIC (dissemine intravasküler koagülopati) olgularında heparin 4-6 saatte bir 50-75 mg.(5.000-7500 Ü) i.v. verilebilir (29). Ayrıca koagülasyon faktörlerini içeren taze kan transfüzyonu yapılabilir. Ajitasyon ve delirium halinde diazepam 10-20 mg. uygulanabilir. Analjeziklerle kontrol edilemeyen baş ağrısının olması halinde boşaltım LP yapılabilir. Akut bakteriyel menenjit tedavisinde LP yapılamayan bir sağlık kurumunda hastayı sevk etmeden önce ilk gören hekimin intravenöz yoldan 2 gram seftriakson vermesi uygundur (23). Seftriakson hastane dışında gelişmiş, altta yatan hastalığı olmayan hastaların akut bakteriyel menenjitinde sorumlu olan S.pneumoniae, N.menengitidis ve H.influenzae'ya etkilidir. Yukarıda adı geçen üç bakteriye L.mononcytogenes'i ilave etmek gerekirse seftriaksona ampisilini kombine ederler. Seftriaksonun yarılanma ömrü uzun olduğu için hastaya 12 saat kazandırır (11,30). Üçüncü kuşak sefolosporinlerin olmadığı devrede ampisilin+kloromfenikol kombinasyonu uzun yıllar bu amaçla kullanılmıştır. Bu kombinasyon halen alternatif tedavide yer almaktadır. Bakteriyel menenjitte spesifik etken saptandığında ampirik tedavi değiştirilip etkene yönelik tedaviye geçilmelidir. Bakteriyel menenjitte antimikrobiyal tedavi ile ateş 3-5 günde düşer (30). Eğer düşmezse menenjit bakteriyel olmayabilir, bakteri uygulanan ilaca duyarlı olmayabilir,

lokalize ve drene olmamış enfeksiyon vardır, antibiyotik yeterli dozda ve uygun yoldan verilmemektedir veya ilaca bağlı ateş olabilir. Tipik viral menenjitte hastalar genellikle 48-72 saat sonrasında düzelme gösterirler. Tedavisi semptomatiktir. Herpes simplex meningoansefaliti ise ağır seyirlidir, mortalitesi %70 civarındadır. Bu nedenle erken tanı ve tedavisi şarttır. Tedavisinde asiklovir 8 saatte bir 10 mg/kg 14-21 gün kullanılmalıdır (31). Menenjitlerde steroid kullanımının faydalı olduğu belirtilmektedir. Mental durumu bozuk, serebral ödem ve belirgin kafa içi basıncı artışı ile seyreden menenjitlerde steroid mutlaka verilmelidir. Pnömokok menenjitlerinde deksametazon kullanımının mortaliteyi ve işitme kaybını azalttığı bildirilmiştir (30,32). Deksametazonun ilk dozu antibiyotikle birlikte veya antibiyotik tedavisinden önce verilmelidir. Ancak deksametazon kullanımı seftriakson ve vankomisinin BOS' a geçişini azaltacağından, steroid verilecekse rifampisin tedaviye kombine edilmelidir. Deksametazon (0.15 mg/kg/doz) i.v. 6 saat ara ile 2-4 gün süreyle verilir (15).

Tablo 1: Akut bakteriyel menenjitte amprik tedavi**:**

Yaş Grubu	**Antibiyotik**	**Doz**
Neonatal dönemde	Ampisilin +	100-150 mg/kg/gün
	Gentamisin	5-7,5 mg/kg/gün
	veya	
	Sefotaksim - Seftriakson	100-150 mg/kg/gün
1-3 ay	Ampisilin +	200-300 mg/kg/gün
	Sefotaksim	200 mg/kg/gün
	veya	
	Kloramfenikol	75-100 mg/kg/gün
3 Ay – 15 yaş	Ampisilin +	200-300 mg/kg/gün
	Sefotaksim	200 mg/kg/gün
	veya	
	Kloramfenikol	75-100 mg/kg/gün
	veya	
	Sefotaksim	200 mg/kg/gün
15-50 yaş	Sefotaksim	8-12 gr/gün
	veya	
	Seftriakson	4 gr/gün
50 yaş üzerindekiler	Ampisilin +	12 gr/gün
Malign hastalığı olanlar	Sefotaksim ya da Seftriakson	8-12 gr/gün – 4 gr/gün
Transplant alıcıları		
Diabetikler		

KAYNAK: Katzung, B. G. (2017). Basic and clinical pharmacology. McGraw-Hill Education. Bölüm 133

Tablo 2: Akut bakteriyel menenjitte etkene göre tedavi**:**

Mikroorganizma	İlk seçenek tedavi	Alternatif tedavi
Streptococcus pneumoniae	Penisilin G veya ampisilin 3. kuşak sefalosporin, Vankomisin + 3. kuşak sefalosporin	3. kuşak sefalosporin, kloramfenikol Sefepim, meropenem Florokinolon
Neisseria menengitidis	Penisilin G veya ampisilin 3. kuşak sefalosporin	3. kuşak sefalosporin, kloramfenikol Kloramfenikol,florokinilon, meropenem
Listeria monocytogenes	Ampisilin veya Penisilin G + gentamisin	Trimetoprim-sulfametoksazol, meropenem
Streptococcus agalactia	Ampisilin veya Penisilin G + gentamisin	3. kuşak sefalosporin
Escherichia coli ve diğer gram negatif enterik bakteriler	3. kuşak sefalosporin	Aztreonam, florokinolon, meropenem, Trimetoprim-sulfametoksazol, ampisilin
Pseudomonas aeruginosa	Sefepim veya seftazidim	Aztreonam, siprofloksasin, meropenem
Haemophilus influenzae		
b-Lactamaz negatif	Ampisilin	3.kuşak sefalosporin, sefepim, kloramfenikol, florokinilon
b-Lactamaz pozitif	3. kuşak sefalosporin	Sefepim, kloramfenikol,florokinilon
Staphylococcus aureus		
Metisilin duyarlı	Nafsilin veya oksasilin	Vankomisin, meropenem
Metisilin dirençli	Vankomisin	Trimetoprim- sulfametoksazol, linezolid
Staphylococcus epidermidis	Vankomisin	Linezolid
Enterococcus spp.		
Ampisilin duyarlı	Ampisilin + gentamisin	
Ampisilin dirençli	Vankomisin + gentamisin	
Ampisilin, vankomisin dirençli	Linezolid	

KAYNAK: Katzung, B. G. (2017). Basic and clinical pharmacology. McGraw-Hill Education. Bölüm 133

Tedavi süresi etkenin türüne ve klinik cevaba göre değişmektedir. Komplike olmamış olgularda *S. pneumoniae* 10-14 gün, *N. meningitidis* 4-7 gün ve Hib menenjiti olguları 7-10 gün tedavi edilmelidirler. Mümkün olduğunca tedaviye cevabın değerlendirilmesi ve komplikasyonların önlenmesi için tedavi hastanede tamamlanmalıdır (22).

8.8.2. Tüberküloz menenjit tedavisi

Tüberküloz menenjit tedavisinde dört antitüberküloz ilaç bir arada ve 12 ay süre ile verilir. Tüberküloz menenjitli hastalarda tedaviye kortikosteroidler de eklenir. Prednizon 1-2mg/kg/gün dozda 4-6 hafta verilir. Kortikosteroidler ile intrakraniyal basınç, vaskülit, inflamasyon olumlu olarak etkilenmekte, mortalite ve nörolojik defisit azalmaktadır. İki ay düzenli tedaviden sonra basil pozitifliğinin devam ettiği hastalarda direnç sorunu akla gelmelidir (33).

8.8.3. Viral menenjitlerin tedavisi

Semptomatiktir, analjezik ve antipiretik olarak asetaminofen seçilebilir. İ.V sıvı ve elektrolit tedavisi verilir. SIADH (Uygunsuz Antidiüretik Hormon Sendromu) akut merkezi sinir sistemi hastalığında sık görülür; bundan dolayı, sık serum sodyum konsantrasyon takibi yapılır. Genelde hastalık 7–10 gün içerisinde iyileşir. Enteroviral menenjitte pleconaril başarılı bulunmuştur. HSV menenjiti düşünülürse asiklovir 60 mg/kg /gün 4 dozda i.v başlanır, 10–14 gün kullanılır. Konvülzyon ihtimalini en aza indirmek için serum magnezyum ve kalsiyum konsantrasyonları normal kan seviyesi sağlanmalıdır (34).

8.9.ENSEFALİT

MSS parenkiminin akut inflamasyonu olarak tanımlanabilir. Genellikle eşlik eden başka nörolojik bulgular ve nöbetler de bulunabilir. Omuriliğin ön planda tutulduğu durumlarda ise miyelitten söz edilir. Doğrudan viral ajan tarafından oluşturulabileceği gibi, sistemik bir enfeksiyona çapraz reaksiyon olarak da gelişebilir. Bu ikinci duruma para-infeksiyöz veya post-infeksiyöz ensefalomiyelit adı verilir (35). Klinik bulgulardan ilk ortaya çıkan mental bozukluklardır. Mental bozuklukları epileptik ataklar, fokal nörolojik bulgular,

stupor ve koma takip eder. Hipotalamo – pituiter aks sıklıkla etkilendiğinden hiper veya hipotermiler ve diabetes insipidus sık görülen akut ensefalit bulgularıdır (36).

8.9.1. Herpes Ensefaliti

HSV tip I, klasik herpes ensefalitinden sorumludur. Genital herpes enfeksiyonu etkeni olan HSV tip II ise neonatal ensefalitten sorumludur; erişkinlerde daha çok aseptik menenjite yol açar. VZV ise çocukluk enfeksiyonlarından suçiçeğinin etkenidir (37). Erişkinlerde ise latent hale geçtiği arka kök ganglionunda yıllar sonra aktive olarak zona enfeksiyonuna yol açar. Daha seyrek olarak da miyelit veya ensefalite yol açabilir. HSV tip IV veya EBV nadiren MSS parenkimini tutar. Bu durumda genellikle akut serebellar ataksi görülür; daha seyrek olarak da ağır ensefalit tablolarına yol açabilir. HSV tip V veya CMV ise bağışıklık sistemi sağlam olan kişilerde MSS enfeksiyonuna yol açmaz; akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (AIDP) ile ilişkisi bilinmektedir (38). Bağışıklık sisteminde bozukluk olan kişilerde ise subakut ensefalit, progresif miyelit ve poliradikülite yol açabilir.

HSV tip I ensefaliti en sık görülen sporadik ensefalittir ve dünyanın her bölgesinde, her yaşta ve her mevsimde görülebilir. MR (Manyetik Rezonans) ve BT (Bilgisayarlı Tomografi) de temporal loblarda dansite artışı, kontrast madde tutulumunda artış, beyin ödemi (tipik olarak beyin ödemi bir lobda veya bir hemisferde daha fazla görülür (39). Lomber ponksiyon bulguları aseptik menenjite benzer, BOS da erken dönemde PNL (Polimorfonükleer Lenfosit) pleositoz vardır ve protein artmıştır. Başta BOS glukozu normaldir, ileri dönemde hipoglikoraji gelişir. BOS da eritrosit varlığı HSV ensefalitinde sık görülen bir bulgudur. EEG de generalize yavaşlama ve temporal loblarda yüksek voltajlı aktiviteler görülür. Kesin tanı BOS ve serumda virüse özgü antikorların varlığıyla ve BOS da PCR tekniğiyle HSV DNA'sının gösterilmesiyle konur. Patolojide nekroz ve hemoraji alanları, yaygın mononükleer infiltrasyon görülür. Immünofluoresan yöntemle virüs gösterilebilir, intranükleer eozinofilik inklüzyonlar vardır, nadiren virüs izole edilebilir. Tedavisi olan nadir ensefalit tablolarından olduğundan ve mortalitesi yüksek olduğundan erken tanı ve tedavisi önemlidir. Tedavide Asiklovir 30 mg/kg/gün 3 dozda 14 gün verilir ve tedaviyle mortalite %20'ye iner. Koma gelişmesi mortalite oranını %70'e çıkarır. Erken tanı ve tedavi, komplikasyonları büyük ölçüde engeller (40).

8.9.2. Sistemik Bakteriyel Enfeksiyonların Komplikasyonu Olan Ensefalitler

- ***Mikoplazma Ensefaliti***

Mycoplazma pneumonia enfeksiyonlarının seyri sırasında (özellikle pnömoni) % 5 ila 10 oranında nörolojik tutulum görülür. *M. Pneumonia* enfeksiyonunu takiben 3 ila 28 gün içinde nörolojik semptomlar ortaya çıkar. Nörolojik komplikasyonlar ensefalit, deliryum, epileptik ataklar, hemiparezi, koreatetoz, Reye sendromu şeklinde olabilir. Prodromal dönemde şiddetli başağrısı görülebilir. BOS'da lenfositer pleositoz ve protein artışı vardır ve glukoz normaldir. Tanı eş zamanlı veya geçirilmiş *M. Pneumonia* enfeksiyonunun varlığı ve BOS da artmış antikor titresinin gösterilmesiyle konur. *M.Pneumonia* enfeksiyonunun tedavisini takiben nörolojik semptomlar hızla geriler. Tedavide eritromisin veya tetrasiklin kullanılır. (41)

- ***Listeria Meningoensefaliti***

Listeria monocytogenes gram pozitif, hareketli çomaktır, doğada hayvanlarda, bitkilerde ve toprakta yaygın halde bulunur. Yenidoğanlarda ve immun sistemi bozuk olan hastalarda, yaşlılarda menenjit, ensefalit ve sepsise neden olabilir (42). Ateş, başağrısı, bulantı kusmayı takiben meningoensefalit bulguları ortaya çıkar: hemiparezi, kuadriparezi, kafaçiftlerinin felçleri ve serebellar bozukluklarla seyreder. Periferik yaymada monositoz vardır, BT ve MR da fokal serebrit, serebellitle uyumlu görünüm vardır. Tedavide penisilin veya ampisilin kullanılır (43).

- ***Brusella Meningoensefaliti***

Meningoensefalite sebep olan diğer bir bakteride Brucellalar'dır. *Brucella abortus, melitensis* veya *suis* enfeksiyonları sırasında meningoensefalit gelişebilir. Etken enfekte hayvanlarla kontak veya enfekte sütlerin kullanılmasıyla insanlara bulaşır. Bruselloz: gece terlemeleri, lenfadenopatiler, hepatosplenomegali ve spondilitle karakterizedir (44). Nörolojik tutulum nadirdir. Nörobruselloz kendini akut meningoensefalit veya kronik menenjit tablosu şeklinde gösterebilir. Brucellaya bağlı kronik menenjitte BOS da lenfositik pleositoz, protein miktarında artış, glukozda düşme görülür. Brucellaya bağlı meningoensefalitte ise meningeal irritasyon bulgularına ek olarak kafa çiftlerinin tutulumu, hemiplejiler, paraplejiler ve geçici parkinsonizm görülür. Tanı için BOS da herhangi bir

titrede antikor varlığının gösterilmesi yeterlidir (45). Kan ve BOS'da etken izole edilebilir. Tedavide doksisiklin 100 mg günde 2 kez (veya tetrasiklin 500 mg günde 4 kez) 3 – 6 hafta ve streptomisin 1 gr IM günde bir 14 gün beraber uygulanır. Tedavi edilmemiş nörobruselloz tekrarlama eğilimindedir, kronikleşmiş nörobruselloz multipl skleroz ile karışır (46).

8.10. SİNİR SİSTEMİNİN LOKAL ENFEKSİYONLARI

Serebral apse hemen daima vücutta başka bölgedeki bir enfeksiyon odağından kaynaklanır. Bunlar arasında birinci sırada paranazal sinüslerin ve kulak boşluklarının enfeksiyonları gelir. Akciğer apseleri ve bronşiektazi de önemli bir grubu oluşturur. Bir diğer büyük grup da akut bakteriyel endokardit komplikasyonlarıdır (47). Çok daha seyrek olarak da pelvik enfeksiyonlar, osteomiyelit, diş apsesi gibi fokal enfeksiyonlar sorumludur. Olguların sadece % 10 kadarında travma ve intrakranial cerrahi girişimler sorumludur. Serebral apselerin üçte biri fokal yayılma ile duranın aşılması veya serebral venöz dolaşımın invazyonu ile gerçekleşir; bu durumda apse lokalizasyonu primer enfeksiyona komşuluk gösterir. Uzak bir kaynaktan hematojen yolla yayılma ise olguların üçte birinde söz konusudur (Metastatik apse) (48). En sık serebral apse etkenleri arasında anaerob veya mikroaerofilik streptokoklar, bakteriodes gibi diğer anaeroblar, stafilokoklar, aktinomices, nokardia yer alır. Mantarlar da apse yapabilirler. Beyin apselerinin en sık sebebi otitis media ve mastoidittir. Otit kaynaklı beyin apseleri kronik otitlerin bir komplikasyonudur. Otit kaynaklı beyin apselerinin %75'i temporal lobda %25'i ise serebellumda görülür. Serebellar apselerin %85 – 99 unun sebebi ise kronik otitlerdir. Otitis medialı bir hastada beyin apsesi gelişmesi riski % 0.5 olarak bulunmuştur (49). Otit, sinüzit kaynaklı beyin apseleri genellikle kronik enfeksiyonun bir komplikasyonu iken dental enfeksiyonlardan kaynaklanan beyin apseleri ya akut molar diş apselerini veya molar diş çekimlerini takiben ortaya çıkarlar. Ülkemizde yapılan bir çalışmada beyin apselerinin en sık bakteriyel menenjitleri takiben ortaya çıktıkları görülmüştür. Beyin apseleri en sık frontal ve temporal loblarda görülürler (50).

8.10.1. Klinik

Serebrit aşamasında subakut başlangıçlı başağrısı, ateş, fokal nörolojik bulgular, epileptik nöbetler görülebilir. Sonraki hafta içinde (Geç serebrit dönemi) yavaş yavaş başağrısı şiddetlenir, bulantı kusma gibi kafa içi basınç artışı bulguları eklenir, ancak ateş

gerileyebilir. Nöbetler görülebilir. Zamanla apsenin bulunduğu bölgeye göre değişebilen fokal nörolojik bulgular, papilla ödemi ve tedavi edilmezse uyanıklık kusuru ortaya çıkabilir ve serebral veya serebellar herniasyon gelişebilir (51).

8.10.2. Görüntüleme

İlk 1-3 günü içeren erken serebrit döneminde BT'de çevre dokudan hafifçe daha düşük dansitede sınırları silik bir alan ve düzensiz kontrast tutulumu görülebilir. MR'da ödem ve kitle etkisi daha net anlaşılabilir (52). Geç serebrit döneminde (4-14 gün) yavaş yavaş çevresel kontrast tutulumu belirmeye başlar. İkinci haftadan itibaren nöroradyolojik olarak apse daha iyi görülebilir hale gelmiştir: BT'de ortası hipodens, çevresi halka şeklinde kontrast tutan onun da çevresinde yaygın ak madde ödemi bulunan bir lezyon şeklinde görülür. Serebral apse tanısında MR incelemesi BT'ye üstündür (53). Ancak bu tür halka şeklinde kontrast tutan lezyonlar başka hastalıklarda da görülebilir; bazen tümörler, nadiren demiyelinizan hastalıklar bu şekilde karşımıza çıkabilir. Bu durumda hastada enfeksiyon kliniği bulunması ve akut faz reaktanlarının artışı apseyi destekleyebilir. Ayrıca difüzyon MR incelemesi ve MR spektroskopi de ayrımın yapılmasında yardımcı olabilir (54). Eğer süpürasyon subdural veya epidural aralığa sınırlıysa, nöroradyolojik olarak kitle etkisi gösteren subdural veya epidural efüzyon şeklinde görülür (55).

8.10.3. Tedavi

Yapılabilirse özellikle çapı 2.5 cm'den büyük olan apselerde veya kritik yerleşimli apselerde stereotaktik aspirasyon planlanmalıdır. Bu şekilde hem apsenin drenajı sağlanır, hem de kültür ve sitolojik inceleme yapılabilir ve tanı doğrulanarak sorumlu ajana yönelik tedavi başlanabilir (56). Gerektiği durumlarda drenaj tüpü de yerleştirilebilir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda veya serebrit aşamasında ise ampirik tedavi uygulanır. Serebrit fazında yakalanmışsa, uygun antibiyotik tedavisi ile iyileşme şansı yüksektir. Akut pürülan menenjit tedavisindekine benzer dozda üçüncü kuşak sefalosporin ile birlikte metranidazol verilebilir (57). Eğer kafa travması veya cerrahi girişim öyküsü varsa seftazidim ile birlikte stafilokoklara yönelik olarak penisilinaza dirençli penisilin türevleri veya vankomisin verilmelidir. Antibiyotik tedavisi 6-8 hafta sürdürülmelidir. İki haftada bir BT ile izlenmesi uygundur (58).

8.11. NEUROGRANİN

Neurogranin, nöronal uyarım sonrası intraselüler kalsiyum artışına cevaben calmodulin seviyelerinin regülasyonunda görev alan postsinaptik bir proteindir (59). Neurogranin (İmmünohistokimyasal çalışmalardaki granüler görünümünden ismini almıştır) ilk olarak, serebellum harici ön beyinde eksprese edilen mRNA'ları arayan bir substraktif hibridizasyon taramasında keşfedilmiştir (60). Neurograninin sekanslanması ile protein dizisinin nöromodulin ile birçok homolog bölgeyi paylaştığı ortaya koyulmuştur. Neurogranin ve nöromodulin N-terminal kısımlarına ek olarak IQ domaini çevresinde yüksek derecede homoloji göstermektedir. Neurogranin ve nöromodulindeki homolog bölgeler arasında serin fosforilasyon bölgeleri, etkin ve spesifik bir PKC substratı (IQ motifi) oluşturan bir peptit sekansı bulunmaktadır. IQ motifi çevresindeki bölge kalmodulin (CaM) bağlanma ve hücre zarı-PKC etkileşimlerinde görev almaktadır.

8.11.1. Genetik

Substraktif hibridizasyon ile izole edilen rat neurogranin cDNA'sı 78 amino asit dizili bir ürün kodlamaktadır. İmmunohistokimyasal yöntemler kullanılarak ön beyinde neurogranin proteinleri tespit edilmiştir. Faredeki bu homolog proteinler kullanılarak, ilgili genin 9. kromozomun proksimalinde yerleştiği gösterilmiştir (61). Bu lokus Pss1 (Post sinaptik spine 1) olarak adlandırılmıştır. İnsan neurogranin geni kormozom 11q24 üzerinde haritalandırılmıştır, bu gen konumu farelerdeki Pss1 lokusu ile sinteniktir. Rat ve fare ön beyinlerinde yapılan Northern blot analizleri neurogranin mRNA larının 1.0 kb ve 1.4 kb uzunlukta olduğunu belirlemiştir (60).

8.11.2. Ekspresyon

Neurogranin mRNA'ları çeşitli talamik ve hipotalamik nükleuslarda, olfaktör bulbus ve tüberkülün çeşitli bölgelerinde, medial amigdaloid nükleusta, pontin nükleusta ve kaudat putamende, hipokampüsün CA1 ve CA3 bölgelerinde, dentat gyrusta, primer olfaktör kortekste, somatomotor kortekste ve frontal kortekste bolca bulunmaktadır. Protein ekspresyonu daha çok fronto-parietal korteks, dentat gyrustaki granüler hücreler, CA1 ve CA3 bölgelerindeki piramidal hücrelerin apikal dendritleri ve striatal kortekste sınırlanmıştır ve bu bölgelerde fazladır.

Proteinin pik düzeyde ekspresyonu kortikal sinapsların %80'inden fazlasının oluştuğu zaman dilimi olan post natal 14.-20. günlerde gerçekleşir (62; 63). İlginç şekilde, neurogranin ekspresyonundaki artış rastlantısal olarak ratlar ve farelerdeki sinaptogenezin başlangıcına denk gelmektedir ve bu ekspresyon beyinde yüksek derecede nöroplastisite gösteren bölgelerde oluşmaktadır (64, 65).

8.11.3. Calmodulin (CaM) ve Neurograninler

Calmodulin (CaM), kalsiyum bağlayıcı protein ailesinin en iyi çalışılmış prototiplerinden biridir. CaM, siklik nükleotid fosfodiesteraz aktivatörü olarak ilk kez beyin ve kalpte keşfedilen 148 amino asitlik bir proteindir (66, 67). Bu sitozolik protein çalışılan tüm ökaryotik organizmalardaki neredeyse tüm hücrelerde primer kalsiyum sensörü olarak görev almaktadır. CaM fonksiyonları hücre siklusunun çeşitli aşamalarının regülasyonundan, nükleustaki transkripsiyonal regülasyona ve nöronlardaki sinaptik plastisitenin regülasyonuna uzanan geniş bir yelpazededir.

Nöronlarda CaM, kalsiyum/CaM bağlı protein kinaz (CaMK I,II ve IV), fosfataz kalsinörin, küçük nöronal IQ domain proteinleri (SNIQ) olan nöromodulin, neurogranin, PEP-19, nitrik oksit sentaz gibi enzimler ve L-tipi kalsiyum kanalları, sodyum kanalları, potasyum kanalları gibi iyon kanalları ile etkileşimdedir (68-73). Neurogranin gibi CaM bağlı proteinlerin pek çoğunda CaM ile etkileşimi sağlayan IQ domaini bulunmaktadır.

CaM, kalsiyum iyonlarına bağlanma kabiliyeti vasıtasıyla hücre büyümesi, gen ekspresyonu, hücresel motilite, protein fosforilasyon-defosforilasyon kaskatları, iyon transportu, kalsiyum transportu, hücre iskeleti fonksiyonu, nörotransmitter ve hormon etkilerini düzenler (74-76).

8.11.4. CaM ve Neurograninlerin Klinik Rolü

CaM, çok sayıda önemli nöronal fonksiyonu düzenlemede aktif rol almaktadır. Nöronlarda CaM'ın belkide en iyi çalışılmış fonksiyonu ise long-term potansiyasyon (LTP) ve long-term depresyondur. LTP ilk kez Bliss ve Lomo tarafından hipokampal formasyonda tanımlanmıştır (77). Kalsiyum/CaM, multifonksiyonel bir protein olan CaMKII'yi aktive eder. İstirahatteki kalsiyum ile CaMKII oto-inhibedir. Kalsiyum seviyeleri yükselince,

Ca+2/CaM'ın CaMKII'ye bağlanmasıyla inhibisyon ortadan kalkar ve aktive CaMKII, LTP'de görev alan diğer hedeflere ek olarak AMPA reseptörlerini fosforile eder (78, 79).

Yapılan bir çalışmada neurogranin geninin erkeklerde şizofreni risk artışıyla potansiyel bir bağlantısı olduğu ortaya atılmıştır (80). Başka bir çalışmada ise şizofren kişilerin beyninde neurogranin immunoreaktivitesinin azalmış olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (81). Ayrıca beynin belirli bölgelerinde, özellikle hipokampusta, postsinaptik neurogranindeki yaşla ilişkili değişikliklerin Ca+2/CaM sinyalizasyon yolaklarının değişimine, sinaptik plastisitede bölge spesifik bozulmalara ve kognitif gerilemeye katkı sağlayabileceği ileri sürülmüştür (82). Postsinaptik neurogranin düzeyinin özellikle hipokampüste yaşla birlikte değişkenlik göstermesinden yola çıkılarak yapılan bir çalışmada, serebrospinal neurogranin düzeyinin Alzheimer Hastalığında sinaptik dejenerasyonu ve kognitif bozulma oranını değerlendirmede faydalı bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir (83).

9. GEREÇ VE YÖNTEM

9.1. ÇALIŞMA DİZAYNI:

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne Mayıs 2018 ve Mayıs 2019 tarihleri arasında başvuran merkezi sinir sistemi enfeksiyonu tanısı alan 18 yaş üstündeki hastalarla prospektif vaka kontrol çalışması olarak yapılmıştır. Yapılan power analizinde yeterli hasta sayısının %20 hata ile 12 olduğu hesaplandı. Çalışmamızın yapıldığı süre boyunca hastanemiz acil tıp kliniğine başvuran ve dahil edilme kriterlerini karşılayıp hariç tutulma kriterleri bulunmayan merkezi sinir sistemi enfeksiyonu bulunan bütün hastalar dahil edildi.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 22/05/2018 tarihli toplantısında 904 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur. (Bkz: Ekler: Ek1)

9.2. VAKA VE KONTROL GRUBU SEÇİMİ:

Çalışmada gönüllü onayı veren 18 yaş üstündeki hastalar incelendi. Kontrol grubu olarak acil servis yeşil alana başvuran ve herhangi bir sebepten kan tetkiki istenen, çalışma için gönüllü onayı veren sağlıklı oldugu tespit edilmiş bireyler alındı.

9.2.1. **Çalışma Grubu Dahil Edilme Kriterleri:**

1. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu (Menejit, ensefalit vb) tanısı alan hastalar
2. Hastanın 18 yaş ve üstü olması
3. Çalışmaya katılma konusunda kendisinden ya da hastanın bilinci kapalı ise yakınından yazılı ve sözlü onamı alınan hastalar
4. Şizofreni, parkinson vb. nöropsikiyatrik hastalığı olmayan hastalar
5. Demans, Alzheimer vb. kronik kognitif hastalığı olmayan hastalar
6. Travmaya sekonder kafaiçi lezyonu olmayan hastalar
7. Son 3 ay içinde kafa travması olmayan hastalar
8. Son 3 ay içinde iskemik serebrovasküler hastalık öyküsü olmayan hastalar
9. Gebe olmayan hastalar

10. Merkezi sinir sisteminde yer kaplayan lezyonu bulunmayan hastalar
11. Antidepresan, antipsikotik vb. primer olarak merkezi sinir sistemi üzerine etkili ilaç kullanmayan hastalar

9.2.2. **Çalışma Grubu Hariç Tutulma Kriterleri:**

1. Çalışmaya katılma konusunda onam alınamayan hastalar
2. 18 yaş altındaki hastalar
3. Şizofreni, parkinson vb. nöropsikiyatrik hastalığı olan hastalar
4. Demans, Alzheimer vb. kronik kognitif hastalığı olan hastalar
5. Travmaya sekonder kafaiçi lezyonu olan hastalar
6. Son 3 ay içinde kafa travması olan hastalar
7. Son 3 ay içinde iskemik serebrovasküler hastalık öyküsü olanlar
8. Gebeler
9. Merkezi sinir sisteminde yer kaplayan lezyonu bulunan hastalar
10. Antidepresan, antipsikotik vb. primer olarak merkezi sinir sistemi üzerine etkili ilaç kullanan hastalar

9.2.3. **Kontrol Grubu Dahil Edilme Kriterleri**

1. Hastanın 18 yaş ve üstü olması
2. Çalışmaya katılma konusunda yazılı ve sözlü onamı alınan hastalar
3. Şizofreni, parkinson vb. nöropsikiyatrik hastalığı olmayan hastalar
4. Demans, Alzheimer vb. kronik kognitif hastalığı olmayan hastalar
5. Travmaya sekonder kafaiçi lezyonu olmayan hastalar
6. Son 3 ay içinde kafa travması olmayan hastalar
7. Son 3 ay içinde iskemik serebrovasküler hastalık öyküsü olmayan hastalar
8. Gebe olmayan hastalar
9. Merkezi sinir sisteminde yer kaplayan lezyonu bulunmayan hastalar
10. Antidepresan, antipsikotik vb. primer olarak merkezi sinir sistemi üzerine etkili ilaç kullanmayan hastalar

11. Başvuru sırasında herhangi bir hastalığı ve/veya merkezi sinir sistemi enfeksiyonu olmadığı tespit edilen hastalar

9.2.4. **Kontrol Grubu Hariç Tutulma Kriterleri:**

1. Çalışmaya katılma konusunda onam alınamayan hastalar
2. 18 yaş altındaki hastalar
3. Şizofreni, parkinson vb. nöropsikiyatrik hastalığı olan hastalar
4. Demans, Alzheimer vb. kronik kognitif hastalığı olan hastalar
5. Travmaya sekonder kafaiçi lezyonu olan hastalar
6. Son 3 ay içinde kafa travması olan hastalar
7. Son 3 ay içinde iskemik serebrovasküler hastalık öyküsü olanlar
8. Gebeler
9. Merkezi sinir sisteminde yer kaplayan lezyonu bulunan hastalar
10. Antidepresan, antipsikotik vb. primer olarak merkezi sinir sistemi üzerine etkili ilaç kullanan hastalar
11. Başvuru sırasında herhangi bir hastalığı ve/veya merkezi sinir sistemi enfeksiyonu olduğu tespit edilen hastalar

9.3. VERİ TOPLANMASI:

Hastalar sedye üzerinde yatar pozisyonda iken rutin olarak hemogram, biyokimya belirteçleri için aldığımız kan örneğinden kalan ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonu tespiti amacıyla yapılmış olan lomber ponksiyondan sağlanan BOS örneğinin laboratuvar ve mikrobiyolojik analizleri sonrasında arta kalan miktarları toplandı. 4000 devir/dk da 15 dakida santrifüj edilmiş olan serum örnekleri kan tüplerinden başka bir ependorf tüpüne aktarıldı. Bu şekilde oluşabilecek olan hemolizden kaçınıldı. Bu numuneler hastanemiz bünyesinde bulunan merkez biyokimya laboratuarındaki -80 C derece dolapta saklandı. Kontrol grubundan BOS alınmayarak, sadece kan serumları alındı. Daha sonra bu numunelerden sadece çalışmaya dahil edilen hastaların örnekleri 'Erge medikal danışmanlık' tarafından soğuk taşıma çantasında örneklerin analizlerinin yapılacağı laboratuvara nakledildi.

Burada numuneler oda ısısına getirildi. BioTek® ELx800 (Vermont, A.B.D.) ve Ciom ® CA200 (Milano, İTALYA) cihazları ile, Bt-laboratory ® (Shanghai, ÇİN) firmasına ait 96 kuyulu 'İnsan Neurogranin ELISA Kiti' kullanılarak, ELISA (Enzim- ilişkili immunosorbent assay) yöntemiyle kan serumu ve BOS neurogranin seviyesi çalışıldı. Hastaların sonuçları veri toplama formuna yazıldı.

Hastaların dosya numarası, tarih, şikayetlerin neler olduğu, ne zaman başladığı, yaş, cinsiyet, bilinen komorbid hastalıkları, tansiyon, nabız, ateş ve hastanemiz bünyesindeki merkez laboratuvarında yapılmış olan rutin hemogram, biyokimya analizleri sonuçları (WBC, Na, CRP) ve yapılan lomber ponksiyon sonrası alınan BOS örneğinin rutin analiz sonuçları (Hücre sayımı, glikoz, protein) çekilen beyin bilgisayarlı tomografi bulguları, acil serviste verilen tedavi kayıt altına alındı. Bu forma daha sonra yapılan serum ve BOS neurogranin seviyeleri de yazıldı.

9.4. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu olan hastaların serum ve BOS neurogranin seviyeleri birbiriyle karşılaştırıldı ve yine merkezi sinir sistemi enfeksiyonu olan hastaların serum neurogranin örnekleriyle kontrol grubunun serum neurogranin seviyeleri birbiriyle karşılaştırıldı. Serum neurogranin seviyesinin ölçümünün merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının tanısında faydalı olup olmayacağı değerlendirildi.

9.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Bütün veriler bilgisayar ortamında SPSS 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Araştırmanın tüm verileri için öncelikle tanımlayıcı istatistikler uygulandı. Ölçümle belirlenen değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama ve standart sapma şeklinde verilecektir. Kullanılan verilerin öncelikle normal dağılıma uygunluk testleri (Shapiro-Wilk testi) yapıldı. Sonuçlar yaş için ortanca değer olarak verilecek. P değeri 0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

10.BULGULAR

Çalışmamıza acil servisimize başvuru yapan ve MSS enfeksiyonu şüphesi olan 55 hasta arasından Lomber ponksiyon yapılan ve MSS enfeksiyonu tanısı doğrulanmış olan 15 hasta ve kontrol grubu olarak 14 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Çalışma grubu hastalarının yaş ortancası 28 (20-80) , kontrol grubu hastalarının yaş ortancası 29 (18-49) idi. İki grup yaş ortancası için istatiksel farklılık saptanmadı. Çalışmaya katılan çalışma grubu hastalarının cinsiyet dağılımı Kadın 4(%26.7), Erkek 11(%73.3) idi. Kontrol grubu hastaların cinsiyet dağılımı ise Kadın 8(%57.1), Erkek 6(%42.9) idi. Çalışma grubunda erkek yüzdesinin daha yüksek olması nedeni ile istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı $p<0.005$. Hastaların klinik muayene değerlerinden sitolik ve diastolik tansiyon ölçümleri incelendiğinde çalışma grubu sistolik tansiyon ortancası 127 mmHg (107-154) , diastolik tansiyon ortancası 95 mmHg (60-100), kontrol grubu sistolik tansiyon ortancası 115mmHg (98-124), diastolik tansiyon ortancası 78 mmHg (70-90) idi. Her iki grup arasında tansiyon değerleri için istatiksel anlamlı fark saptandı. Çalışma grubu ateş ölçüm ortancası 38.2 C^o (36-39), kontrol grubu ateş ölçüm ortancası 36.35 C^o (36-37) idi. İki grup arasında istatiksel anlamlı farklık saptandı. Çalışma grubu yaş ortancası 37 (20-80), kontrol grubu yaş ortancası ise 29 (18-49) idi. Nabız ölçümleri değerlendirildiğinde çalışma grubunda ortanca nabız değeri 89.5 /dk (68-164), kontrol grubunda ortanca değer 78/dk (76-129) idi ve istatiksel anlamlı fark saptandı. Hastaların kan WBC ve CRP değerleri karşılaştırıldığında çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanırken serum Na değerleri için anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışma grubu BOS protein değeri ortalaması 658,69±27.8 mg/lt , BOS lökosit değeri ortalama 2383.9±459.8 n/mm3, BOS glukoz değeri ortalama 43.9±9.8 mg/dl idi.

Çalışma grubu BOS neurogranin seviyesi ortalaması 432,4±123.5 ng/ml idi. Yapılan korelasyon analizinde BOS neurogranin seviyesi ile serum neurogranin seviyesi arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı. rho: 0,615 , $p < 0,05$

Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında serum neurogranin değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ortalaması 198.6±51.7 ng/ml, çalışma grubu ortalaması 429.2±104.3 ng/ml idi ve çalışma grubunda serum neurogranin değeri anlamlı olarak daha yüksekti $p<0.05$.

Tablo 3: Çalışma ve kontrol gruplarının klinik verileri

	MSS enfeksiyonu(n:15)	**Kontrol**(n:14)	**p**
Yaş (Median(min-max)-IQR)	37(20-80)-28	29(18-49)-18	0.061^
Cinsiyet (Median(min-max)-IQR)	K 4(%26.7) E 11(%73.3)	K 8(%57.1) E 6(%42.9)	0.001^
Ateş (C^o)(Median(min-max)-IQR)	38.2(36-39)-1	36.35(36-37)-1	0.002^
Sistolik tansiyon (mm/Hg) (Median(min-max)-IQR)	127 (107-154)-23	115(98-124)-15	0.001^
Diastolik tansiyon(mm/Hg) (Median(min-max)-IQR)	95(60-100)-13	78(70-90)-11	0.000^
Nabız (/dk) (Median(min-max))	89.5(68-164)	70(76-129)	0.000^

^ Mann Whitney U test

Tablo 4: Çalışma ve kontrol gruplarının laboratuvar verileri

	MSS enfeksiyonu(n:15)	**Kontrol** (n:14)	**p**
CRP (mg/lt) (Mean ± std)	82.4±43.2	10.8±5.6	0.000^
WBC (n/lt) (Mean ± std)	13.7±6.0	8.9±3.9	0.000^
Na (mmol/lt) (Mean ± std)	138,6±1.7	135.7±1.4	0.987^
BOS glukoz (mg/dl) (Mean ± std)	43.9±9.8		
BOS lökosit(n/mm3)(Mean ± std)	2383.9±459.8		
BOS protein(mg/lt) (Mean ± std)	658,69±27.8		

^ İndipendent Sample T test

Tablo 5: Çalışma ve kontrol gruplarının neurogranin değerleri

	MSS enfeksiyonu(n:15)	**Kontrol**(n:14)	**p**
Serum neurogranin (ng/ml) (Mean ± std)	429.2±104.3	198.6±51.7	0.001^
BOS neurogranin (ng/ml) (Mean ± std)	432,4±123.5		

^ İndipendent Sample T test

11. TARTIŞMA

Çalışmamızda MSS enfeksiyonu bulunan hasta grubunda serum neurogranin değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik. Bizim bulduklarımızı literatürde destekleyen bazı çalışmalar bulunmaktadır. De Vos ve arkadaşları akut iskemik inme tanılı hastalarda BOS ve serum neurogranin seviyelerinde artış olduğunu BOS neurogranin seviyesinin özellikle iskemi alanı ile anlamlı ilişki içinde olduğunu göstermişlerdir (84). Yang ve arkadaşları akut travmatik beyin hasarında KBB harabiyetine bağlı olarak serum neurogranin seviyesini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve serum neurogranin seviyesinde normal populasyona göre anlamlı artış saptamışlardır (85). Thorsell ve ark MSS dejenerasyonu ile giden Alzheimerlı hastalarda neurogranin BOS seviyesinde artış olduğu ve bu bulgunun yeni çalışmalarla Alzheimer erken tanısında kullanılabileceğini belirtmişlerdir (86). Peacock ve arkadaşları hafif kafa travması ile başvuran fakat beyin hasarı tespit edilmiş hastalarda neurogranin serum seviyesinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir (87). Li ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, iskemik beyin dokusu oluşturulan ratlarda hücre iyileştirmesini arttırmak için verdikleri retinoik asidin neurogranin gen ekspresyonunu arttırdığını tespit etmişlerdir. Yani iyileşen beyin dokusuyla birlikte neurograninin de yükseldiği bu çalışmayla ıspatlanmıştır. (88). Neurogranin hücre içi bir protein olduğundan, iyileşen hücrelerde yükselmesi beklenen bir durumdur. Bizim hastalarımızda ise KBB deki bozulmaya bağlı serum ve BOS neurogranin seviyelerinin yükseldiğini düşünmekteyiz.

KBB oluşturan en önemli yapılardan biri hücreler arası tightjunction adı verilen yapıların, enfeksiyona bağlı oluşan enflamasyonun kimyasal mediatörleri; TNFa, IL.1b, histamin, serotonin, bradikinin, trombin ve serbest oksijen radikalleri ile açıldığı ve KBB'nin bozulduğu bilinmektedir. Bu yapının bozulmasına bağlı serum neurogranin seviyelerinde artış olduğunu düşünüyoruz. İntrakranial kanama, iskemi ve reperfüzyon, radyasyon, akut hipertansiyon, ensefalomiyelitler, beyin tümörleri, hiperkapni, hipoksi ve konvulsiyonlar KBB'de permeabilite artışına neden olurlar (89). Enflamasyon mediyatörleri dışında leptomeningeal yapıya herhangi bir yolla ulaşabilen bakterilerin çoğalması ve gram negatif bakterilerden lipopolisakkarit, Gram pozitif bakterilerden peptidoglikan ve teikoik asidin ortaya çıkması ile damar endotel yapısı etkilenir ve KBB bozulur (90). KBB bozulması ile MSS de yer alan mediyatörlerin sistemik dolaşıma geçmesi kaçınılmazdır. Bu nedenle

özellikle KKB de oluşan bozulma ile serumda MSS kaynaklı proteinlerin saptanmasına yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Neurogranin gibi kalmodulin kalsiyum kompleksi ile ilişkili bir nöron proteini olan S100β nin MSS hasarı ile ilgili durumlarda serum seviyeleri ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır. Gazzolo ve arkadaşları preterm infantlarda idrar S100β proteininin hemoraji ile doğru orantılı arttığını göstermişlerdir (91). Anderson ve ark S100β protein serum değerlerinin kafa travmasına maruz kalan hastalarda anlamlı olarak artığı göstermişlerdir (92). S100β protein serum seviyesindeki artışın MSS enfeksiyonu ile ilişkisi gösterilmiştir. Unden ve arkadaşları serebral enfeksiyonlarda S100β seviyesinde anlamlı artış tespit etmiştir (93). Piazza ve ark sepsis ilişkili ensefalopatilerde BOS S100β seviyesinde anlamlı seviyede artış olduğunu belirtmişlerdir (94).

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları antimikrobiyal ajanlara ve hızlı tanı tekniklerindeki gelişmelere rağmen halen kalıcı sekel ve mortalitesi yüksek hastalık gruplarından biri olmaya devam etmektedir. Menenjitli bir hastada temel amaç, en kısa sürede tanı konulup etkin tedaviye başlanmasıdır. Hastalardan BOS kültür örneği alındıktan hemen sonra uygun ampirik antimikrobiyal tedaviye başlanılmalı, daha sonra klinik ve laboratuvar bulguları irdelenerek uygun tedaviye geçilmelidir.

Hastaların yaş ortalamasını 37 olarak gözlemledik (min-max(20-80)) Sünbül ve arkadaşları menenjitli hastalarda yaptıkları çalışmada ortalama yaşın 37.5 olduğunu göstermişlerd (95) ir . Yamazhan ve arkadaşları MSS enfeksiyonu vakalarının yaş ortalamasını 38.2 olarak belirtmişlerdir (96). Köse ve arkadaşları MSS enfeksiyon olgusunu inceledikleri çalışmalarında yaş artalamasını 45 olarak göstermişlerdir (97). Brouwer ve arkadaşları erşkinlerde MSS enfeksiyonlarının yaş ortalamasının 42 olduğunu belirtmişlerdir (98).

MSS enfeksiyonu olan hastaların cinsiyet açısından incelediğimizde 11(%73.3) erkekti. Köse ve ark 5 yıllık menenjit vakalarını incelediklerinde erkek hasta oranının %75 olduğunu belirtmişlerdir (99). Pişkin ve arkadaşları 254 merkezi sinir sitemi enfeksiyon olgusunu değerlendirkleri çalışmalarında erkek cinsiyet oranını %55 oranında bulmuşlardır (100). Van de Beek ve ark yapmış oldukları çalışmada 696 menenjit vakasının incelendiği prospektif çalışmada erkek hastalarının oranının % 50 olduğunu belirtmişlerdir (101). Hui ve arkadaşları 10 yıllık menenjit vakalarını inceledikleri çalışmalarında erkek hasta oranını % 55

olarak göstermişlerdir (102). Çalışmamızda MSS enfeksiyonlarında literatürle uyumlu olarak erkek cinsiyette daha yüksek oranda olduğunu gösterdik.

Bakteriyel menenjitilerin en sık görülen üç semptom veya bulgusu ateş, ense sertliği ve mental durum değişikliğidir. Ne yazık ki hastaların büyük kısmında bu üç klinik durum bir arada bulunmaz. Birçok enfeksiyon hastalığında da bulunan başağrısı, ateş, bulantı, kusma, üşüme, titreme şikayetleri %85 oranında bulunur (103). Bu şikayetlerin başlangıcı hekime başvurmadan 12-24 saat öncesinde başlar. Ateş değişikliği hemen her zaman vardır. Birçok hastanın ateşi 38ºC üzerinde iken bazen hipotermi de bulgular arasında olabilir (104) . Çalışmamızda MSS enfeksiyonu olan hastalarımızın ortalama ateş değeri 38.2 idi ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Domingo ve arkadaşları MSS enfeksiyonlarında vücut sıcaklığının ortalama 38.4 olduğunu belirtmişlerdir (105) .

Çalışmamızda, laboratuar bulguları açısından incelediğimizde, bakteriyel menenjit vakası olarak kabul edilen 7 hastamızda lökositoz oranı 71,4%, viral menenjiti olan 3 hastamızda lökositoz oranı %33.3, MSS apsesi bulunan 2 hastamızda %50 oranında, Ensefalit tanısı konulan 3 hastamızda ise %33.3 oranında lökositoz mevcuttu. Bakteriyel menenjitlerde viral menenjitlere göre daha yüksek oranda lökositoz saptandığı bilinmektedir (106). MSS viral enfeksiyonları aseptik menenjit veya ensefalit tablosu ile seyredebilir ve çoğu zaman klinik ayrım mümkün olmamaktadır (107). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak viral menenjit ve ensefalit vakalarında Bakteriyel menenjit vakalarına göre daha az oranda lökositoz saptadık. Türkiyede Sünbül ve ark'nın yaptığı çalışmada akut bakteriyel menenjitlerin %76.7'sinde, viral menenjitlerin %47.5'inde lökositoz saptamışlardır (95). CRP yüksekliğinin viral ve bakteriyal menenjit vakalarının ayrımında faydalı olabileceği ve CRP değerlerinde yüksek seviyelerin bakteriyal menenjit lehine değerlendirilebileceği bilinmektedir (108). Çalışmamızda MSS enfeksiyonu olan çalışma grubunda kontrol grubuna göre CRP seviyesinde anlamlı yükseklik saptadık. Fakat viral menenjit vaka sayımızın az olması nedeni ile istatiksel bir değerlendirme yapamadık.

MSS enfeksiyonlarının ve özellikle menenjit vakalarının klinik semtomları her vakada bulunmamaktadır (98). Ateş % 77-85, baş ağrısı % 79-94, ense sertliği %83-94, mental durum değişikliği % 83 oranında saptanmaktadır. 2004 yılında yapılan 696 akut bakteriyel menenjitin incelendiği bir çalışmada klasik menenjit tanı kriterlerinin tümünün hastaların sadece % 44'ünde saptandığı belirtilmiştir (101). MSS enfeksiyon şüphesi ile yapılan BOS örneklemesinde mikrobiyolojik analiz dışında, BOS glukoz, protein değerleri de

araştırılmaktadır. BOS glukoz değeri sağlıklı erişkinlerde ortalama 40-70 mg/dl, protein değeri ise ortalama 15-45 mg/lt olarak değerlendirilmektedir (103). Çalışmamızda BOS glukoz değerini 43±9.8 mg/ dl olarak saptadık. BOS analizi ile BOS proteini MSS enfeksiyon vakalarında artmış olarak izlenirken; glukoz değerleri bakteriyel kanaklı enfeksiyonu olan vakalarda düşük, viral kaynaklı menenjitlerde normal değerlerde bulunmaktadır (98). Çalışmamızda bakteriyel kaynaklı MSS enfeksiyonu olan vakaların %85 inde glukoz değeri normal sınırların altında iken, viral kaynaklı vakalarda normal sınırlarda idi. Çalışmamızda bakteriyel kaynaklı menenjit hastalarının ortalama BOS protein değerleri 658,69±27.8 idi ve sağlıklı topluma göre anlamlı olarak yüksekti.

MSS enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda yapılması mutlak olan lomber ponksiyonun kesin kontraendikasyonu olmamakla birlikte, rölatif kontraendikasyonlar arasında ağır trombositopeni, serebral herniasyon şüphesi olması, intrakranial basıncın artma şüphesinin bulunması, şüpheli spinal-epidural apse, serebral kitle varlığı, nörolojik taraf tutan bulguların varlığı, bradikardi, hipertansiyon ve göz dibi bulguları koagülasyon bozukluğu, LP yapılacak bölgede deride inflamasyon bulunması sıralanabilir (109). Hem MSS enfeksiyonu şüphesi olan hastaların bir kısmında klasik tanı bulgularının olmaması hemde MSS enfeksiyonlarının neden olduğu kafa içi basınç artışı, kitle etkisi olan apse formasyonu, epidural apse gibi durumlarda klasik tanı yöntemi olan lomber ponksiyonun yapılamaması nedeni ile MSS enfeksiyonlarının tanısının gecikmesinin yaratacağı yüksek mortalite oranı ve ağır morbiditelerin varlığı düşünüldüğünde tanı oranını arttıracak yeni yöntemlerin gerekliliği kaçınılmazdır. Laboratuvar tetkiklerinden beyaz küre artışı veya CRP yüksekliğinin her MSS enfeksiyon vakasında olmaması nedeni ile enfeksiyon varlığını doğrulayacak diğer tetkikler ile igili çalışmalar yapılmıştır (108).

Prokalsitoninin hem serum hemde BOS'da artışının bakteriyel menenjitin viral menenjitten ayrımının yapılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (110 ,111). Fakat prokalsitonin MSS enfeksiyon vakalarına spesifik bir protein değildir.

Neurogranin seviyesinin travma veya dejeneratif beyin hasarına bağlı olarak serum değerlerinin arttığının gösterilmesine rağmen KBB de bozulmaya yol açan MSS enfeksiyonları ile ilişkisini araştıran henüz bir çalışma yoktur. Çalışmamızda MSS enfeksiyonlarında neurogranin seviyesinin sağlıklı kontrol grubuna göre arttığını gösterdik. Bu çalışma MSS enfeksiyonlarında neurogranin ile ilgili yapılmış ilk prospektif çalışmadır. Çalışmamızda KBB bozulması ve bu nedenle muhtemel serum neurogranin seviyesinde artış

ile seyredebilen, kafa travması, Alzheimer, spontan beyin kanaması gibi klinik durumları dışladık. Hastalarımızın kan neurogranin seviyeleri ile BOS neurogranin seviyeleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark yoktur. Bunun temel sebebinin KBB bozulduğu durumlarda, kan neurogranin seviyesinde artış saptandığında BOS neurogranin seviyesinde de artış olduğunu öngörmekteyiz.

Daha yüksek hasta sayısı ile yapılacak prospektif çalışmalar ile önemli mortalite ve morbidite nedeni olan MSS enfeksiyonlarının tanılarının konulmasında artış sağlanacağını düşünmekteyiz.

11.1. LİMİTASYONLAR:

Çalışmamızın limitasyonlarından biri hasta sayısının az olmasıdır. Bu durumun nedeni çalışmamızın süresinin kısa olmasıdır. Daha fazla hasta ile yapılacak ileri çalışmaların görüşümüzü destekleyeceği düşüncesindeyiz. Çalışmamız öncül bir çalışma olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızın başka bir limitasyonu ise hastalarımızın BOS neurogranin değerlerini ölçmüş olsak da kontrol grubunda ölçememizdir. Tamamen sağlıklı kişilerde LP yapmanın etik olmayacağını düşündüğümüzden fikrimizi desteklemek için hayvan deneyleri yapılabileceği kanaatindeyiz.

12. SONUÇ

Çalışmamızda MSS enfeksiyonlarında neurogranin seviyesinin KBB'nin bozulmasına bağlı olarak dolaşımda artıp artmadığını inceledik. Neurogranin postsinaptik sinyal iletiminde görev alan ve neokorteks, amygdala, caudat çekirdeği, putamen ve hipokampüste ekspresse olan postsinaptik bir proteindir (112). KBB'nin bozulduğu, nörotransmitter ve nöral proteinlerin sistemik dolaşıma geçtiğinin bilindiği patolojilerde neurograninin serum seviyesinde kontrol gruplarına göre artıp artmadığı hem hayvan deney modellerinde hem de insanlarda klinik çalışmalar ile araştırılmıştır ancak bu alanda literatürde yeterli veri bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızın bulgularına göre merkezi sinir sistemi enfeksiyonu olan hastalarda serum neurogranin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. Özellikle BT, MR veya LP gibi uygulamaların yapılamayacağı hastalarda kan neurogranin düzeylerini ölçmek, merkezi sinir sistemi enfeksiyonunu öngörmede faydalı olabilir. Yapılacak yeni çalışmalar bu konuda bize yeni ufuklar açacaktır.

13. KAYNAKÇA

1. *Leigh, A. D. (1946). Nervous Infections during Epidemic of Influenza B. British medical journal, 2(4485), 936.*

2. *Gerendasy, D. D., & Sutcliffe, J. G. (1997). RC3/neurogranin, a postsynaptic calpacitin for setting the response threshold to calcium influxes. Molecular neurobiology, 15(2), 131-163.*

3. *Li, L., Li, Y., Ji, X., Zhang, B., Wei, H., & Luo, Y. (2008). The effects of retinoic acid on the expression of neurogranin after experimental cerebral ischemia. Brain research, 1226, 234-240.*

4. *Whitley, R. J., & Gnann, J. W. (2002). Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. The Lancet, 359(9305), 507-513.*

5. *Chaudhuri, A., & Kennedy, P. G. E. (2002). Diagnosis and treatment of viral encephalitis. Postgraduate medical journal, 78(924), 575-583.*

6. *Kanra, G., Ceyhan, M., & Kara, A. (2003). Menenjit I: etiyopatogenez. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 46(1), 57-66.*

7. *DEMİROĞLU, Y. Z., Turunç, T., ALIŞKAN, H., ÇOLAKOĞLU, Ş., ERDOĞAN, A. F., & Arslan, H. (2010). Toplum kökenli menenjit/meningoensefalitler: beş yılın retrospektif değerlendirilmesi. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 30(1), 218-226.*

8. *Kanra, G., Ceyhan, M., & Kara, A. (2003). Menenjit II: Klinik bulgular ve tanı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 46(2), 128-38.*

9. *Idiaquez, J., Benarroch, E., & Nogues, M. (2018). Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System (ANS). In Evaluation and Management of Autonomic Disorders (pp. 3-18). Springer, Cham.*

10. *Barrett, K. E., Barman, S. M., Boitano, S., & Brooks, H. (2009). Ganong's review of medical physiology. 23. NY: McGraw-Hill Medical.*

11. *Mayhall, C. G. (2012). Hospital epidemiology and infection control. Lippincott Williams & Wilkins.*

12. *Thwaites, G., Chau, T. T. H., Mai, N. T. H., Drobniewski, F., McAdam, K., & Farrar, J. (2000). Tuberculous meningitis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 68(3), 289-299.*

13. *Lee, B. E., & Davies, H. D. (2007). Aseptic meningitis. Current opinion in infectious diseases, 20(3), 272-277.*

14. *Rafailidis, P. I., Kapaskelis, A., & Falagas, M. E. (2007). Cytomegalovirus meningitis in an immunocompetent patient. Medical Science Monitor, 13(9), CS107-CS109.*

15. ***Parte, A. (2012). Bergey's manual of systematic bacteriology: Volume 5: The actinobacteria. Springer Science & Business Media.***

16. ***Wood, W. A., & Krieg, N. R. (1989). Methods for general and molecular bacteriology (p. 634). ASM Press, Washington DC.***

17. ***Koedel, U., Scheld, W. M., & Pfister, H. W. (2002). Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. The Lancet infectious diseases, 2(12), 721-736.***

18. ***Van de Beek, D., de Gans, J., Tunkel, A. R., & Wijdicks, E. F. (2006). Community-acquired bacterial meningitis in adults. New England Journal of Medicine, 354(1), 44-53.***

19. ***Knebusch, M., Strassburg, H. M., & Reiners, K. (1998). Acute transverse myelitis in childhood: nine cases and review of the literature. Developmental Medicine & Child Neurology, 40(9), 631-639.***

20. ***Saini, M., Prasad, K., Ling, L. M., & Tan, K. (2014). Transverse myelitis due to Staphylococcus aureus may occur without contiguous spread. Spinal cord, 52(S2), S1.***

21. ***Kumar, R. (2005). Aseptic meningitis: diagnosis and management. The Indian Journal of Pediatrics, 72(1), 57-63.***

22. ***Brouwer, M. C., Tunkel, A. R., & van de Beek, D. (2010). Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. Clinical microbiology reviews, 23(3), 467-492.***

23. ***Tunkel, A. R., Hartman, B. J., Kaplan, S. L., Kaufman, B. A., Roos, K. L., Scheld, W. M., & Whitley, R. J. (2004). Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clinical infectious diseases, 39(9), 1267-1284.***

24. ***Marx, J., Walls, R., & Hockberger, R. (2013). Rosen's Emergency Medicine-Concepts and Clinical Practice E-Book. Elsevier Health Sciences.***

25. ***Chávez-Bueno, S., & McCracken, G. H. (2005). Bacterial meningitis in children. Pediatric Clinics, 52(3), 795-810.***

26. ***Ramers, C., Billman, G., Hartin, M., Ho, S., & Sawyer, M. H. (2000). Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management. Jama, 283(20), 2680-2685.***

27. ***Tunkel, A. R., & Scheld, W. M. (2001). Bacterial meningitis (pp. 179-190). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.***

28. ***Miner, J. R., Heegaard, W., Mapes, A., & Biros, M. (2001). Presentation, time to antibiotics, and mortality of patients with bacterial meningitis at an urban county medical center. The Journal of emergency medicine, 21(4), 387-392.***

29. ***Linder, A., Åkesson, P., Brink, M., Studahl, M., Björck, L., & Christensson, B. (2011). Heparin-binding protein: a diagnostic marker of acute bacterial meningitis. Critical care medicine, 39(4), 812-817.***

30. ***Katzung, B. G. (2017). Basic and clinical pharmacology. McGraw-Hill Education.***

31. ***van de Beek, D., Cabellos, C., Dzupova, O., Esposito, S., Klein, M., Kloek, A. T., ... & Pfister, H. W. (2016). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clinical microbiology and infection, 22, S37-S62.***

32. ***Beardsley, J., Wolbers, M., & Day, J. (2016). The authors reply: Dexamethasone in Cryptococcal Meningitis. New England Journal of Medicine, 375(2).***

33. ***Wilkinson, R. J., Rohlwink, U., Misra, U. K., Van Crevel, R., Mai, N. T. H., Dooley, K. E., ... & Thwaites, G. E. (2017). Tuberculous meningitis. Nature Reviews Neurology, 13(10), 581.***

34. ***Harvala, H., & Simmonds, P. (2016). Viral meningitis: epidemiology and diagnosis. Lancet Infectious diseases, 16(11).***

35. ***Graus, F., Titulaer, M. J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C. G., Cellucci, T., ... & Glaser, C. A. (2016). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. The Lancet Neurology, 15(4), 391-404.***

36. ***Dalmau, J., & Graus, F. (2018). Antibody-mediated encephalitis. New England Journal of Medicine, 378(9), 840-851.***

37. ***Dubey, D., Pittock, S. J., Kelly, C. R., McKeon, A., Lopez-Chiriboga, A. S., Lennon, V. A., ... & Aksamit, A. J. (2018). Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. Annals of neurology, 83(1), 166-177.***

38. ***Benson, C. A., Brooks, J. T., Holmes, K. K., Kaplan, J. E., Masur, H., & Pau, A. (2009). Guidelines for prevention and treatment opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents; recommendations from CDC, the National Institutes of Health, .***

39. ***Kimberlin, D. W. (2007). Management of HSV encephalitis in adults and neonates: diagnosis, prognosis and treatment. Herpes: the journal of the IHMF, 14(1), 11-16.***

40. ***Whitley, R. J., & Gnann, J. W. (2002). Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. The Lancet, 359(9305), 507-513.***

41. ***Bitnun, A., Ford-Jones, E. L., Petric, M., MacGregor, D., Heurter, H., Nelson, S., ... & Richardson, S. (2001). Acute childhood encephalitis and Mycoplasma pneumoniae. Clinical infectious diseases, 32(12), 1674-1684.***

42. ***Boucher, A., Herrmann, J. L., Morand, P., Buzelé, R., Crabol, Y., Stahl, J. P., & Mailles, A. (2017). Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. Medecine et maladies infectieuses, 47(3), 221-235.***

43. ***Schutte, C. M., Van der Meyden, C. H., Kakaza, M., Lockhat, Z., & Van der Walt, E. (2019). Life-threatening Listeria meningitis: Need for revision of South African acute bacterial meningitis treatment guidelines. SAMJ: South African Medical Journal, 109(5.***

44. ***de Figueiredo, P., Ficht, T. A., Rice-Ficht, A., Rossetti, C. A., & Adams, L. G. (2015). Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of Brucella–Host Interactions. The American journal of pathology, 185(6), 1505-1517.***

45. ***Roushan, M. R. H., & Ebrahimpour, S. (2015). Human brucellosis: An overview. Caspian journal of internal medicine, 6(1), 46.***

46. ***Doganay, M., & Aygen, B. (2003). Human brucellosis: an overview. International journal of infectious diseases, 7(3), 173-182.***

47. ***Carpenter, J., Stapleton, S., & Holliman, R. (2007). Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. European journal of clinical microbiology & infectious diseases, 26(1), 1-11.***

48. ***Brouwer, M. C., Tunkel, A. R., McKhann, G. M., & van de Beek, D. (2014). Brain abscess. New England Journal of Medicine, 371(5), 447-456.***

49. ***Muzumdar, D., Jhawar, S., & Goel, A. (2011). Brain abscess: an overview. International journal of surgery, 9(2), 136-144.***

50. ***Somand, D., & Meurer, W. (2009). Central nervous system infections. Emergency medicine clinics of North America, 27(1), 89-100.***

51. ***Helweg-Larsen, J., Astradsson, A., Richhall, H., Erdal, J., Laursen, A., & Brennum, J. (2012). Pyogenic brain abscess, a 15 year survey. BMC infectious diseases, 12(1), 332.***

52. ***Represa, A., Deloulme, J. C., Sensenbrenner, M., Ben-Ari, Y., & Baudier, J. (1990). Neurogranin: immunocytochemical localization of a brain-specific protein kinase C substrate. Journal of Neuroscience, 10(12), 3782-3792.***

53. ***Arlotti, M., Grossi, P., Pea, F., Tomei, G., Vullo, V., De Rosa, F. G., ... & Moroni, M. (2010). Consensus document on controversial issues for the treatment of infections of the central nervous system: bacterial brain abscesses. International Journal of .***

54. ***Gerendasy, D. D., & Sutcliffe, J. G. (1997). RC3/neurogranin, a postsynaptic calpacitin for setting the response threshold to calcium influxes. Molecular neurobiology, 15(2), 131-163.***

55. ***Beardsley, J., Wolbers, M., & Day, J. (2016). The authors reply: Dexamethasone in Cryptococcal Meningitis. New England Journal of Medicine, 375(2).***

56. ***Doganay, M., & Aygen, B. (2003). Human brucellosis: an overview. International journal of infectious diseases, 7(3), 173-182.***

57. ***Miranda, H. A., Castellar-Leones, S. M., Elzain, M. A., & Moscote-Salazar, L. R. (2013). Brain abscess: current management. Journal of neurosciences in rural practice, 4(Suppl 1), S67.***

58. ***Brook, I. (2017). Microbiology and treatment of brain abscess. Journal of clinical neuroscience, 38, 8-12.***

59. ***Kvartsberg, H., Duits, F. H., Ingelsson, M., Andreasen, N., Öhrfelt, A., Andersson, K., ... & Andreasson, U. (2015). Cerebrospinal fluid levels of the synaptic protein neurogranin correlates with cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease.*** **basım yeri bilinmiyor : Alzheimer's & Dementia, 11(10), 1180-1190.**

60. ***Watson, J. B., Battenberg, E. F., Wong, K. K., Bloom, F. E., & Sutcliffe, J. G. (1990). Subtractive cDNA cloning of RC3, a rodent cortex‐enriched mRNA encoding a novel 78 residue protein. Journal of neuroscience research, 26(4), 397-408.***

61. ***Danielson, P. E., Watson, J. B., Gerendasy, D. D., Erlander, M. G., Lovenberg, T. W., de Lecea, L., ... & Frankel, W. N. (1994). Chromosomal mapping of mouse genes expressed selectively within the central nervous system. Genomics, 19(3), 454-461.***

62. ***Alvarez-Bolado, G., Rodríguez-Sánchez, P., Tejero-Díez, P., Fairen, A., & Díez-Guerra, F. J. (1996). Neurogranin in the development of the rat telencephalon. Neuroscience, 73(2), 565-580.***

63. ***Represa, A., Deloulme, J. C., Sensenbrenner, M., Ben-Ari, Y., & Baudier, J. (1990). Neurogranin: immunocytochemical localization of a brain-specific protein kinase C substrate. Journal of Neuroscience, 10(12), 3782-3792.***

64. ***Hashimoto, E., Mizuta, K., Sakanoue, Y., & Yamamura, H. (1988). Ionic strength-dependent proteolytic activation of protein kinase C by trypsin-like protease. The Journal of Biochemistry, 104(6), 934-938.***

65. ***Sposi, N. M., Bottero, L., Cossu, G., Russo, G., Testa, U., & Peschle, C. (1989). Expression of protein kinase C genes during ontogenic development of the central nervous system. Molecular and cellular biology, 9(5), 2284-2288.***

66. ***Kakiuchi, S. H. I. R. O., Yamazaki, R. E. I. K. O., Teshima, Y. O. S. H. I. K. O., Uenishi, K., & Miyamoto, E. (1975). Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterase activities from rat tissues and occurrence of a calcium-plus-magnesium-ion-dependent*** **. basım yeri bilinmiyor : phosphodiesterase and its protein activator. Biochemical Journal, 146(1), 109-120.**

67. ***Wang, J. H., Teo, T. S., Ho, H. C., & Stevens, F. C. (1975). Bovine heart protein activator of cyclic nucleotide phosphodiesterase. Advances in cyclic nucleotide research, 5, 179.***

68. ***Prichard, L., Deloulme, J. C., & Storm, D. R. (1999). Interactions between neurogranin and calmodulin in vivo. Journal of Biological Chemistry, 274(12), 7689-7694.***

69. ***Peterson, B. Z., DeMaria, C. D., & Yue, D. T. (1999). Calmodulin is the Ca2+ sensor for Ca2+-dependent inactivation of L-type calcium channels. Neuron, 22(3), 549-558.***

70. ***Kim, J., Ghosh, S., Liu, H., Tateyama, M., Kass, R. S., & Pitt, G. S. (2004). Calmodulin mediates Ca2+ sensitivity of sodium channels. Journal of Biological Chemistry, 279(43), 45004-45012.***

71. ***Putkey, J. A., Kleerekoper, Q., Gaertner, T. R., & Waxham, M. N. (2003). A new role for IQ motif proteins in regulating calmodulin function. Journal of Biological Chemistry, 278(50), 49667-49670.***

72. ***Zhang, M., Li, M., Wang, J. H., & Vogel, H. J. (1994). The effect of Met--> Leu mutations on calmodulin's ability to activate cyclic nucleotide phosphodiesterase. Journal of Biological Chemistry, 269(22), 15546-15552.***

73. ***Mulkey, R. M., Endo, S., Shenolikar, S., & Malenka, R. C. (1994). Involvement of a calcineurin/inhibitor-1 phosphatase cascade in hippocampal long-term depression. Nature, 369(6480), 486.***

74. ***Hinrichsen, R. D., & Blackshear, P. J. (1993). Regulation of peptide-calmodulin complexes by protein kinase C in vivo. Proceedings of the National Academy of Sciences, 90(4), 1585-1589.***

75. ***Rasmussen, C. D., & Means, A. R. (1989). Calmodulin is required for cell-cycle progression during G1 and mitosis. The EMBO Journal, 8(1), 73-82.***

76. ***Youn, H. D., Sun, L., Prywes, R., & Liu, J. O. (1999). Apoptosis of T cells mediated by Ca2+-induced release of the transcription factor MEF2. Science, 286(5440), 790-793.***

77. ***Bliss, T. V., & Lømo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. The Journal of physiology, 232(2), 331-356.***

78. ***Malenka, R. C., Kauer, J. A., Perkel, D. J., Mauk, M. D., Kelly, P. T., Nicoll, R. A., & Waxham, M. N. (1989). An essential role for postsynaptic calmodulin and protein kinase activity in long-term potentiation. Nature, 340(6234), 554.***

79. ***Malinow, R., Schulman, H., & Tsien, R. W. (1989). Inhibition of postsynaptic PKC or CaMKII blocks induction but not expression of LTP. Science, 245(4920), 862-866.***

80. ***Ruano, D., Aulchenko, Y. S., Macedo, A., Soares, M. J., Valente, J., Azevedo, M. H., ... & Goodman, A. B. (2008). Association of the gene encoding neurogranin with schizophrenia in males. Journal of psychiatric research, 42(2), 125-133.***

81. ***Broadbelt, K., Ramprasaud, A., & Jones, L. B. (2006). Evidence of altered neurogranin immunoreactivity in areas 9 and 32 of schizophrenic prefrontal cortex. Schizophrenia research, 87(1-3), 6-14.***

82. ***Mons, N., Enderlin, V., Jaffard, R., & Higueret, P. (2001). Selective age-related changes in the PKC-sensitive, calmodulin-binding protein, neurogranin, in the mouse brain. Journal of neurochemistry, 79(4), 859-867.***

83. ***Kvartsberg, H., Duits, F. H., Ingelsson, M., Andreasen, N., Öhrfelt, A., Andersson, K., ... & Andreasson, U. (2015). Cerebrospinal fluid levels of the synaptic protein neurogranin correlates with cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease.*** **basım yeri bilinmiyor : Alzheimer's & Dementia, 11(10), 1180-1190.**

84. ***De Vos, A., Bjerke, M., Brouns, R., De Roeck, N., Jacobs, D., Van den Abbeele, L., ... & Vanmechelen, E. (2017). Neurogranin and tau in cerebrospinal fluid and plasma of patients with acute ischemic stroke. BMC neurology, 17(1), 170.***

85. ***Yang, J., Korley, F. K., Dai, M., & Everett, A. D. (2015). Serum neurogranin measurement as a biomarker of acute traumatic brain injury. Clinical biochemistry, 48(13-14), 843.***

86. ***Thorsell, A., Bjerke, M., Gobom, J., Brunhage, E., Vanmechelen, E., Andreasen, N., ... & Blennow, K. (2010). Neurogranin in cerebrospinal fluid as a marker of synaptic degeneration in Alzheimer's disease. Brain research, 1362, 13-22.***

87. ***Peacock IV, W. F., Van Meter, T. E., Mirshahi, N., Ferber, K., Gerwien, R., Rao, V., ... & Korley, F. K. (2017). Derivation of a three biomarker panel to improve diagnosis in patients with mild traumatic brain injury. Frontiers in neurology, 8, 641.***

88. ***Li, L., Li, Y., Ji, X., Zhang, B., Wei, H., & Luo, Y. (2008). The effects of retinoic acid on the expression of neurogranin after experimental cerebral ischemia. Brain research, 1226, 234-240.***

89. ***Abbott, N. J. (2002). Astrocyte–endothelial interactions and blood–brain barrier permeability. Journal of anatomy, 200(6), 629-638.***

90. ***Obermeier, B., Daneman, R., & Ransohoff, R. M. (2013). Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. Nature medicine, 19(12), 1584.***

91. ***Gazzolo, D., Bruschettini, M., Lituania, M., Serra, G., Bonacci, W., & Michetti, F. (2001). Increased urinary S100B protein as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants: correlation with the grade of hemorrhage. Clinical Chemist.***

92. ***Anderson, R. E., Hansson, L. O., Nilsson, O., Dijlai-Merzoug, R., & Settergren, G. (2001). High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. Neurosurgery, 48(6), 1255-1260.***

93. ***Undén, J., Christensson, B., Bellner, J., Alling, C., & Romner, B. (2004). Serum S100B levels in patients with cerebral and extracerebral infectious disease. Scandinavian journal of infectious diseases, 36(1), 10-13.***

94. ***Piazza, O., Cotena, S., De Robertis, E., Caranci, F., & Tufano, R. (2009). Sepsis associated encephalopathy studied by MRI and cerebral spinal fluid S100B measurement. Neurochemical research, 34(7), 1289-1292.***

95. ***Sünbül, M., Esen, Ş., Eroğlu, C., Barut, Ş., Pekbay, A., & Leblebicioğlu, H. M. (1999). 130 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi, 3, 303-8.***

96. ***Yamazhan, T., Arda, B., Taşbakan, M., Gökeğin, D., Ulusoy, S., & Serter, D. (2004). Akut pürülan menenjitli 94 olgunun analizi. Klimik Dergisi, 17(2), 95-98.***

97. ***Köse, Ş., Göl, B., Atalay, S., & Akkoçlu, G. (2013). Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Beş Yıllık Menenjit Olgularının Değerlendirilmesi. Klimik Journal/Klimik Dergisi, 26(1). %55 erkek .***

98. ***Brouwer, M. C., Tunkel, A. R., & van de Beek, D. (2010). Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. Clinical microbiology reviews, 23(3), 467-492.***

99. ***Köse, Ş., Göl, B., Atalay, S., & Akkoçlu, G. (2013). Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Beş Yıllık Menenjit Olgularının Değerlendirilmesi. Klimik Journal/Klimik Dergisi, 26(1). %55 erkek .***

100. ***Pişkin, N., Yalçın, A., Aydemir, H., Gürbüz, Y., Tütüncü, E., & Türkyılmaz, R. (2005). İkiyüzkırkdört erişkin santral sinir sistemi infeksiyonu olgusunun değerlendirilmesi. Flora, 10(4), 119-24.***

101. ***Van de Beek, D., De Gans, J., Spanjaard, L., Weisfelt, M., Reitsma, J. B., & Vermeulen, M. (2004). Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. New England Journal of Medicine, 351(18), 1849-1859.***

102. ***Hui, A. C. F., Ng, K. C., Tong, P. Y., Mok, V., Chow, K. M., Wu, A., & Wong, L. K. S. (2005). Bacterial meningitis in Hong Kong: 10-years' experience. Clinical neurology and neurosurgery, 107(5), 366-370.***

103. ***Scheld, M. W., Whitley, R. J., & Marra, C. M. (Eds.). (2014). Infections of the central nervous system. Lippincott Williams & Wilkins.***

104. ***Tunkel, A. R., Glaser, C. A., Bloch, K. C., Sejvar, J. J., Marra, C. M., Roos, K. L., ... & Whitley, R. J. (2008). The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases, 47.***

105. ***Domingo, P., Mancebo, L., Blanch, L., Net, A., & Nolla, J. (1988). Fever in adult patients with acute bacterial meningitis. Journal of Infectious Diseases, 158(2), 496-496.***

106. ***Stahl, J. P., Mailles, A., & De Broucker, T. (2012). Herpes simplex encephalitis and management of acyclovir in encephalitis patients in France. Epidemiology & Infection, 140(2), 372-381.***

107. ***Tunkel, A. R., Glaser, C. A., Bloch, K. C., Sejvar, J. J., Marra, C. M., Roos, K. L., ... & Whitley, R. J. (2008). The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases, 47.***

108. ***Barlam, T. F., Cosgrove, S. E., Abbo, L. M., MacDougall, C., Schuetz, A. N., Septimus, E. J., ... & Hamilton, C. W. (2016). Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Health.***

109. ***Engelborghs, S., Niemantsverdriet, E., Struyfs, H., Blennow, K., Brouns, R., Comabella, M., ... & Gnanapavan, S. (2017). Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disea.***

110. ***Henry, B. M., Roy, J., Ramakrishnan, P. K., Vikse, J., Tomaszewski, K. A., & Walocha, J. A. (2016). Procalcitonin as a serum biomarker for differentiation of bacterial meningitis from viral meningitis in children: evidence from a meta-analysis. Clinical p.***

111. ***Konstantinidis, T., Cassimos, D., Gioka, T., Tsigalou, C., Parasidis, T., Alexandropoulou, I., ... & Panopoulou, M. (2015). Can procalcitonin in cerebrospinal fluid be a diagnostic tool for meningitis?. Journal of clinical laboratory analysis, 29(3), 169-.***

112. ***Prichard, L., Deloulme, J. C., & Storm, D. R. (1999). Interactions between neurogranin and calmodulin in vivo. Journal of Biological Chemistry, 274(12), 7689-7694.***

14. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Işıl BEKTAŞ CANTÜRK

Doğum yeri ve tarihi: Üsküdar / 1986

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: drisilbektas@gmail.com / 0537 721 79 45

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

S. B. Ü. Okmeydanı E. A. H. Acil Tıp İhtisası (2015-)

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi (2004-2013)

Robert Koleji (1999-2004)

Reşat Nuri Güntekin İlköğretim Okulu (1996-1999)

Mustafa Noyan İlkokulu (1991-1996)

III- Mesleki Deneyimi

S. B. Ü. Okmeydanı E. A. H.(2015-)

Kars Devlet Hastanesi (2013 - 2014)

15. EKLER

EK 1: Etik kurul onayı belgesi

İSTANBUL OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ - İSTANBUL OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
28/05/2018 09:43 - 48670771 - 514.10 - E.10756
00069684958

T.C. Sağlık Bakanlığı

T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : 48670771-514.10
Konu : Etik kurul

Sayın Doç. Dr. Asım KALKAN
Acil Tıp Kliniği

Kliniğinizde yürütmeyi planladığınız 'Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarında Serum ve Beyin Omurilik Sıvısı Neurogranin Seviyesinin değerlendirilmesi ' isimli çalışmanız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 22/05/2018 tarihli toplantısında incelenmiş olup, alınan 904 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır.
Ziya SALTURK
Doç.Doktor

EKLER:
1 adet karar evrakı

GÜVENLİ ELEKTRONİK İMZALI ASLI İLE AYNIDIR
28 Mayıs 2018
Okmeydanı Eğ. ve Araş. Hast. Müdürlüğü AKSOY
Evrak Kayıt Birim Sorumlusu

Darulaceze cad. no:25 Şişli\İSTANBUL
Faks No:02123145588
e-Posta:keziban.tokgoz@saglik.gov.tr İnt.Adresi: etikkurul@okmeydani.gov.tr

Bilgi için:Keziban TOKGÖZ
Unvan:HEMŞİRE
Telefon No:02123145588

Evrakın elektronik imzalı suretine http://e-belge.saglik.gov.tr adresinden 98c144db-12a6-42e4-956c-b6a87992966d kodu ile erişebilirsiniz.
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarında Serum ve Beyin Omurilik Sıvısı Neurogranin Seviyesinin Değerlendirilmesi
	904

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Darülaceze Cad. No:25 Şişli/İSTANBUL
	TELEFON	0(212)314 55 88
	FAKS	
	E-POSTA	etikkurul@okmeydani.gov.tr

	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	**Doç. Dr. Asım KALKAN**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ ADI SOYADI ÜNVANI				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒ Prospektif		
		Diğer ise belirtiniz:			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Ziya SALTÜRK İmza:

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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarında Serum ve Beyin Omurilik Sıvısı Neurogranin Seviyesinin Değerlendirilmesi
	904

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	15.05.2018	01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	15.05.2018	01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	15.05.2018	01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	**Belge Adı**		**Açıklama**	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	Çalışmada rutin dışında bakılacak testler araştırmacı tarafından karşılanacaktır.	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☒ 15.05.2018		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 904**	**Tarih: 22.05.2018**		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Ziya SALTÜRK İmza:

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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarında Serum ve Beyin Omurilik Sıvısı Neurogranin Seviyesinin Değerlendirilmesi
	904

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Doç. Dr. Ziya SALTÜRK**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Ziya SALTÜRK	KBB HASTALIKLARI	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E☑	K☐	E☐	H☑	E☑	H☐	
Uzm. Dr. Emine TÜRKKAN	ÇOCUK HEMATOLOJİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E☐	K☐	E☐	H☐	E☐	H☑	
Doç. Dr. Ö. Emek KOCATÜRK	DERMATOLOJİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E☐	K☑	E☐	H☑	E☑	H☐	
Doç. Dr. Ayşin ERSOY	ANESTEZİ VE REANİMASYON	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Uzm. Dr. Nermin GÜREL	FARMAKOLOJİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Uzm. Dr. Müge ÖNER TAMAM	DEONTOLOG	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Av. İnci EKİN	AVUKAT	İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	E☐	K☑	E☐	H☑	E☑	H☐	
Uzm. Dr. Berrin HÜNER	FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON	S.B.Ü.OKMEYDANI E. A.H	E☐	K☑	E☐	H☑	E☑	H☐	
Uzm. Dr. Bilgivar KAYA	İÇ HASTALIKLARI	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H (EMEKLİ)	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Uzm. Dr. Haluk ÇABUK	ORTOPEDİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E☑	K☐	E☐	H☑	E☑	H☐	
Uzm. Dr. Cem ASLAN	HALK SAĞLIĞI UZMANI	ÇATALCA TOPLUM SAĞLIĞI MERKEZİ	E☑	K☐	E☐	H☑	E☑	H☐	
Prof. Dr. Sadrettin PENÇE	FİZYOLOG	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ	E☑	K☐	E☐	H☑	E☑	H☐	
Dursun ÜNAL	SİVİL VATANDAŞ		E☑	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Ziya SALTÜRK İmza:

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