



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KLİNİK OLARAK MENENJİT/ENSEFALİT ÖN TANISI ALMIŞ
OLAN ÇOCUKLARIN ALINMIŞ OLAN BOS ÖRNEKLERİNDE
MENENJİT/ENSEFALİT PCR PANELİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşenur Doğan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KLİNİK OLARAK MENENJİT/ENSEFALİT ÖN TANISI ALMIŞ
OLAN ÇOCUKLARIN ALINMIŞ OLAN BOS ÖRNEKLERİNDE
MENENJİT/ENSEFALİT PCR PANELİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşenur Doğan

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Canan Caymaz
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi aldığım Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları biriminde görev yapmakta olan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Kliniğimizi daha iyi bir noktaya taşımak için görüşlerimizi dikkate alan, hoşgörüsü ve vizyonu ile bizlere örnek olan eğitim ve idari sorumlu hocamız sayın Prof. Dr. Esra ŞEVKETOĞLU'na

Eğitim döneminde verdiği tüm emekler, tez yazma döneminde desteği için tez danışmanım sayın Doç. Dr. Canan CAYMAZ'a

Kliniğimizin kuruluşunda büyük emekleri olan sayın hocalarım; Prof. Dr. Merih ÇETİNKAYA ve Prof. Dr. Hasan ÖNAL'a

Eğitim sürecimizde hep yanımızda olan ve bizlere yol gösteren sayın Uzm. Dr. Müge PAYASLI'ya

Yolu beraber yürüdüğüm tüm asistan arkadaşlarıma,
Haklarımı ödeyemeyeceğim, her koşulda desteklerini esirgemeyen, bana vicdanlı bir insan olmayı öğreten sevgili anne ve babama,

Tüm sevgi ve şefkatleri için canım kardeşlerime

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Ayşenur Doğan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM.....	3
2.1.1. Bakteriyel Menenjit.....	3
2.1.2 Aseptik Menenjit.....	4
2.1.3. Ensefalit.....	5
2.2. ANATOMİ.....	6
2.3. PATOGENEZ	6
2.4. EPİDEMİYOLOJİ	8
2.5. ETYOLOJİ.....	8
2.6. SEMPTOM VE BULGULAR	11
2.7. TANI	12
2.7.1. Laboratuvar	14
2.7.2. Görüntüleme.....	15
2.8. KOMPLİKASYONLAR.....	16
2.9. TEDAVİ.....	17
2.10. KORUNMA	20

2.10.1. Kemoprofilaksi.....	20
2.10.2. Aşılama	20
3. MATERYAL VE METOD	23
3.1. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ.....	24
3.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMAMA KRİTERLERİ	25
3.3. BAKILAN PARAMETRELER	25
3.4. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR.....	52
KAYNAKLAR	55
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Yaş gruplarına göre bakteriyel menenjit etkenleri

Tablo 2: Risk faktörlerine göre en sık görülen bakteriyel menenjit etkenleri

Tablo 3: Normal ve menenjit/ensefalitte BOS bulguları

Tablo 4: 1 ay<-18 yaş bakteriyel menenjit tedavisi

Tablo 5: HSV enfeksiyonu doğrulanmış hastalarda asiklovir tedavisi

Tablo 6: Hastaların başvuru anındaki bulguları

Tablo 7: Hastaların BOS bulguları ve saptanan etkenler

Tablo 8: Hastaların BOS bulguları ve saptanan etkenler-2

Tablo 9: Başlangıç tedavi kombinasyonları

Tablo 10: Çift kol kan kültürü ve idrar tetkiki sonuçları

Tablo 11: BOS ME PCR paneli BOS kültürü ile ilişkisi

Tablo 12: BOS ME PCR ve BOS kültürü ile BOS hücre sayımı ilişkisi

Tablo 13: BOS ME PCR ile BOS biyokimyası ilişkisi

Tablo 14: İntrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) ve hastaların klinik özellikleri arasındaki ilişki

Tablo 15: İntrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hastaların çalışmaya dahil edilme süreci

Şekil 2: Hastaların cinsiyet dağılımı

Şekil 3: Başvuru öncesi antibiyotik kullanan hastaların aldığı antibiyotiklerin isimleri ve sayıları



SİMGELER VE KISALTMALAR

ADH	: Antidiüretik Hormon
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-Reaktif Protein
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EBV	: Epstein-Barr Virüs
EVD	: Eksternal Ventriküler Drenaj
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HHV	: İnsan Herpes Virüsü
Hib	: Haemophilus influenzae type b
HIV	: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
HPeV	: İnsan Parechovirüs
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
KPA	: Konjuge Polisakkarid Pnömonokok Aşısı
LP	: Lomber Ponksiyon
ME	: Meningoensefalit
ME PCR	: Menenjit/Ensefalit Polimeraz Zincir Reaksiyonu
MN	: Mononükleer
MR	: Manyetik Rezonans
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT	: Prokalsitonin
PMN	: Polimorfonükleer
PPA	: Polisakkarid Pnömonokok Aşısı
RNA	: Ribonükleik Asit
TBC	: Tüberküloz
VP	: Ventriküloperitoneal
VZV	: Varisella Zoster Virüs
WBC	: Lökosit
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Klinik Olarak Menenjit/Ensefalit Ön Tanısı Almış Olan Çocukların Alınmış Olan BOS Örneklerinde Menenjit/Ensefalit PCR Paneli Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Amaç: Menenjit/ensefalit ön tanısı almış çocukların Menenjit/Ensefalit (ME) PCR Paneli sonuçlarının değerlendirilmesiyle hızlı tanı, tedavi ve profilaksi konusunda katkısının ve öneminin vurgulanması amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metod: Veriler 1 Temmuz 2021-1 Haziran 2024 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları servisinde menenjit/ensefalit ön tanısıyla yatırılan >1 ay-<18 yaş kadın ve erkek hastaların bilgileri retrospektif olarak taranarak elde edilmiştir. Kronik hastalığı olan, COVID-19 pozitif olan, immun yetmezliği olan, Tüberküloz tanılı, Bruselloz tanılı, BOS drenaj cihazı olan, <1 ay olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların menenjit sınıflaması, Amerika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'nin 2024 sürveyans tanımlamalarına ve ensefalit tanımı Dünya Sağlık Örgütü'nün 2003 sürveyans tanımlamalarına göre yapıldı. BOS ME PCR paneli olarak Bio-Speedy Meningitis/Encephalitis RT-qPCR MX-17 (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) kiti kullanıldı. Çalışmamızda hastalar bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit olarak gruplandırıldı.

Bulgular: Bu tarihler arasında menenjit/ensefalit ön tanısıyla yatışı yapılan 123 hastanın 72'si çalışmaya dahil edildi. BOS kültürü üremesi 3 hastada görüldü. BOS ME PCR panelinde 21 hastada etken saptandı ve en sık etken enterovirüs, 2. en sık etken *S. pneumoniae* olarak görüldü. BOS HSV PCR pozitifliği 1 hastada HSV-1, 1 hastada HSV-2 olarak görüldü. Tedavide en sık vankomisin, seftriakson ve asiklovir kombinasyonu kullanılmıştır. Nörolojik sekel olarak 2 ensefalit hastasında spastisite görülmüştür. Hastalarda mortalite görülmemiştir. Dört hastada profilaksi ihtiyacı saptanmıştır. Lökosit ve CRP düzeyi, BOS WBC ve BOS PMN sayısı bakteriyel menenjit hastalarında daha yüksek saptanmıştır. BOS ME PCR panelinde etken saptanan hastalarda BOS protein düzeyi daha yüksek saptanmışken BOS glukoz düzeylerinde anlamlı farklılık görülmemiştir.

Sonuç: Kesitsel retrospektif çalışmamızda kullandığımız BOS ME PCR panelinin sonuçlarının yalnızca çocuk hastalarla değerlendirildiği tek çalışma olması nedeniyle literatüre önemli bir katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Beyin omurilik sıvısı, Ensefalit, Menenjit



ABSTRACT

Evaluation of Meningitis/Encephalitis PCR Panel Results in CSF Samples Taken from Children Who Were Pre-diagnosis with Clinically Meningitis/Encephalitis

Aim: It is aimed to emphasize contribution and importance on rapid diagnosis, treatment and prophylaxis with evaluation of Meningitis/Encephalitis (ME) PCR Panel results in CSF samples taken from children who were pre-diagnosis with clinically Meningitis/encephalitis.

Materials and Methods: Data are obtained via scanning informations of female and male inpatients pre-diagnosed with meningitis/encephalitis who were age from 1 month to 18 years old, in Başakşehir Çam and Sakura City Hospital, Pediatric Infectious Diseases clinic retrospectively. Patients which have chronic disease, COVID-19 positive ones, have immune deficiency, diagnosed with Tuberculosis, diagnosed with Brucellosis, which have CSF drainage device, younger than 1 month excluded. Meningitis classification was made according to 2024 surveillance definition of Centers for Disease Control and Prevention and encephalitis classification was made according to 2003 surveillance definition of World Health Organization. Bio-Speedy Meningitis/Encephalitis RT-qPCR MX-17 (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) kit was used as CSF ME PCR panel. Patients were grouped as bacterial meningitis, viral meningitis and encephalitis.

Results: 72 of 123 inpatients were pre-diagnosed with meningitis/encephalitis in between these dates were included in the study. CSF culture reproduction detected in 3 patients. In 21 patients pathogen detected in CSF ME PCR panel and enterovirus was the most common pathogen, *S. pneumoniae* was the second most common pathogen. Positive CSF HSV PCR detected as HSV-1 in a patient, HSV-2 in a patient. Vancomycin, ceftriaxone and aciclovir combination was used as the most common treatment option. Spasticity was seen as neurological sequela in 2 encephalitis patients. Mortality wasn't seen in patients. Requirement for prophylaxis was detected in four patients. Leucocyte and CRP level, CSF WBC and CSF PMN counts were detected higher in bacterial meningitis patients. While CSF protein levels were higher in patients with pathogen detected in CSF ME PCR panel, no significant difference was observed in CSF glucose levels.

Conclusion: It will make an important contribution to the literature as it is the only study in which the CSF ME PCR panel results we used in our cross-sectional retrospective study were evaluated only with pediatric patients.

Keywords: Cerebrospinal fluid, Encephalitis, Meningitis



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Santral sinir sistemi enfeksiyonları; intrakraniyal (beyin apsesi, ensefalit, menenjit, meningoensefalit ve ventrikülit gibi) ve spinal kord enfeksiyonları olarak iki ayrı gruba ayrılabilir. Menenjit; meninkslerin inflamasyonu sonucu gelişen, tüm yaş gruplarını etkileyebilen ve özellikle çocukluk çağında ağır morbiditeler ve mortaliteyle sonuçlanabilen bir durumdur. Meninks inflamasyonu enfeksiyöz ya da enfeksiyöz olmayan nedenler sonucu gelişebilir. Enfeksiyöz nedenler arasında bakteriyel, viral, fungal ya da parazitik etkenler gösterilebilir. Ensefalit ise klinik olarak ateş ve bilinç değişikliğiyle giden beyin parankiminin inflamasyonu sonucu oluşan tablodur. Meninks tutulumu da eşlik ettiğinde meningoensefalit olarak adlandırılır. Viral kaynaklı ensefalit, çocuklarda kalıcı sakatlığın önde gelen nedenlerinden biridir (1).

Enfeksiyöz nedenlerin hızlı tanınması ve etkene yönelik tedavinin geciktirilmeden düzenlenmesi elzemdir (2). Menenjit/Ensefalit gibi santral sinir sistemi enfeksiyonlarının tanısında beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü, BOS hücre sayımı, BOS biyokimya (BOS glukoz, BOS protein düzeyi gibi), BOS viral Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) gibi tetkikler kullanılmaktadır (3). Menenjit tanısında kullanılan BOS kültürü gibi standart yöntemler, tanıda gecikmeye yol açabilir (4). Bu nedenle menenjit tanısının daha hızlı konulmasına yardımcı yöntemler geliştirilmiştir ve dünyada kullanımı yaygınlaşmaktadır. Menenjit, ensefalit ya da meningoensefalit etyolojisinde rol alan; bakteriyel, viral, fungal ya da parazitik etkenleri içeren multipleks Menenjit/Ensefalit PCR panel kitleri birçok laboratuvarında kullanıma girmiştir. Birçok çalışmada Menenjit/Ensefalit Multipleks PCR panel kitlerinin, standart yöntemlerle kıyaslandığında hızlı sonuç vermesi, kliniklerde kolay uygulanabilmesi ve uygun maliyetli olması nedeniyle tanıda daha üstün olduğu gösterilmiştir (5).

Bu çalışmada amaç, menenjit/ensefalit ön tanısı ile çocuk enfeksiyon servisimizde yatan >1 ay- <18 yaş kadın ve erkek hastaların, lomber ponksiyon (LP) yöntemi ile alınmış olan BOS tetkiklerinin retrospektif olarak otomatizasyon sistemi (Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS)) üzerinden taranması ile Menenjit/Ensefalit PCR Paneli sonuçlarının tanı, tedavi ve profilaksiye olan katkılarını değerlendirmektir.

Bu değerlendirme ile hastaların hızlı tanı, tedavi ve gerekiyorsa temas profilaksisi konusunda katkısının ve öneminin değerlendirilmesi ve vurgulanması amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

İntrakraniyal enfeksiyonlar menenjit, ensefalit, meningoensefalit, beyin apseleri, ventrikülit gibi sınıflandırılabilir.

Menenjit; meninkslerin enfeksiyöz (bakteriyel, viral, fungal, parazitik gibi) ya da enfeksiyöz olmayan nedenler (ilaçlar (intravenöz immunoglobulin, non-steroid antiinflamatuvarlar gibi), romatolojik hastalıklar (Kawasaki), neoplazm) sonucu inflamasyondur. Ensefalit, meninks tutulumunun olmadığı beyin parankiminin inflamasyonu sonucu oluşan klinik tablodur. Meninks tutulumuna beyin parankiminin eşlik ettiği durum ise meningoensefalit olarak adlandırılmaktadır.

Menenjit sınıflandırmaları etkene göre yapılmaktadır.

2.1.1. Bakteriyel Menenjit

Beyin omurilik sıvısı kültüründe bakteri üremesi saptanan meninks inflamasyonu ile karakterize durumu tanımlamak için kullanılır. Klasik klinik tablo; ateş, ense sertliği, baş ağrısı şeklindedir. Her yaş grubunda görülebildiği gibi, immun yetmezliği olan hastalarda ve küçük çocuklarda daha ağır seyretmektedir. Mortalite oranı % 30'ları bulabilir ve % 50'ye yakın vakada menenjit sonrası nörolojik defisitler kalabilir (6). Bakteriyel menenjitte etkenlerin sıklığı çocuğun yaşına göre değişmektedir. En sık görülen bakteriler olan *Haemophilus influenzae type b*, *Neisseria meningitidis* ve *Streptococcus pneumoniae*' ya karşı geliştirilen aşılama programları ile dünyada menenjit sıklığı azalmıştır (7).

a) *Haemophilus influenzae type b (Hib)*: Gram negatif kokobasillerdir, çoğu polisakkarit kapsül içerir ve içerdiği kapsüle göre sınıflandırılabilirler (a'dan f'ye kadar) (8). Orofarenkste kolonize olabilir. 5 yaş altı çocuklarda Hib'e bağlı enfeksiyonlar sık görülmektedir. Splenektomili vakalarda, kompleman eksikliği olanlarda, İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu olanlarda, kök hücre nakil alıcılarında, kemoterapi ve/veya radyoterapi alan maligniteli hastalarda invaziv enfeksiyon yapma riski yüksektir (9). Tüm dünyada Hib'e karşı geliştirilen aşılama yaygınlaşmadan önce invaziv bakteriyel menenjit vakalarının büyük

bölümünden sorumluydu. Türkiye’de 2006 yılında Hib aşısı ulusal bağışıklama programına eklenmiştir.

b) *Neisseria meningitidis*: Özel kültür ortamlarında büyüyen, aerobik, kapsüllü, Gram negatif diplokoklardır. Nazofarenkste kolonize kalabilir, kalabalık yerlerde yaşayan insanlarda asemptomatik taşıyıcılık görülebilir. Dolaşıma geçerek invaziv hastalık yapar. Serotiplemesi kapsüldeki polisakkarit yapısına göre yapılmaktadır. 13 farklı serotipi vardır ancak A, B, C, W-135 ve Y serotipleri hastalık yapmaktadır. A, B, C, W-135 ve Y tiplerine karşı aşı geliştirilmiştir, bazı ülkelerde rutin aşılama programına girmiştir.

c) *Streptococcus pneumoniae*: Gram pozitif, kapsüllü, fakültatif anaerob bakterilerdir. Çoğunlukla diplokok şekillidir. İki bin yirmi itibariyle 100’e yakın serotip belirlenmiştir. Nazofarenkste kolonize olabilir, asemptomatik taşıyıcılık görülebilir. Türkiye’de 2014 yılında 0-13 yaş aşı ve aşısız, sağlıklı 500 çocukta yapılmış olan bir çalışmada nazofarenks pnömokok taşıyıcılığı %9,8 olarak saptanmıştır (10). Akut otitis media, pnömoni, bakteriyemi, artrit ve menenjit gibi klinik tablolara neden olurlar. Enfeksiyonları kış ve ilkbahar aylarında sık görülür.

2.1.2 Aseptik Menenjit

Beyin omurilik sıvısı kültüründe bakteri üremesi saptanamayan meninks inflamasyonu ile karakterize durumu tanımlamak için kullanılır. Aseptik menenjitin enfeksiyöz dışı nedenleri olmakla birlikte, en sık enfeksiyöz neden virüslerdir ve genellikle çocuklarda görülmektedir. Viral menenjitler aseptik menenjit olarak da adlandırılmaktadır. Tüm menenjit türlerinde görülebilen ateş, baş ağrısı, kusma gibi semptomlar ve meningial irritasyon bulguları (ense sertliği, Kernig bulgusu, Brudzinski bulgusu, fontanel bombeliği) görülebilir. BOS biyokimyası, BOS sitolojisi gibi testlerle bakteriyel menenjit ile ayırıcı tanı yapılabilse de kesin tanı Polimeraz Zincir Reaksiyonu testleriyle konulmaktadır.

Viral menenjit etkenleri arasında Herpes Simpleks virüs (HSV), Epstein-Barr virüs (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), Lenfositik Koryomenenjit Virüsü, Arbovirüsler, HIV, İnsan Parechovirüs (HPeV), İnsan Herpes Virüsü-6 (HHV-6), HHV-7 gösterilebilir. En sık etken Enterovirüslerdir. Enterovirüslerin tek konağı insandır, fekal-oral yolla bulaşır. Enfeksiyonları en sık yaz ve sonbahar aylarında

görülür. Enterovirüs PCR pozitifliği saptanan hastalarda hastane yatışlarının ve antibiyoterapi süresinin kısalacağını gösteren yayınlar mevcuttur (11).

Aseptik menenjitin viral dışı enfeksiyöz nedenleri arasında ülkemiz için önemli olan Tüberküloz (TBC) menenjiti gösterilebilir. *Mycobacterium tuberculosis* en sık akciğeri tutar ve hava yolu ile bulaşır. Kutanöz, osteoartiküler, santral sinir sistemi, genitoüriner sistem, abdominal ve lenfatik hastalık da yapabilir. TBC menenjiti tedavisiz kalan primer tüberkülozlu çocuklarda genellikle enfeksiyon başlangıcından 2-6 ay sonra gelişebilir ve en sık 6 ay-4 yaş arasında görülür (12). Prognozda belirleyici etken tedaviye başlama zamanıdır. İmmun yetmezlik durumlarında TBC'nin morbidite ve mortalite oranı yüksektir.

2.1.3. Ensefalit

Nörolojik disfonksiyonu içeren beyin parankimi inflamasyonu varlığı ile tanımlanan durumdur (13). Ateş, bilinç değişikliği, nöbet, hareket bozuklukları gibi bulgular eşlik edebilir. Ciddi sekeller bırakabilir hatta ölümcül seyredebilir. Sıklıkla enfeksiyöz nedenlere bağlı olsa da otoimmünite sonucunda da görülebilmektedir, birçok vakada neden saptanamaz (14).

Herpes Simpleks Virüs tip-1 çocuklarda viral ensefalitin en sık nedeniyken, HSV-2 yetişkinlerde sıklıkla görülür (15). BOS'da HSV PCR pozitifliği ile tanı konulur ve Manyetik Rezonans (MR)/Elektroensefalografi gibi yöntemlerdeki spesifik bulgular tanıya yardımcıdır.

a) Herpes simpleks virüs-1: İkozapentahedral kapsitli çift sarmallı Deoksiribonükleik Asit (DNA) virüsüdür. Herpesviridae ailesindedir (HSV-1, HSV-2, Varicella Zoster Virus (VZV), EBV, CMV(HHV-5), HHV-6, HHV-7, HHV-8 gibi). Oral mukozada veziküler lezyonlar yapabildiği gibi hayatı tehdit edici ensefalitlerden de sorumludur. Bulaş yolu oral lezyonlarla direkt temas ile olur.

b) Herpes simpleks virüs-2: İkozapentahedral kapsitli çift sarmallı DNA virüsüdür. Genellikle genital lezyon yaparlar. Cinsel temasla ya da doğum sırasında genital lezyonu olan anneden bebeğe bulaş olabilir. HSV-2 ensefaliti yenidoğanlarda ve immün yetmezliği olan kişilerde daha sık görülür (16).

2.2. ANATOMİ

Meninksler 3 katmandan oluşur; en dışta dura mater, ortada araknoid mater ve en içte ise pia mater bulunur (17). Kranyum tabanı ile dura mater arasında; epidural aralık, dura mater ile araknoid mater arasında; subdural aralık, araknoid mater ile pia mater arasında ise subaraknoid aralık bulunmaktadır. Pia mater beyin parankimini ve medulla spinalisi sıkıca sarmaktadır (18). Subaraknoid aralık S2 vertebra seviyesine kadar uzanır.

Pia mater ve ependimal hücreler birlikte koroid pleksusları oluşturur. BOS; ventriküller içindeki koroid pleksuslarda üretilir, ventriküller ve subaraknoid aralıktadır bulunur. Lateral ventriküllerden Foramen Monro aracılığıyla 3. ventriküle, 3. ventrikülden Aqueductus Serebri aracılığıyla 4. ventriküle, 4. ventrikülden de subaraknoid aralığa dökülür. Subaraknoid aralıktan araknoid granülasyonlara geçen BOS, buradan beyin sinüslerine yani venöz sisteme geçmiş olur. BOS' un sinir sistemi içerisindeki üretimi, dolaşımı ve emiliminin kusursuz devam etmesi kritik öneme sahiptir ve bu aşamalarda gelişen herhangi bir bozukluk, hidrosefali, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon gibi hastalıklara neden olur (19). L3-L4 ya da L4-L5 vertebralar arasından LP yöntemi ile subaraknoid aralığa girilerek BOS örneği alınabilir ve intrakraniyal basınç ölçülebilir. Alınan BOS incelemeleri bazı nörolojik hastalıklar ve meningoensefalit tanısında yardımcı olabilir.

Kan beyin bariyeri moleküler ve hücrelerel komponent içeren, santral sinir sistemi ve dolaşım sistemi arasında bağlantıyı sağlayan ve inflamasyon durumunda beynin homeostazını korumaya yardımcı olan bir yapıdır. Nörovasküler ünite olarak bilinen yapı endotelyal hücreler, perisitler, astrositler, nöronlar ve ekstraselüler matriksten meydana gelir (20). Bu bariyerin enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında bozulması sonucu permeabilite artışı, lenfosit ve diğer immun sistem hücrelerinin birikimi ve endotelyal hücre hasarı sonucunda ensefalopati kliniği meydana gelir (21).

2.3. PATOGENEZ

Mikroorganizmalar çeşitli yayılım yollarını kullanarak, intrakraniyal enfeksiyonlara neden olurlar. Menenjit, genellikle patojenin hematogen yolla santral sinir sistemine ulaşmasıyla meydana gelir. Patojenler alternatif olarak da lokal

enfeksiyonlarla ya da santral sinir sisteminde dura materdeki defektlerden giriş yapabilir (22).

Nazofarenkste kolonize olabilen *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ve Hib mukozayı aşarak kan dolaşımına karışırlar. Grup B streptokoklar ise gastrointestinal ve üriner sistemde kolonize olarak akut bakteriyel menenjitte neden olabilir (23).

Menenjitte neden olan mikroorganizmalar kan beyin bariyerini aşabilecek bazı yapılar bulundurlar, meninkslere ulaşarak inflamasyona neden olurlar. Mikroorganizmalar sahip olduğu patojen ilişkili moleküler paternler ile doğal bağışıklık sisteminin sahip olduğu motif tanıyan reseptörler tarafından tanınır ve inflamasyon yanıtı başlatılır (24). Bunun sonucu olarak bakteriyel menenjit durumunda BOS'da sitokin ve nötrofil artışı meydana gelir. Santral sinir sisteminde meydana gelen yoğun inflamasyon doku hasarı, ölüm ya da irreversibl nörolojik hasar ile sonuçlanır (25).

Menenjit etkeni olan bakterilerin en önemli virulans faktörlerinden biri polisakkarit yapıdaki kapsülleridir; bu sayede nötrofil fagositozunu ve kompleman aracılı bakterisidal aktiviteyi inhibe ederler (26). Splenektomili ya da kompleman eksikliği olan kişilerde bu bakterilerle enfekte olma riski fazladır.

Herpes Simpleks Virüs ise primer enfeksiyonunu yaptıktan sonra yıllarca latent düzeyde kalabilir. HSV ensefaliti primer enfeksiyon ile ya da sonradan latent durumdan reaktivasyon ile gelişebilir. HSV'nin nasıl latent kaldığı ya da nöronları nasıl invaze ettiği net değildir (27). Kişiler arası yakın temasla, hasarlı ciltten giriş yaptıktan sonra epitel hücrelerinde çoğalarak periferik sinir uçlarına ulaşır ve retrograd yolla nöron hücre gövdesine ulaşır (28). HSV-1 olfaktor bulbus aracılığıyla serebrumda, daha nadiren ise trigeminal sinirler ile beyin sapında ensefalit yapar (29). HSV, doğal immun sistem hücrelerinde bulunan "Toll" benzeri reseptörlere (motif tanıyan reseptörler) bağlanarak, interferonlar, tümör nekrosis faktör ve çeşitli interlökinlerin üretimini tetkikleyen sinyal yolağını tetikler (30). Adaptif bağışıklık ile de nekroz ve enfekte hücrelerin apoptozu sağlanır (31). Bu yüzden hücresel immüntenin sağlam olması önemlidir. Santral sinir sisteminde gelişen inflamatuvar yanıt ile klinik bulgular gelişir.

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada sağlık hizmetleri gelişmiş olmasına rağmen bu risk devam etmektedir.

Özellikle aşılama programlarının ve sağlık hizmetlerine erişimin yeterli olmadığı gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde insidans yüksektir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2014-2019 yılları arasında koordine etmiş olduğu global sürveyans çalışmasında kesin menenjit vakaları % 39,7 ile en sık Avrupa bölgesinde ve %32,7 ile Afrika bölgesinde saptanmıştır (32).

Dünyada HSV ensefalitinin yıllık 250.000- 500.000 kişide 1 arasında meydana geldiği tahmin edilmektedir (33).

Aşı ile önlenebilen bakteriyel menenjit vakalarının aşılama ile global çapta azaldığı gösterilmiştir (34).

Türkiye'de Mehmet Ceyhan ve arkadaşlarının 2013-2014 yıllarında çocuk hastalar üzerinde yapmış olduğu çok merkezli çalışmada 2013 yılında 100.000 kişide 0,3 menenjit vakası ve 2014 yılında 100.000 kişide 0,9 menenjit vakası saptanmıştır (35). Yine Türkiye'de çocuk hastalar üzerinde yapılmış olan çok merkezli bir çalışmada moleküler tanı yöntemleri kullanılarak 186 şüpheli santral sinir sistemi enfeksiyonu vakasının 50'sinde kesin tanı konmuş, mortalite oranı ise 1/186 (% 0,53) saptanmıştır (36).

Türkiye'de yenidoğanlarda yapılan tek merkezli bir çalışmada 2003-2010 yılları arasında 118.091 canlı doğumdan 38.023 bebeğin çeşitli yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı yapılmış ve 38.023 bebeğin 325'i yenidoğanın bakteriyel menenjiti tanısı almış (37).

Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada, 20 yıllık çocukluk çağı TBC vakaları taranmış ve toplam 539 TBC çocuk hastanın 85'inde 2. en sık tutulum olarak meningeal TBC olduğu görülmüştür (38).

2.5. ETYOLOJİ

Bakteriyel menenjitte en sık etkenler *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ve *H. influenzae tip B* olsa da çocukluk çağında etyoloji, yaşa ve predispozan faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir.

H. influenzae tip B'nin aşılama ile görülme sıklığının azaldığı ülkelerde *S. pneumoniae* bakteriyel menenjitin en sık nedeniyken, bazı Avrupa ve Sahra altı Afrika ülkelerinde en sık etken *N. meningitidis*, ikinci en sık etken olarak da *S. pneumoniae* görülmektedir (39). Yenidoğan döneminde farklı olarak bakteriyel menenjit etyolojisinde *Streptococcus agalactiae* (Grup B streptokok), *Escherichia coli* (*E. coli*) ve daha az sıklıkla *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) görülmektedir. Türkiye'de yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada anneye ait koryoamniyonit, erken membran rüptürü, ürogenital enfeksiyonların ve bebeğe ait prematürite, düşük doğum ağırlığı, girişimsel işlemler ve evde doğum gibi durumların menenjit için risk faktörü olabileceği gösterilmiş (37).

Santral sinir sistemi operasyonları, travma ya da ventriküloperitoneal (VP) şant/eksternal ventriküler drenaj (EVD) sonrası da ventrikülit ya da menenjit gelişebilir. Operasyon sonrası gelişen menenjitlerde etkenler cilt florası kaynaklı *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* gibi gram pozitif bakteriler olabileceği gibi *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram negatif bakteriler de sık görülmektedir (40).

İnsan immünyetmezlik virüsü enfeksiyonu olan hastalarda HIV'e bağlı ensefalit ve *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans*, CMV, *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum* (*T. pallidum*) gibi etkenlere bağlı fırsatçı santral sinir sistemi enfeksiyonları da gelişebilir.

Splenektomili/asplenik ya da kompleman eksikliği olan hastalarda *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ve *H. influenzae tip B* gibi kapsüllü bakterilerle enfeksiyon riski yüksektir.

Yurtta yaşayan öğrenciler ve askerler gibi kalabalık ortamlarda yaşayanlar, menenjitin endemik olduğu Sahra altı Afrika ülkeleri (menenjit kuşağı) gibi ülkelere seyahat edenler ve Hac ziyareti yapan kişiler de menenjit yönünden riskli gruptadır.

Aseptik menenjit etyolojisi enfeksiyöz ya da nonenfeksiyöz nedenler olarak sınıflandırılabilir. Enfeksiyöz etkenler arasında sıklıkla viral nedenler görülmekle birlikte mantarlar, parazitler ve mikobakteriler de görülebilir. Viral etkenler arasında en sık enterovirüsler görülür. Viral etkenlerden HHV-6 ve HHV-7 febril nöbetlerle giden bir klinik tablo oluşturabilir (41). Ancak ateşli hastalık dönemlerinde konak

hücre DNA'sına entegre olarak latent kalabilir, buna bağlı yalancı pozitiflikler görülebilir (42).

Aseptik menenjitin nonenfeksiyöz nedenleri arasında; sarkoidoz, Behçet hastalığı, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus gibi meningeal tutulumu olan sistemik hastalıklar, nonsteroid antiinflamatuvarlar (en sık), penisilin ve intravenöz immunoglobulin gibi ilaçlar, lösemi/lenfoma ya da solid tümör metastazları (neoplastik menenjit) gösterilebilir (43).

Ensefalit etyolojisinde de enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenler sorumlu tutulmaktadır.

Enfeksiyöz nedenler bakteriyel (*Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia*, *Bartonella hensellae*, *Coxiella burnetti*, Bruselloz, *L. monocytogenes*, *T. pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Actinomyces* gibi.), paraziter (*Naegleria fowleri*, *Balamuthia mandrillaris*, *Toxoplasma*, *Plasmodium falciparum*), fungal (*Coccidioidomycosis*, *Histoplasmosis*), viral ((Herpes virüs ailesi; HSV-1 ve HSV- 2, EBV, CMV, VZV, HHV-6, HHV-7), Enterovirus, Poliovirus, Coxsackievirus, Kızamık virüsü, Kabakulak virüsü, HIV, İnfluenza, Lenfositik Koryomenenjit Virüsü, Japon ensefaliti virüsü, Batı Nil virüsü, Rabies gibi) sınıflandırılabilir (44). Viral ensefalitlerin en sık nedeni HSV' dir. HSV tüm yaş gruplarını etkileyebilir ve her mevsim görülebilir. Bağışıklık yetmezliği durumları (doğuştan ya da edinsel) enfeksiyöz ensefalitler için predipozan faktörlerdendir.

Nonenfeksiyöz ensefalit nedenleri ise; prion hastalıkları (Creutzfeldt-Jakob), inflamatuvar (Akut Dissemine Ensefalomyelit, akut hemorajik lökoensefalopati, akut nekrotizan ensefalit), romatolojik (vaskülitler, Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozus), metabolik ensefalopatiler (hepatik, renal, mitokondriyal hastalıklar, alkol, ilaçlar, hipoglisemi, Hashimoto ensefalopatisi), hemofagositik lenfohistiyositoz, antikor ilişkili ensefalitler (limbik ensefalit, anti-N-metil-D-aspartat reseptör ensefaliti), letarjik ensefalit (uyku hastalığı), nonkonvulsif status epileptikus ve paraneoplastik (primer beyin tümörleri ya da metastazlar) olarak sınıflandırılabilir (44). Ensefalitlerin bir kısmında ise neden saptanamaz.

Tablo 1: Yaş gruplarına göre bakteriyel menenjit etkenleri (45).

Yaş	Mikroorganizma
0-1 ay (yenidoğan)	<i>Streptococcus agalactiae</i> (Grup B streptokok) Enterik Basiller (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus</i>) <i>Listeria monocytogenes</i>
>1 ay-3 ay	<i>Streptococcus agalactiae</i> (Grup B streptokok) Enterik Basiller (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus</i>) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Haemophilus influenzae type b (Hib)</i>
>3 ay-5 yaş	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Haemophilus influenzae type b (Hib)</i>
>5 yaş	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>

Tablo 2: Risk faktörlerine göre en sık görülen bakteriyel menenjit etkenleri (46).

Risk faktörleri	Mikroorganizma
BOS kaçağı (otore/rinore)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Dermal sinüs traktı, meningomyelozel	Stafilokoklar Gram negatif enterik basiller
Kompleman eksikliği	<i>Neisseria meningitidis</i>
Aspleni	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Salmonella türleri</i>
Renal transplant, T lenfosit eksikliği	<i>Listeria monocytogenes</i>
Koklear implant	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Ventriküloperitoneal şant	<i>Staphylococcus aureus</i> ve koagülaz negatif stafilokoklar <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>

2.6. SEMPTOM VE BULGULAR

Menenjitin klinik prezantasyonu yaş gruplarına göre değişmektedir. Çocuklarda klasik bulgular ateş, ense sertliği, kusma ve baş ağrısı iken yenidoğan döneminde irritabilite, hipotoni, fontanel bombeliği, beslenme güçlüğü gibi nonspesifik bulgularla prezente olabilir. Bu yüzden yenidoğan döneminde tanı güçlüğü görülebilir.

Tipik menenjit bulgularına febril nöbetler, bilinç değişikliği, döküntü, apne, halsizlik, iştahsızlık, fotofobi, görme bozuklukları gibi semptomlar da eşlik edebilir. Özellikle basmakla solmayan peteşiyal/nekrotik döküntüler meningokok menenjiti

için uyarıcı bulgulardandır. Meningokokseminde saatler içinde dissemine intravasküler koagülasyon, şok, koma ve ölüm gerçekleşebilir.

Ensefalitlerde boğaz ağrısı, baş ağrısı, karın ağrısı gibi prodromal semptomlar sonrası, konuşma bozukluğu, bilinç ve kişilik değişikliği, oryantasyon bozukluğu gibi semptomlar ayırt edicidir.

Komplikasyon ve mortalite riskinden dolayı nedeni bilinmeyen ateşi olan çocuklarda ayırıcı tanılarda menenjit ve ensefalit de düşünülmelidir.

Fizik muayene bulgularında meninkslerdeki inflamasyona sekonder olarak meningeal irritasyon bulguları olan Kernig (hastanın kalçası ve dizi 90 derece fleksiyon halindeyken bacağın ekstansiyona getirilememesi ya da hareket sırasında diğer dizin fleksiyon durumuna gelmesidir.), Brudzinski (hastanın boynu fleksiyona getirildiğinde kalçada ve dizde fleksiyon görülmesidir.) ve ense sertliği (hastanın boynu fleksiyona getirildiğinde direnç/hassasiyet hissedilmesidir.) görülmektedir. Ense sertliği menenjitin özgül bulgusudur ancak tonsillit, retrofarengeal apse, osteomyelit, servikal lenfadenit, travma, tortikollis gibi durumlarda da görülebilir. Ayrıca ense sertliği 18 aydan küçük çocuklarda görülmeyebilir. İntrakraniyal inflamasyon ve ödeme bağlı olarak fontaneli açık olan çocuklarda fontanel bombeliği, fontaneli kapanmış çocuklarda papilödem, Cushing triadı (bradikardi, hipertansiyon, solunum düzensizliği) görülebilir. Enfekte olunan etkene spesifik döküntüler gözlenebileceği gibi döküntü görülmemesi de menenjiti dışlatmaz. Ateş/hipotermi, bradikardi/taşikardi, bradipne/takipne, hipotansiyon/hipertansiyon gibi bulguların hepsi eşlik edebilir.

Yeni başlangıçlı fokal nörolojik bulgular ve herhangi bir nedene bağlanamayan nöbetler ensefalit düşündürmelidir.

2.7. TANI

Menenjit/ensefalit tanısında en önemli aşama şüphedir. Ateş odağı saptanamayan hastalarda mutlaka dışlanmalıdır. Tipik klinik bulgular, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tanı konulur. BOS kültüründe etken üretilmesi ve BOS PCR yöntemleriyle spesifik etken gösterilmesi ile kesin tanı konulur. Bu yüzden menenjit/ensefalit ön tanılı hastalarda kontrendikasyon yoksa LP yapılarak BOS

örnekleri alınmalıdır. LP işlemi öncesinde hastalar kontrendike durumlar için taranmalıdır.

Hastada; intrakraniyal kitle ya da apse varlığı, artmış intrakraniyal basınç bulguları olması (bilinçte dalgalanma ya da azalma (Glaskow Koma Skorunun <9 olması ya da takipte 3'ten fazla düşüş), Cushing triadı (bradikardi, hipertansiyon, solunum düzensizliği) bulguları olması, papilödem, deserebre/dekortike postür), şok, nöbet sonrası anstabil durum, koagülasyon bozuklukları (platelet sayısının <40.000/mm³, anormal koagülasyon testleri, antikoagülan kullanımı), LP yapılacak alanda yüzeysel enfeksiyon varlığı ve solunum yetmezliği olması LP için kontrendike durumlardır (47).

Lomber ponksiyon için en uygun alan L3-L4 ya da L4-L5 aralığıdır. Cilt sterilizasyonunu takiben uygun boyutta spinal iğne ile subaraknoid alana girilmeye çalışılır. İğne subaraknoid boşluğa ulaştığında uygulayıcı tarafından hissedilebilir ve iğnenin ortasında BOS görülebilir. BOS akıyorsa iğne 1-2 mm ilerletilebilir veya 90° döndürülebilir (48). İğne ileri ve geri hareket ederken stile yerinde olmalıdır (48).

Lomber ponksiyon işleminin komplikasyonları arasında serebral herniasyon (LP işlemi öncesi intrakraniyal basınç artışı varsa, işlem sonrasında basıncın hızlı düşüşüne sekonder olarak gelişme riski vardır.), enfeksiyon (LP işlem bölgesinde olan enfeksiyon nedeniyle ya da sterilizasyona dikkat edilmemesine sekonder gelişebilir.), hematoma (kanama bozukluğu mevcutsa), baş ağrısı (en sık komplikasyon) ve sırt ağrısıdır.

İdeal koşullarda LP'nin antibiyoterapi öncesi yapılması gerekir ancak hastada bakteriyel menenjit yönünden şüphe varsa antibiyoterapi geciktirilmeden başlanmalıdır. LP öncesi antibiyotik kullanan hastalarda BOS kültüründe üreme gösterilemeyebilir. Kültürün sterilizasyon süresi *N. meningitidis* için hemen, *S. pneumoniae* ve Grup B Streptokoklar için birkaç saatte gerçekleşir (49).

Bakteriyel menenjit tanısında altın standart BOS kültüründe bakteri üremesi gösterilmesidir. Bakteriyel menenjit tanısında ilk etapta; hemogram, kan glukozu, BOS glukoz ve BOS protein düzeyleri, BOS hücre sayımı, BOS Gram boyaması ve BOS kültürü gönderilmelidir (49). Kan glukozu LP'den hemen önce yapılmalıdır, stres ile kan glukoz düzeyi yükselebilir ve BOS glukoz/kan glukoz oranı yanlış sonuçlanabilir.

Beyin omurilik sıvısı kültürüne ek olarak daha hızlı sonuçlanabilen PCR testleri de yapılabilir. Viral etkenlere spesifik PCR testleri ya da aynı anda birkaç farklı DNA dizisi çoğaltabilen Multipleks PCR testleri çalışılabilir. PCR testleri ile bakteriyel/viral menenjit ayrımı da yapılabilir.

Enfeksiyöz ensefalitlerde ise viral PCR pozitifliğinin gösterilmesi ile tanı konabilir.

Beyin omurilik sıvısı bulguları, menenjit/ensefalit durumlarında mikroorganizmaya özgü anormallikler gösterebilir. Yine intrakraniyal enfeksiyonlara bağlı olarak gelişen bazı görüntüleme bulguları da tanıya yardımcı olabilir.

2.7.1. Laboratuvar

Kan tetkikleri; hemogram, hastanın sıvı-elektrolit tedavisini düzenleyebilmek için elektrolit ve böbrek fonksiyonlarını içeren biyokimya, kan glukozu (BOS glukozu ile birlikte değerlendirilebilmek için), koagülasyon testleri, C-Reaktif Protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) görülmelidir. CRP ve PCT bakteriyel menenjitlerde daha yüksek saptanabilir ancak viral/bakteriyel menenjit ayrımını kesin olarak yaptıramaz (50).

Kan kültürü, BOS kültüründe üreme olmaması ya da BOS kültürünün alınamaması durumlarında muhtemel mikroorganizmayı tespit edebilmek açısından değerlidir (3).

Normal BOS bulguları yaşa göre değişkenlik gösterir. Yenidoğan döneminde de BOS değerleri çocuklara göre farklılık gösterir.

Bakteriyel menenjitte BOS basıncı genellikle artmış, BOS hücre sayısı nötrofil lehine artmış, BOS glukoz düzeyi azalmış ve BOS protein artmış olarak görülür. Bakteriyel menenjit iyi tedavi edilmemişse BOS basıncı artmış ya da normal, BOS hücre sayısı nötrofil lehine artmış (ancak ileri dönemde monosit hakimiyeti olabilir), BOS glukoz düzeyi azalmış ya da normal ve BOS protein artmış olarak görülür.

Tüberküloz menenjitinde BOS basıncı genellikle artmış, BOS hücre sayısı erken dönemde nötrofil lehine geç dönemde ise monosit ve lenfosit lehine artmış, BOS glukoz azalmış, BOS proteini artmış olarak görülür.

Viral menenjit/meningoensefalitte BOS basıncı normal ya da artmış, BOS hücre sayısı erken dönemde nötrofil lehine geç dönemde ise monosit ve lenfosit lehine artmış, BOS glukoz düzeyi azalmış ya da normal ve BOS protein azalmış olarak görülür.

Tablo 3: Normal ve menenjit/ensefalitte BOS bulguları (51).

Durum	Basınç (cmH ₂ O)	BOS Hücre sayımı (hücre/mm ³)	BOS biyokimyası (mg/dL)
Normal	10-20	<5	Protein: 20-45 Glukoz>%50 serum glukozu
Akut bakteriyel menenjit	Genellikle artmış	Nötrofil lehine artmış	Glukoz düzeyi azalmış Protein artmış
İyi tedavi edilmemiş bakteriyel menenjit	Normal/ artmış	Nötrofil lehine artmış ancak ileri dönemde monosit hakimiyeti olabilir	Glukoz düzeyi azalmış ya da normal Protein artmış
Tüberküloz menenjiti	Genellikle artmış	Erken dönemde nötrofil lehine geç dönemde ise monosit ve lenfosit lehine artmış	Glukoz azalmış Protein artmış
Viral menenjit/meningoensefalit	Normal ya da artmış	Erken dönemde nötrofil lehine geç dönemde ise monosit ve lenfosit lehine artmış	Glukoz düzeyi azalmış ya da normal Protein azalmış

Ensefalitte BOS’da pleositoz (hücre sayısı artışı) görülebilir, BOS protein sayısı hafif artmış olabilir, BOS glukoz düzeyi genellikle normaldir.

Ensefalit tanısı muhtemel etkene yönelik BOS PCR pozitifliği ile konulur. Yeni geliştirilen metagenomik yeni nesil dizileme yöntemleri ile bir tetkik ile tek bir patojenin tespiti yerine çok sayıda gen dizilimi yapılarak muhtemel patojenin (parazit, virüs, mantar, bakteri gibi) serolojik tiplmesi yapılabilmektedir (52).

Ensefalitte tanıya yardımcı olarak gaita, orofarenks ya da cilt lezyonlarından numune alınabilir. HSV ya da VZV enfeksiyonları için veziküler lezyonlardan antikor/PCR örnekleri alınabilir, enterovirüs akut enfeksiyon dönemlerinde gastrointestinal ya da solunum sisteminden izole edilebilir (53).

2.7.2. Görüntüleme

Menenjit/ensefalit tanısı için esas olarak BOS tetkikleri gerekli olsa da görüntüleme yöntemlerinden de yararlanılabilir. Ayrıca LP öncesi intrakraniyal kitle varlığının dışlanması için kullanılmalıdır. Görüntüleme yöntemleri ayrıca menenjitin ampiyem, ventrikülit, apse, hidrosefali gibi komplikasyonlarının tanısında da kullanılmaktadır. Bilinç değişikliği, fokal nörolojik bulgu ya da nöbet ile başvuran hastalarda mutlaka görüntüleme yapılmalıdır. Tedaviye rağmen BOS kültüründe üreme ya da BOS’da pleositoz saptanıyorsa görüntüleme tetkikleri yapılmalıdır.

Görüntülemelerde inflamasyona ve intrakraniyal basınç artışına sekonder beyin ödemi, hidrosefali görülebilir. Menenjit açısından MR'da subaraknoid alanlarda sinyal artışı dikkat çeker.

Sinüs ven trombozu açısından MR anjiyografi/venografi yapılabilir.

Kafa tabanı kırığı, BOS kaçağı durumlarında bilgisayarlı tomografi (BT) yapılmalıdır.

Tüberküloz menenjitinde kontrastlı beyin BT bazal meningeal kontrastlanma ve/veya tüberkülomları göstererek vakaların en az %70'inde tanıyı destekler (54).

Kraniyal ultrasonografi, yenidoğanlar için düşük risk taşıması nedeniyle kullanılabilir, ayrıntılı bilgi sağlayamaz ancak menenjitin akut fazında hidrosefali açısından ventrikül boyutunun takibi için faydalıdır (55).

Manyetik Rezonans, parankimal değişiklikler için en duyarlı yöntemdir. Ensefalitte kontrastlı ya da kontrastsız difüzyon, T2 sekanslı beyin MR ile beyindeki inflamasyon gösterilebilir (56). Herpes simpleks ensefalitinde temporal lob medial alanlarında, frontal loblarda, insular kortekste ve singulat girusta fokal ödem görülür (57).

2.8. KOMPLİKASYONLAR

Menenjit/Ensefalitte mortalite ve uzun dönem morbidite oranları yüksektir. Hastaların bir kısmında nörolojik sekeller kalabilir. Menenjit/Ensefalit sonrası, motor ve mental gerilik, nöbetler, davranışsal bozukluklar, sensörinöral işitme kaybı görülebilir.

Bakteriyel menenjitlerde sinüs ven trombozu, serebral infarktlar, serebral hemorajiler gibi serebrovasküler komplikasyonlar görülebilir (58).

S. pneumoniae'nin sekel ve komplikasyonlar açısından en önemli patojen olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (59).

Meningokoksemide *N. meningitidis*'in kan dolaşımında çoğalması ile endotoksin salınımı olur ve mikrovasküler endotelde oluşan hasar sonucu vazokonstriksiyon/vazodilatasyon gibi yanıtlar ve dissemine intravasküler koagülasyon gelişir, bu da çoklu organ yetmezliği ve ölüme zemin hazırlar (60). Meningokoksemide meydana gelen nekrotik purpuralar nedeniyle ekstremiteler amputasyonları gerekebilir. Cilt skarları en sık alt ekstremitelerde, takiben de üst

ekstremiteler, yüz ve gövdede görülür (61). Waterhouse–Friderichsen sendromu ağır sepsis sonucu gelişen bilateral adrenal hemorajisidir, sıklıkla meningokoksemiye sekonder olarak gelişir (62). Adrenal bezlerdeki kanamaya bağlı olarak adrenal yetmezlik gelişir, dirençli hipotansiyon ve şok'a neden olur.

Santral sinir sisteminde gelişen herhangi bir bozukluk antidiüretik hormon (ADH) salınımını artırır buna bağlı hiponatremi gelişebilir. Uygunsuz ADH sendromu olarak isimlendirilen bu durum menenjit hastalarında görülebilir, idrar çıkışı, elektrolit monitörizasyonu yapılması ve sıvı-elektrolit tedavisinin buna uygun olarak düzenlenmesi önemlidir.

2.9. TEDAVİ

Menenjit ve ensefalitte tedavi yaş grubuna, predispozan faktöre ve neden olan patojene yönelik seçilir. Seçilen antibiyoterapinin/antiviralin santral sinir sistemine geçişinin iyi olması gereklidir. BOS tetkikleri sonuçlanana kadar ampirik tedavi başlanmalıdır, BOS tetkikleri sonuçlandığı zaman antimikrobiyalın uygunluğu açısından yeniden değerlendirme yapılmalıdır.

Hastanın komplikasyonlardan korunması önemlidir. Gelişen ya da gelişebilecek ek bulgulara yönelik destek tedavileri de düzenlenmelidir. Tedavinin ilaç yan etkileri de göz önünde bulundurularak hastaya uygun dozda verilmesi gerekmektedir. Yan etki gelişen, tedavi değişikliği gereken hastalarda etkene uygun tedavi seçimi yapılmalıdır. Tedavinin yeterli sürede verilmesi mortalite ve morbidite üzerinde etkilidir.

Tablo 4: 1 ay<-18 yaş bakteriyel menenjit tedavisi (63).

Durumlar	Önerilen Tedavi Rejimi
Ampirik tedavi	Vankomisin 60 mg/kg/gün 4 dozda (maksimum 4 gram/gün) + Seftriakson 100 mg/kg/gün 2 dozda (maksimum 4 gram/gün) Ya da Sefotaksim 300 mg/kg/gün 3 ya da 4 dozda (maksimum 12 gram/gün)
Predispozan Faktörler	
BOS Gram boyamada Gram Negatif bakteri varlığı	Ampirik tedaviye ek Gentamisin 7,5 mg/kg/gün 3 dozda Ya da Amikasin 15-22,5 mg/kg/gün 3 dozda (maksimum 1,5 gram/gün) Dirençli gram negatif şüphesi varsa; Seftriakson/Sefotaksim yerine Meropenem 120 mg/kg/gün 3 dozda (maksimum 6 gram/gün)
Deksametazon tedavisi alan hastalar	Ampirik tedaviye ek Rifampin 20 mg/kg/gün 2 dozda (maksimum 900 mg/gün)
Maligniteli nötropenik hastalarda	Vankomisin 60 mg/kg/gün 4 dozda (maksimum 4 gram/gün) + Sefepim 150 mg/kg/gün 3 dozda (maksimum 6 gram/gün) Ya da Seftazidim 150 mg/kg/gün 3 dozda (maksimum 6 gram/gün) Ya da Meropenem 120 mg/kg/gün 3 dozda (maksimum 6 gram/gün) + Aminoglikozid; Gentamisin 7,5 mg/kg/gün 3 dozda Ya da Amikasin 15-22,5 mg/kg/gün 3 dozda (maksimum 1,5 gram/gün)
Hücrel immün yetmezlikler	Ampirik tedaviye ek Ampisilin 300-400 mg/kg/gün 4 ya da 6 dozda (maksimum 12 gram/gün)
Geçirilmiş nöroşirurji ve/veya cihaz varlığı (EVD, VP şant ya da kohlear implant)	Ampirik tedavi çoğu hastada yeterlidir. Alternatif olarak; Vankomisin 60 mg/kg/gün 4 dozda (maksimum 4 gram/gün) + Sefepim 150 mg/kg/gün 3 dozda (maksimum 6 gram/gün) Ya da Seftazidim 150 mg/kg/gün 3 dozda (maksimum 6 gram/gün) Ya da Meropenem 120 mg/kg/gün 3 dozda (maksimum 6 gram/gün) Gram negatif varlığında aminoglikozid eklenmelidir.
Kafa tabanı kırığı/ BOS kaçağı	Ampirik tedavi çoğu hastada yeterlidir.
Penetran kafa travması	Maligniteli nötropenik hastalar gibi tedavi edilmelidir.
Anatomik defektler (dermal sinüs gibi)	Ampirik tedavi çoğu hastada yeterlidir. Gram negatif varlığında aminoglikozid eklenmelidir.

Yenidoğan menenjitinde erken başlangıçlı (0-72 saat) ise ampicilin+ sefotaksim, geç başlangıçlı (4-30 gün) ise vankomisin+ sefotaksim tedavisi önerilir. Gram pozitif bir bakteri varlığında en az 14 gün, Gram negatif ise 21 gün ya da her iki durumda da steril BOS kültüründen sonra 14 gündür (uzun olan tedavi süresi seçilir). Tedavi dozları hastanın gestasyonel haftası ve postnatal gününe göre ayarlanır.

Klinik olarak ensefalit şüphesi olan hastalarda intravenöz asiklovir tedavisi başlanmalı ve BOS HSV PCR sonucunun negatif olduğu görülene kadar tedavi devam edilmelidir. VZV ve HSV ensefaliti düşünülen hastalarda asiklovir tedavisi verilmelidir. CMV ensefaliti genellikle antiviral tedavi gerektirmez, immun yetmezlik durumu varsa gansiklovir tedavisi verilebilir.

Tablo 5: HSV enfeksiyonu doğrulanmış hastalarda asiklovir tedavisi (64).

Yaş	Asiklovir Dozlama	Tedavi süresi
<3 ay	60 mg/kg/gün 3 dozda	21 gün
3 ay-11 yaş	30-45 mg/kg/gün 3 dozda	14-21 gün
12 yaş<	30 mg/kg/gün 3 dozda	14-21 gün

Hastaların takibinde yakın vital bulgu ve bilinç takibi yapılmalıdır. Gelişebilecek konvülsiyonlar için antiepileptik, şok bulguları açısından intravenöz sıvı ve inotrop desteği, yüksek ateş için antipiretik, elektrolit bozuklukları/ uygunsuz ADH sendromu açısından uygun sıvı elektrolit tedavisi, apne/solunum yetmezliği açısından ventilasyon tedavisi düzenlenmelidir. EVD ya da VP şant gibi intrakraniyal cihaz varlığında ise cihaz çıkarılmalı ya da değiştirilmelidir.

Antiinflatuar etkisinden dolayı tedavide kortikosteroidlerden faydalanılabilir. Özellikle beyin ödeme karşı deksametazon kullanılabilir. Deksametazon tedavisinin Hib menenjitli olan çocuklarda işitme kaybı ve nörolojik sekel risklerini azalttığı gösterilmiştir (65). Beyin ödemi açısından deksametazon tedavi dozu 0,15 mg/kg/doz 4 dozda 2-4 gün verilebilir. Steroidin ilk antibiyotik dozundan hemen önce ya da birlikte verilmesi önerilir.

2.10. KORUNMA

Korunmada kemoprofilaksi ya da aşılama yapılması esastır. Bakteriyel menenjit vakalarıyla yakın temas eden kişilere profilaksi yapılması gerekebilir. Profilaksidede asıl amaç, temaslı kişilerde invazif hastalık gelişme riskini azaltmaktır.

2.10.1. Kemoprofilaksi

Hib menenjiti ile temas sonrası; 48 aydan küçük, eksik aşıllı veya aşılanmamış ya da eksik aşılanmış çocukla aynı evde yaşayanlar peroral rifampin 20 mg/kg/gün tek doz (maksimum 600 mg/gün) 4 gün boyunca profilaksi almalıdır (66).

N. meningitidis enfeksiyonu olan biriyle 8 saatten uzun yakın teması (ev, yurt, askeriye gibi ortamlarda bulunanlar, birlikte uçak yolculuğu yapanlar gibi) olan ya da *N. meningitidis* enfeksiyonu olan birinin ağız salgılarıyla yakın teması (öpüşme, entübasyon gibi) olan kişiler tek doz intramuskuler seftriakson 15 yaşından büyükler için 250 mg/15 yaşından küçüklerde ise 125 mg ya da tek doz peroral siprofloksasin 500 mg (yetişkinler için) ya da peroral rifampin 1 aydan küçükse 5 mg/kg/doz 12 saatte 1 (2 gün boyunca), 1 ay ve daha büyük çocuklarda 10 mg/kg/doz 12 saatte 1 (2 gün boyunca), yetişkinlerde ise 600 mg/doz 12 saatte 1 (2 gün boyunca) şeklinde verilebilir (66).

Gebelik döneminde riskli annelerin Grup B streptokok kolonizasyonu açısından taranarak profilaktik antibiyotik tedavisi uygulanmasıyla yenidoğanlarda Grup B streptokok enfeksiyonlarının azaldığı gösterilmiştir (67).

2.10.2. Aşılama

Aşılar kişileri enfeksiyonlara karşı korumak için üretilen, vücuda çeşitli yollarla verilen biyolojik ürünlerdir. Belli canlı mikroorganizmaların laboratuvar koşullarında zayıflatılması ile (canlı aşılar) ya da mikroorganizmanın öldürülerek/toksik özellikleri yok edilerek (inaktif aşılar) ya da mikroorganizmanın antijenik yapısının haberci ribonükleik asit (mRNA)/deoksiribonükleik asit (DNA) içerecek şekilde (mRNA/DNA aşıları) oluşturulurlar. Tüm bunların ortak özelliği verilen kişide o mikroorganizmaya karşı bağışıklık yanıtı oluşturmaktır.

Ensefalite yönelik HSV' ye karşı aşı için prelinik laboratuvar çalışmaları yapılmıştır ancak klinik çalışmaları hala devam etmektedir.

Bakteriyel menenjitin mortalite ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle, etken patojenlere yönelik korunma da yıllar içinde önem kazanmıştır. Pnömokok ve Hib menenjitinin aşılama ile sıklığının azaldığı bilinmektedir.

Ülkemizde pnömokok ve Hib'e karşı ulusal çocukluk dönemi aşılama takvimine göre ücretsiz şekilde aile sağlığı merkezlerinde aşılama yapılmaktadır. En son 2020 yılında yapılan güncellemeyle çocukluk çağında genişletilmiş bağışıklama programı devam etmektedir.

Meningokok aşısı ulusal çocukluk dönemi aşılama takviminde bulunmamakla birlikte ocuk hekimleri tarafından hastalara önerilmektedir.

Erişkin ağında da pnömokok, Hib, meningokok aşıları riskli gruplara önerilmektedir.

a) Hib aşılama: Ulusal ocukluk dönemi aşılama takvimi (2020)'ye göre 2., 4., 6. ay sonu ve 18. ay sonunda rapel dozu yapılmak üzere Difteri-Aselüler Boğmaca-Tetanoz-İnaktif Polio- *Haemophilus influenzae* tip B aşısı'nı içeren beşli karma aşı olarak yapılmaktadır. Konjuge polisakkarid aşıdır. Splenektomi yapılan 15 ay-18 yaştaki aşısız çocuklara, işlemden en az 14 gün önce 1 kez Hib aşısı ya da Hib aşısı içeren herhangi bir aşının yapılması önerilir. Yapısal ya da işlevsel dalak yokluğu, orak hücre hastalığı, HIV enfeksiyonu, immünglobülin eksikliği, kompleman eksikliği, immunsupresif ilaç kullanımı gibi risk grubunda olan çocuklar ve öncesinde aşılanmamış olan 5-18 yaştaki çocuklara 1 kez Hib aşısı yapılması önerilir (68).

b) Pnömokok aşılama: Ulusal ocukluk dönemi aşılama takvimi (2020)'ye göre 2., 4. ve 12. ay sonunda konjuge pnömokok aşısı ismiyle yapılmaktadır. Pnömokok aşıları, saf polisakkarid ya da konjuge polisakkarid aşı olarak uygulanabilir. Saf polisakkarid aşısı (Pnömokok Polisakkarit aşısı (PPA23)), lkemizde 2 yaş üzeri hastalar için onaylı 23 valanlı bir aşıdır, zayıf immünolojik yanıt oluşturular. Konjuge polisakkarid (KPA) aşılar ise içerdiği polisakkarid kapsül ismine göre isimlendirilen KPA13, KPA15 ve KPA20 olarak uygulanan aşılardır. Çocukluk ağı rutin aşılamada KPA13 uygulanır. PPA invazif pnömokok riski yüksekse 2 yaş üstündeki çocuklara uygulanmalı ancak KPA aşı uygulanmasından sonra yapılmalıdır. Kronik kalp hastalığı (siyanotik konjenital kalp hastalığı ve kalp yetmezliği), kronik akciğer hastalığı,

diyabet, BOS kaçağı durumları, kohlear implant, orak hücreli anemi ve diğer hemoglobinopatiler, splenektomi/aspleni, HIV enfeksiyonu, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, immunsupresif ilaç kullanan/radyoterapi alan hastalar, malign kanser, lösemi, lenfoma, Hodgkin hastalığı, organ transplantasyonu, doğumsal ya da edinsel bağışıklık yetmezliği olan hastalar invazif pnömokok hastalığı açısından riskli gruplardır (68). Risk grubuna ya da hangi aşının (KPA/PPA) yapıldığına göre aşılama planı yapılır.

c) **Meningokok aşılama:** Meningokok aşısı Ulusal çocukluk dönemi aşılama takvimi (2020)'nde bulunmamaktadır ancak sağlık bakanlığı tarafından; kompleman eksikliği, splenektomi planlananlar ve uygulananlar, orak hücreli anemisi olanlar, immunmodulator tedavi kullananlar, BOS kaçağı olanlar, Eculizumab kullanan hastalara uygulanması önerilmektedir (69). Hac ve umre ziyareti yapacak kişilere, *N. meningitidis* ile laboratuvar ortamlarında karşılaşma riski olan sağlık çalışanlarına, düzensiz göçmenlerle temas halinde olan personele ve askerlik dönemindeki erlere sağlık bakanlığı tarafından menenjit aşılması yapılmaktadır. Hastalık yapan A, C, W-135, Y serotiplerine karşı konjuge polisakkarid aşılar, B serotipine karşı ise rekombinant protein aşı üretilmiştir. Konjuge polisakkarid aşılar, monovalan (MenA, MenC) ve kuadrivalan (MenACWY) olarak uygulanabilmektedir. Kuadrivalan aşılar, difteri toksoidi, tetanoz toksoidi gibi taşıyıcı proteinlerle konjuge edilerek üretilmiştir (MenACWY-DT, MenACWY-TT gibi). Ülkemizde Nimenrix™ (MenACWY-TT), Menveo™ (MenACWY-CRM), Menactra™ (MenACWY-DT), MenQuadfi™ (MenACYW-TT) ve Bexsero™ (MenB-4C) isimleriyle uygulanmaktadır, hastanın aşılama durumu ve yaşına göre dozlama programı değişmektedir.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya başlamadan önce Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 24.07.2024 tarih ve 2024-133 protokol kodu ile onay alınmıştır (Bkz. Ek-1). Çalışma 16.10.2024 tarihinde Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Eğitim Planlama Kurulunca uygun görülmüştür (Bkz. Ek-2).

1 Temmuz 2021-1 Haziran 2024 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde menenjit/ensefalit ön tanısıyla yatırılarak tetkik ve tedavi edilen >1 ay (1 ay altı hastalar yenidoğan grubuna girmekte olup, hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi görmektedirler.)- <18 yaş aralığındaki kadın ve erkek hastaların klinik, laboratuvar ve tedavi verileri, geriye dönük olarak Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden taranarak BOS Menenjit/Ensefalit PCR Paneli sonuçlarının klinik uygulamalardaki öneminin değerlendirilmesi planlandı.

Hastaların menenjit sınıflaması, Amerika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'nin aşağıda belirtilen 2024 sürveys tanımlamalarına göre yapıldı (70).

Kriterlerin en az birinin olması;

1)Hastadan tanı ya da tedavi amacıyla alınmış BOS'ta; BOS kültürü veya diğer mikrobiyolojik test metodlarıyla mikroorganizma(lar) saptanması

2)Menenjit ya da ventrikülit şüphesi olan hastada en az ikisinin olması; (I.>38 derece ateş ya da baş ağrısı, II. Meningeal irritasyon bulguları*, III. Kraniyal sinir tutulumu bulguları*)

Ve yukarıdaki bulgulara en az birinin eşlik etmesi;

a) BOS'ta artmış lökosit, artmış protein ve azalmış glukoz

b) BOS Gram boyamada mikroorganizma(lar) görülmesi

c) Hastadan tanı ya da tedavi amacıyla alınmış kan kültürü veya diğer mikrobiyolojik test metodlarıyla mikroorganizma(lar) saptanması

d) Mikroorganizma için tanısal tek İmmunoglobulin M antikor titresi ya da 4 kat artmış İmmunoglobulin G antikor titresi

3)1 yaş altı menenjit ya da ventrikülit şüphesi olan hastada en az ikisinin olması (I. Ateş (>38 derece) ya da hipotermi (<36 derece), apne*, bradikardi* ya da irritabilite*), II. Meningeal irritasyon bulguları*, III. Kraniyal sinir tutulumu bulguları*)

Ve yukarıdaki bulgulara en az birinin eşlik etmesi;

- a) BOS'ta artmış lökosit, artmış protein ve azalmış glukoz
- b) BOS Gram boyamada mikroorganizma(lar) görülmesi
- c) Hastadan tanı ya da tedavi amacıyla alınmış kan kültürü veya diğer mikrobiyolojik test metodlarıyla mikroorganizma(lar) saptanması
- d) Mikroorganizma için tanısal tek İmmunoglobulin M antikor titresi ya da 4 kat artmış İmmunoglobulin G antikor titresi

**başka bir nedene bağlanamaması*

Hastaların ensefalit sınıflaması, Dünya Sağlık Örgütü'nün aşağıda belirtilen 2003 sürveyans tanımlamalarına göre yapıldı (71).

Klinik olarak bir akut ensefalit sendromu vakası; herhangi bir yaştaki kişide, yılın herhangi bir zamanında akut başlangıçlı ateş ve bilinç durumunda değişiklik (konfüzyon, dezoryantasyon, koma ya da konuşma bozukluğu) ve/veya yeni başlangıçlı nöbetler (basit febril konvülsiyonlar hariç) olması olarak tanımlanır. Diğer erken klinik bulgular; irritabilite, somnolans veya sıradan ateşli hastalıkta görülen davranış değişikliklerinden daha abartılı anormal davranışları içerebilir.

Hastanemizde BOS Menenjit/Ensefalit (ME) PCR Paneli (BOS ME PCR Paneli bakteriyel, viral ve fungal etkenleri içermektedir; HSV-1, HSV-2, HHV-6, HHV-7, HHV-8, VZV, CMV, *Streptococcus agalactiae*, *Cryptococcus gattii*, HPeV, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, Enterovirüs, *Escherichia coli K1*) olarak Bio-Speedy Meningitis/Encephalitis RT-qPCR MX-17 (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) kiti kullanılmaktadır. Bio-Rad CFX96 Touch (Bio-Rad, Kaliforniya, Amerika Birleşik Devletleri) cihazında çalışılmaktadır.

3.1. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

1 Temmuz 2021-1 Haziran 2024 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde menenjit/ensefalit ön tanısıyla yatırılarak tetkik ve tedavi edilen >1 ay-<18 yaş aralığındaki kadın ve erkek hastalar

3.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMAMA KRİTERLERİ

- Kronik hastalığı olan
- COVID-19 (U07.1) pozitif olan
- İmmun Yetmezliği (D84.9) olan
- Tüberküloz (A15-A19) tanısı alan
- Brusella (A23) tanısı alan
- Ventriküloperitoneal şanti/Eksternal ventriküler drenaj sistemi olan (beyin omurilik sıvısı drenajı cihazının olması) (Z98.2)
- <1 ay olan hastalar

3.3. BAKILAN PARAMETRELER

Başvuru öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü, semptomların başlangıcı ile hastaneye başvuru arasındaki süre, başvuru tarihi, başvuru yaşı (ay), cinsiyet, ateş, ense sertliği, bilinç değişikliği, meningeal irritasyon bulguları (fontanel bombeliği, Kernig veya Brudzinski işareti), fokal nörolojik bulgu, kraniyal sinir tutulumu, döküntü ya da siyanoz, konvülsiyon; (fokal /jeneralize), yetersiz beslenme (malnütrisyon), anemi/hemoglobin değeri, lökosit sayıları, trombosit sayıları, eritrosit sedimentasyon hızı, serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi, prokalsitonin, çift kol kan kültürü, idrar kültürü, tam idrar tetkiği (nitrit pozitifliği/piyüri varlığı), Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) hücre sayımı (lökosit, polimorfonükleer lökositler, monosit, lenfosit, eritrosit.), BOS biyokimyası (BOS glukoz ve protein değerleri), BOS glukozu/eş zamanlı kan glukozu oranı, BOS Gram yayma, BOS kültürü, kan kültürü şişesine ekili BOS kültürü (lomber ponksiyonu travmatize olan vakalarda), BOS Menenjit/Ensefalit (ME) PCR Paneli sonucu, BOS HSV tip 1-2 PCR, Klinik olarak spesifik enfeksiyon düşünülen vakalarda etkene yönelik alınan ek BOS örneği (BOS TBC PCR, VZV PCR vb.), tedavide kullanılan antimikrobiyaller (antibiyotikler, antiviraller, antifungaller gibi) ve tedavi süreleri, tedavi değerlendirme amacıyla tekrar lomber ponksiyon yapıldıysa; BOS hücre sayımı (lökosit, polimorfonükleer lökositler, monosit, lenfosit, eritrosit.), BOS biyokimyası (BOS glukoz ve protein değerleri), BOS glukozu/eş zamanlı kan glukozu oranı, BOS Gram yayma, BOS kültürü, kan kültürü şişesine ekili BOS kültürü (lomber ponksiyonu travmatize olan vakalarda), BOS ME PCR Paneli

sonucu, BOS HSV tip 1-2 PCR sonuçları ve lomber ponksiyonun tedavinin kaçınıcı gününde yapıldığı, nörolojik sekeller (klinik muayene ve kraniyal bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilir), profilaksi ihtiyacı durumu (BOS'ta *H. influenzae* ve *N. meningitidis* üremesi olan hastalarla teması olan kişiler için verilir.) hastanede kalış süresi, yoğun bakım gereksinimi, mortalite.

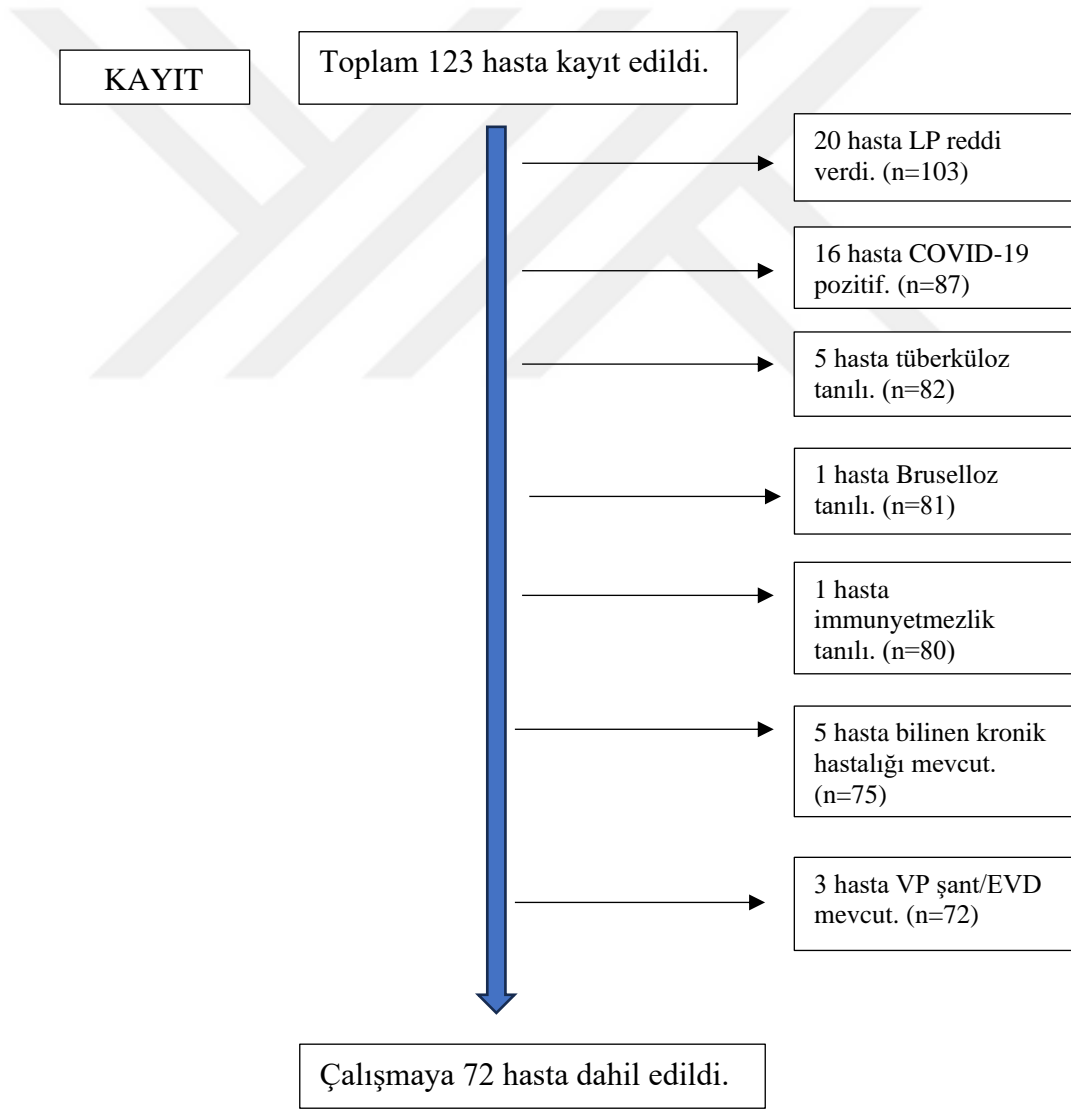
Çalışmamızda hastalar bakteriyel menenjit (BOS kültüründe ya da kan kültür şişesine ekili BOS kültüründe ya da BOS Menenjit/Ensefalit PCR panelinde bakteri (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae*, *L. monocytogenes*, *E.coli KI*) üremesi olması.), viral menenjit (BOS ME PCR panelinde virüs (HHV-6, HHV-7, HHV-8, VZV, CMV, HpeV, Enterovirüs) PCR pozitifliği olması ya da etkene yönelik alınan ek BOS tetkiğinde viral PCR pozitifliği) ve ensefalit (BOS ME PCR panelinde HSV-1/HSV-2 pozitif olanlar ve/veya BOS HSV PCR tip 1/tip 2 pozitif olması) olarak gruplandırıldı.

3.4. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Analizler SPSS 26.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyinde çalışılmıştır. Analizlerde kategorik değişkenler için frekans ve yüzde, nicel ölçümler için alt, üst, medyan ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Nicel ölçümlerin 2 gruplu değişkenler açısından incelenmesi Mann Whitney, 3 ve daha fazla gruplu değişkenler açısından incelenmesi Kruskal Wallis testi ile analiz edilmiştir.

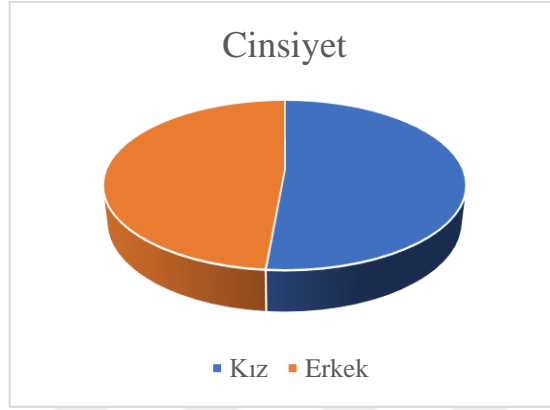
4. BULGULAR

1 Temmuz 2021-1 Haziran 2024 tarihleri arasında, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisine menenjit/ensefalit ön tanısıyla >1 ay-<18 yaş aralığındaki 123 kadın ve erkek hastanın yatışı yapıldı. Lomber Ponksiyon reddi nedeniyle 20 hastanın BOS numuneleri alınamadı ve çalışmaya dahil edilmedi. Dışlama kriterlerimize göre kalan 103 hastadan; 16 hasta COVID-19 pozitifliği, 5 hasta TBC tanısı, 1 hasta bruselloz tanısı, 1 hasta immün yetmezlik tanısı, 5 hasta kronik hastalığı olması, 3 hasta VP şant ya da EVD'si olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. 72 hasta analiz edildi ve incelendi.



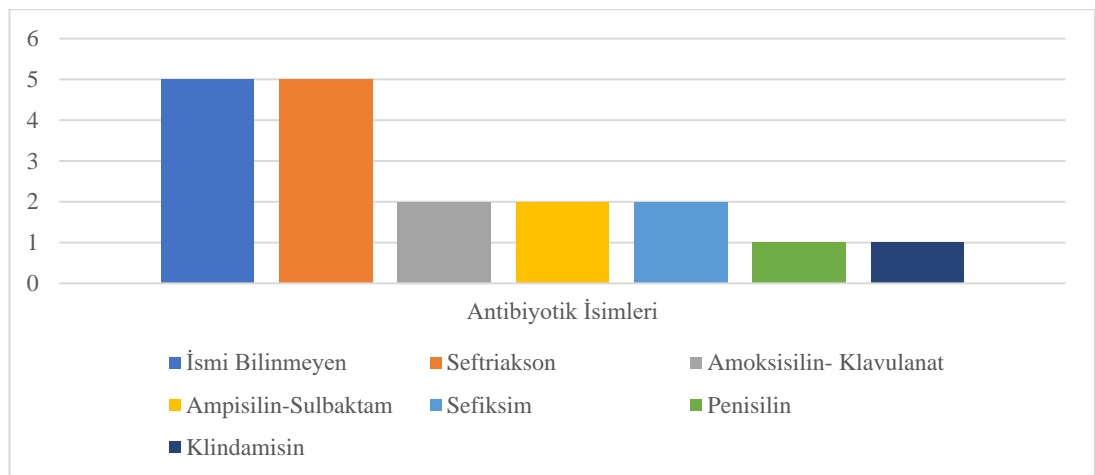
Şekil 1: Hastaların çalışmaya dahil edilme süreci

Çalışmaya dahil edilen 72 hastanın %51,4'ü (n=37) kız, %48,6'sı (n=35) erkektir. Hastalara ait yaş (ay) medyanı 23,5 olup, ortalaması $57,86 \pm 65,92$ 'dir. Semptom başlangıcı ile hastaneye başvuru arasındaki süre medyanı 2 gün, ortalaması ise $4,11 \pm 7,77$ gündür.



Şekil 2: Hastaların cinsiyet dağılımı

Hastalara başvuru öncesi antibiyotik kullanımını sorgulandığında, %25'i (n=18) başvuru öncesi antibiyotik kullanmış olup, %75'i (n=54) kullanmamıştır. Başvuru öncesi antibiyotik kullanan 18 hasta arasında, %27,8'i (n=5) kullandığı antibiyotik ismini belirtememiş, %27,8'i (n=5) Seftriakson, %11,1'i (n=2) Amoksisilin-Klavulanat, %11,1'i (n=2) Ampisilin-sulbaktam, %11,1'i (n=2) Sefiksım ve %27,8'i (n=1) Penisilin, %5,6'sı (n=1) Klindamisin kullanmıştır.



Şekil 3: Başvuru öncesi antibiyotik kullanan hastaların aldığı antibiyotiklerin isimleri ve sayıları

Hastalar başvuru anındaki bulguları açısından değerlendirildiğinde, 62 (%86,1) hastada ateş varken, 10 (%13,9) hastada ateş yoktur. Ense sertliği 25 (%34,7) hastada mevcutken, 47(%65,3) hastada bu bulgu gözlenmemiştir. Meningeal iritasyon bulguları (Kernig, Brudzinski ya da fontanel bombeliği) 22 (%30,6) hastada mevcutken, 50 (%69,4) hastada görülmemiştir. Bilinç değişikliği 14 (%19,4) hastada mevcutken, 58 (%80,6) hastada gözlenmemiştir. Fokal nörolojik bulgular 3 (%4,2) hastada tespit edilirken, 69 (%95,8) hastada bu bulgular gözlenmemiştir. Kraniyal sinir tutulumu 2 (%2,8) hastada mevcut olup, 70 (%97,2) hastada görülmemiştir. Hastaların 8'inde (%11,1) döküntü veya siyanoz varken, 64'ünde (%88,9) bu bulgular yoktur. Konvülsiyon 19 (%26,4) hastada başvuru şikayeti iken 53 (%73,6) hastada görülmemiştir. Malnütrisyon ise 4 (%5,6) hastada tespit edilirken, 68 (%94,4) hastada gözlenmemiştir.

Tablo 6: Hastaların başvuru anındaki bulguları

		n (%)
Ateş	Var	62(%86,1)
	Yok	10(%13,9)
Ense sertliği	Var	25(%34,7)
	Yok	47(%65,3)
Meningeal İritasyon Bulguları	Var	22(%30,6)
	Yok	50(%69,4)
Bilinç Değişikliği	Var	14(%19,4)
	Yok	58(%80,6)
Fokal nörolojik bulgu	Var	3(%4,2)
	Yok	69(%95,8)
Kranyal sinir tutulumu	Var	2(%2,8)
	Yok	70(%97,2)
Döküntü/Siyanoz	Var	8(%11,1)
	Yok	64(%88,9)
Konvülsiyon	Var	19(%26,4)
	Yok	53(%73,6)
Malnütrisyon	Var	4(%5,6)
	Yok	68(%94,4)

Hastalarda yaşa göre lökosit (WBC) düzeylerine bakıldığında, 6 (%8,33) hastada lökopeni, 25 (%34,72) hastada lökositoz tespit edilmiştir. WBC medyanı (alt-üst değer) $14,38 \times 10^9/L$ (3,34–45,37) olup, ortalaması $14,6 \pm 7,44$ 'tür. Trombosit düzeylerine bakıldığında, 4 (%23,5) hastada trombositopeni ve 13 (%76,5) hastada trombositoz saptanmıştır. Trombosit medyanı $329 \times 10^9/L$ (48–731) olup, ortalama $334,78 \pm 139,5$ 'tir. Hemogloblin (Hb) medyanı $11,25 \text{ gr/dL}$ (6,7–16,5) olup, ortalama aynı değerdedir ($11,25 \pm 1,73$).

Akut faz reaktanları açısından değerlendirildiğinde; CRP düzeyleri incelendiğinde, 20 (%27,8) hastada CRP 5 mg/L ve altında iken, 52 (%72,2) 5 mg/L 'nin üzerinde bulunmuştur. CRP medyanı $27,8 \text{ mg/L}$ (0–334,7) ve ortalaması $64,09 \pm 82,68$ 'dir. PCT düzeyleri 20 (%62,5) hastada $0,5 \text{ ng/mL}$ ve altında, 12 (%37,5) hastada ise $0,5 \text{ ng/mL}$ 'nin üzerinde saptanmıştır. PCT medyanı $0,33 \text{ ng/mL}$ (0,04–72,4) olup, ortalama $5,06 \pm 14,13$ 'tür. Eritrosit sedimentasyon hızı medyanı $17,5 \text{ mm/saat}$ (2–68), ortalaması ise $28,75 \pm 23,37$ 'dir.

Yetmiş iki hastanın 3'ünde (%4,2) BOS kültüründe bakteri üremesi mevcutken, 59'unda (%81,9) BOS kültüründe üreme olmamış ve 10 (%13,9) hastada BOS kültürü numunesi alınamamıştır (LP işlemi sırasında yeterli BOS gelmeyen hastalardan bazı BOS tetkikleri alınamadı.). BOS kültüründe üreme olan hastalardan 1'inde (%33,3) *Staphylococcus hominis*, 1'inde (%33,3) *Staphylococcus hominis* ve *Corynebacterium aurimucosum* birlikte, 1'inde (%33,3) *S. pneumoniae* izole edilmiştir. Kan kültür şişesine ekili BOS kültürü; 21 hastada çalışılmış olup, sadece 1 (%1,4) hastada üreme saptanmıştır, bu hastada *S. pneumoniae* üremiştir; 20 (%27,8) hastada kültürde üreme saptanmamış ve 51 (%70,8) hastada alınamamıştır.

Beyin omurilik sıvısı Menenjit/Ensefalit Polimeraz Zincir Reaksiyonu (ME PCR) Panelinde; 21 (%29,2) hastada etken saptanmıştır, 46 (%63,9) hastada etken saptanmamış ve 5 (%6,9) hastada bu tetkik alınamamıştır. Panelde etken saptanan hastalarda; 1 (%4,8) HSV-1, 1 (%4,8) HSV-2, 5 (%23,8) HHV-6, 3 (%14,3) HHV-7, 6 (%28,6) *S. pneumoniae*, 1 (%4,8) *H. influenzae*, 2 (%9,5) *N. meningitidis* ve 7 (%33,3) oranlarında enterovirüs izole edilmiştir. Etken saptanan hastalardan 5'inde birden fazla etken saptanmıştır; 1 hastada HHV-7 ve enterovirüs, 1 hastada HHV-7 ve *S. pneumoniae*, 1 hastada HHV-6 ve enterovirüs, 1 hastada *S. pneumoniae* ve *H. influenzae*, 1 hastada ise enterovirüs ve *N. meningitidis* birlikte saptanmıştır.

Beyin omurilik sıvısı Gram boyaması; 72 hastanın 37'sinde çalışılabilmiş olup, hastaların hiçbirinde mikroorganizma görülmemiştir. BOS Gram boyama ile lökosit; sadece 14 (%19,4) hastada görülmüştür. 35 hastada BOS Gram boyaması çalışılmamış olup, bunların 24'ü HBYS üzerinden BOS Gram boyama çalışması istemi yapılamadığı dönemdedir.

Beyin omurilik sıvısı hücre sayımı hastaların yaş gruplarına göre normal BOS değerlerine göre değerlendirildiğinde; 38 (%52,8) hastada pleositoz görülmüş, 31 (%43,1) hastada normal saptanmış ve 3 (%4,2) hastada alınamamıştır. BOS hücre sayımı incelemelerinde mm³'de, WBC medyanı (alt-üst değer) 7 (0–13019), ortalaması 734,49 ± 2009,36, polimorfonükleer (PMN) hücre medyanı 1 (0–10897), ortalaması ise 413,42 ± 1544,75, mononükleer (MN) hücre medyanı 6 (0–3871) ve ortalaması 324,99 ± 697,17, eritrosit (RBC) medyanı 100 (0–2168000), ortalaması 37337,06 ± 263230,8'dir.

Beyin omurilik sıvısı biyokimya analizi hastaların yaş gruplarına göre normal BOS değerlerine göre değerlendirildiğinde; 13 (%18,1) hastada patolojik, 56 (%77,8) hastada normal saptanmış ve 3 (%4,2) hastada alınamamıştır. BOS biyokimya analizinde mg/dL'de, BOS glukoz medyanı 58,5 (alt-üst değer) (32,1–87,3) olup, ortalaması 58,08 ± 11,58, BOS protein medyanı 20,6 (6,2–164,9), ortalaması ise 29,71 ± 29,1'dir.

Beyin omurilik sıvısı glukoz/kan glukoz oranı 15 (%55,6) hastada 0,66 ve altında, 12 (%44,4) hastada 0,66'nın üzerinde tespit edilmiştir. BOS glukoz/kan glukoz oranı medyanı 0,63 (0,43–0,84), ortalaması ise 0,63 ± 0,11'dir.

Beyin omurilik sıvısı HSV PCR; 41 hastada gönderilmiş, 2 (%2,8) hastada pozitif, 39 (%54,2) hastada negatif saptanmıştır. Pozitif saptanan vakalarda, 1 hastada (%50) HSV-1 ve 1 hastada (%50) HSV-2 tespit edilmiştir.

Etkene yönelik alınan ek BOS incelemesi (TBC PCR, VZV PCR gibi) 38 hastada gönderilmiş olup, 1 (%1,4) hastada VZV PCR pozitif saptanmıştır, kalan 37 (%51,4) hastada ise BOS TBC PCR çalışılmış olup negatif sonuçlanmıştır, hali hazırda TBC olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tablo 7: Hastaların BOS bulguları ve saptanan etkenler

		n (%)
BOS Kültürü	Üreme var	3(%4,2)
	Üreme yok	59(%81,9)
	Alınamadı	10(%13,9)
BOS Kültüründe üreyen mikroorganizma	<i>S. hominis</i>	1(%33,3)
	<i>S. hominis+</i> <i>C. aurimucosum</i>	1(%33,3)
	<i>S. pneumoniae</i>	1(%33,3)
Kan kültür şişesine ekili BOS kültürü	Üreme var	1(%1,4)
	Üreme yok	20(%27,8)
	Alınamadı	51(%70,8)
Kan kültür şişesine ekili BOS kültüründe üreyen mikroorganizma	<i>S.pneumoniae</i>	1(%100)
BOS Menenjit/Ensefalit Polimeraz Zincir Reaksiyonu Paneli	Etken saptanan	21(%29,2)
	Etken saptanmayan	46(%63,9)
	Alınamadı	5(%6,9)
BOS Menenjit/Ensefalit Polimeraz Zincir Reaksiyonu Panelinde saptanan etkenlerin İsimleri	HSV-1	1(%4,8)
	HSV-2	1(%4,8)
	HHV-6	5(%23,8)
	HHV-7	3(%14,3)
	<i>S. pneumoniae</i>	6(%28,6)
	<i>H. influenzae</i>	1(%4,8)
	<i>N. meningitidis</i>	2(%9,5)
Enterovirus	7(%33,3)	

Tablo 8: Hastaların BOS bulguları ve saptanan etkenler-2

		n (%)
BOS Gram boyaması mikroorganizma	Var	0(%0)
	Yok	37(%51,4)
	Alınamadı	35(%48,6)
BOS Gram boyaması lökosit	Var	14(%19,4)
	Yok	23(%31,9)
	Alınamadı	35(%48,6)
BOS hücre sayımında pleositoz	Var	38(%52,8)
	Yok	31(%43,1)
	Alınamadı	3(%4,2)
BOS biyokimyasında patoloji	Var	13(%18,1)
	Yok	56(%77,8)
	Alınamadı	3(%4,2)
BOS HSV PCR pozitifliği	Var	2(%2,8)
	Yok	39(%54,2)
	Alınamadı	31(%43,1)
Pozitif saptanan BOS HSV PCR tipleri	Tip-1	1(%50)
	Tip-2	1(%50)
Etkene yönelik alınan ek BOS incelemesinde PCR pozitifliği (TBC PCR, VZV PCR gibi)	Var	1(%1,4)
	Yok	37(%51,4)
	Alınamadı	34(%47,2)
Etkene yönelik alınan ek BOS incelemesinde saptanan etken	VZV	1(%100)

Hastalara uygulanan tedavi seçeneklerine bakıldığında, başlangıç tedavi olarak en sık kullanılan tedavi %50 oranında vankomisin, seftriakson ve asiklovir kombinasyonudur. Bunu %16,7 oranında vankomisin, sefotaksim ve asiklovir kombinasyonu takip etmektedir. Ayrıca, %6,9 oranında vankomisin ve seftriakson, %6,9 oranında asiklovir ve seftriakson, %4,2 oranında vankomisin, sefepim ve asiklovir kombinasyonları uygulanmıştır. Tek başına seftriakson %2,8, sefotaksim ise %2,8 oranında tercih edilmiştir. Diğer tedavi seçenekleri daha düşük oranlarda uygulanmıştır; örneğin, %1,4 oranında asiklovir, sefotaksim ve asiklovir veya vankomisin, meropenem ve flukonazol kombinasyonları uygulanmıştır.

Tablo 9: Başlangıç tedavi kombinasyonları

		n (%)
Başlangıç tedavi kombinasyonları	Asiklovir	1(%1,4)
	Asiklovir+ Seftriakson	5(%6,9)
	Vankomisin+ Seftriakson+ Asiklovir	36(%50)
	Vankomisin+ Seftriakson	5(%6,9)
	Vankomisin+ Sefotaksim	2(%2,8)
	Vankomisin+ Sefotaksim+ Asiklovir	12(%16,7)
	Vankomisin+ Meropenem+ Flukonazol	1(%1,4)
	Seftriakson	2(%2,8)
	Vankomisin+ Sefepim+ Asiklovir	3(%4,2)
	Sefotaksim	2(%2,8)
	Sefotaksim+ Asiklovir	1(%1,4)

Beyin omurilik sıvısı ME PCR panelinde 1 hastada HSV-1, 1 hastada HSV-2, 1 hastada BOS HSV-1 PCR pozitifliği ve 1 hastada BOS HSV-2 PCR pozitifliği saptanması nedeniyle 4 (%5,6) hastada LP tekrarı yapılmıştır.

Lomber ponksiyon tekrarının yapıldığı gün medyanı 17 (4–21) ve ortalaması $14,75 \pm 7,8$ 'dir.

Tekrarlanan LP sonucunda 4 hastanın alınan BOS kültürlerinde üreme saptanmamıştır. BOS Gram boyaması sadece 1 hastada çalışılmış, bu hastada da mikroorganizma ya da lökosit görülmemiştir.

Beyin omurilik sıvısı ME PCR Paneli sadece 2 hastada çalışılmış olup, 1 (%1,4) hastada etken olarak yalnızca HHV-7 izole edilmiştir. BOS HSV PCR 3 hastada çalışılmış olup, tüm bu hastalarda negatif saptanmıştır.

Beyin omurilik sıvısı hücre sayımı 4 (%5,6) hastada çalışılmış ve tüm bu hastalarda pleositoz saptanmıştır. BOS biyokimyası 4 (%5,6) hastada çalışılmış ve tüm bu hastalarda normal saptanmıştır.

Lomber ponksiyon tekrarı yapılan hastalarda etkene yönelik ek testler için BOS örneği alınmamıştır.

Çift kol kan kültürlerinde 5 (%6,9) hastada üreme saptanmış, 61 (%84,7) hastada üreme olmamış ve 6 (%8,3) hastada örnek alınmamıştır. Çift kol kan kültürü üremesi olan hastalarda 1 (%20) *Enterococcus durans*, 1 (%20) *Staphylococcus epidermidis*, 1 (%20) *Neisseria meningitidis*, 1 (%20) *Pseudomonas stutzeri* ve 1 (%20) *Streptococcus pneumoniae* izole edilmiştir.

Tam idrar tetkikinde nitrit ya da piyüri 10 (%13,9) hastada görülmüş, 46 (%63,9) hastada görülmemiş ve 16 (%22,2) hastada bu tetkik çalışılmamıştır. İdrar kültüründe 2 (%2,8) hastada üreme olup, 50 (%69,4) hastada negatif bulunmuş ve 20 (%27,8) hastada bu tetkik yapılmamıştır. İdrar kültüründe üreme olan hastalarda 1 (%50) *Escherichia coli* ve 1(%50) *Klebsiella pneumoniae* izole edilmiştir.

Tablo 10: Çift kol kan kültürü ve idrar tetkiği sonuçları

		n (%)
Çift kol kan kültürü	Üreme var	5(%6,9)
	Üreme yok	61(%84,7)
	Alınmadı	6(%8,3)
Çift kol kan kültüründe üreyen mikroorganizma	<i>Enterococcus durans</i>	1(%20)
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1(%20)
	<i>Neisseria meningitidis</i>	1(%20)
	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1(%20)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1(%20)
Tam idrar tetkiği (nitrit/piyüri)	Var	10(%13,9)
	Yok	46(%63,9)
	Alınmadı	16(%22,2)
İdrar kültüründe üreme	Var	2(%2,8)
	Yok	50(%69,4)
	Alınmadı	20(%27,8)
İdrar kültüründe üreyen mikroorganizma	<i>Escherichia coli</i>	1(%50)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1(%50)

Hastalar komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde; nörolojik sekel 2 (%2,8) hastada görülmüş olup, 68 (%94,4) hastada sekel gelişmemiş ve 2 (%2,8) hastada bu bilgi alınmamıştır. Nörolojik sekel olarak, tüm vakalarda (%100) spastisite rapor edilmiştir. Nörolojik sekel olarak spastisite gelişen bu hastalardan 1'inde BOS ME PCR panelinde HSV-1 saptanmışken, diğerinde BOS HSV-1 PCR pozitifliği saptanmıştır. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ihtiyacı 2 (%2,8) hastada olmuş, 70 (%97,2) hastada olmamıştır. Dış merkez YBÜ'ye sevk edilen 2 hastanın sekel durumu öğrenilememiştir. Mortalite serviste yatan hiçbir hastada görülmemiş ancak 1 (%1,4) hastada mortalite durumu bilinmemektedir (Bu hasta meningokoksemi ön tanısıyla dış merkez yoğun bakım ünitesine sevk edilmiş olup klinik seyri öğrenilememiştir.). Profilaksi ihtiyacı 4 (%5,6) hastada mevcutken, 68 (%94,4) hastada profilaksi ihtiyacı bulunmamaktadır. Bu 4 hastanın 2'sinde BOS ME PCR panelinde *N. meningitidis*, 1'inde *H. influenzae* saptanmışken, 1 hastada ise genel durumu kötü olduğundan LP yapılamamış, alınan çift kol kan kültüründe *N. meningitidis* üremesi olmuştur.

Tüm hastalarda yatış süresi medyanı 10 gün (alt-üst) (1–51), ortalaması ise $11,81 \pm 6,83$ gündür.

Beyin omurilik sıvısı ME PCR Paneli ile BOS kültürü arasındaki ilişki incelendiğinde, yapılan Ki-kare testi sonucunda anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p = 0,023$). BOS ME PCR panelinde etken saptanan 17 hastanın 3'ünde (%17,6) BOS kültüründe de üreme saptanmış, BOS ME PCR panelinde etken saptanan 14 hastada (%82,4) BOS kültüründe üreme olmamıştır.

Beyin omurilik sıvısı kültüründe üreme olan hastalarda ($n=3$) izole edilen mikroorganizmalar *S. hominis* (%33,3), *S. hominis* ve *C. aurimucosum* birlikte (%33,3) ve *S. pneumoniae* (%33,3) olarak tespit edilmiştir ancak bu hastaların sadece 1'inde hem BOS ME PCR paneli hem de BOS kültüründe *S. pneumoniae* saptanmıştır. BOS kültüründe üreme saptanan diğer 2 hastada ise HHV-6 saptanmıştır.

Beyin omurilik sıvısı ME PCR panelinde etken saptanan BOS kültüründe üreme olmayan 14 hastada 1 HSV-1, 1 HSV-2, 1 *H. influenzae*+*S. pneumoniae*, 1 *N. meningitidis*+enterovirüs, 1 HHV-6+enterovirüs, 1 HHV-7+*S. pneumoniae*, 1 enterovirüs+HHV-7, 1 HHV-6, 1 HHV-7, 2 *S. pneumoniae*, 3 enterovirüs görülmüştür.

Beyin omurilik sıvısı ME PCR panelinde etken saptanmayan hastalarda ($n=40$), BOS kültüründe de üreme olmamıştır.

Beyin omurilik sıvısı ME PCR paneli ile kan kültür şişesine ekili BOS kültürü arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 0,300$). BOS ME PCR panelinde etken saptanan 1 (%16,7) hastada, kan kültür şişesine ekili BOS kültüründe de üreme saptanmıştır. Bu hastada iki tetkikte de *S. pneumoniae* saptanmıştır. BOS ME PCR panelinde etken saptanan 5 (%83,3) hastanın hiçbirinde kan kültür şişesine ekili BOS kültüründe üreme saptanmamıştır. BOS ME PCR panelinde etken saptanmayan hastalarda kan kültür şişesine ekili BOS kültüründe de üreme olmamıştır.

Tablo 11: BOS ME PCR paneli BOS kültürü ile ilişkisi

		BOS ME PCR panel		p
		Etken saptanan	Etken saptanmayan	
		n (%)	n (%)	
BOS Kültürü	Üreme var	3(%17,6)	0(%0)	0,023
	Üreme yok	14(%82,4)	40(%100)	
BOS Kültüründe üreyen mikroorganizma	<i>S. hominis</i>	1(%33,3)	0(%0)	
	<i>S. hominis+C. aurimucosum</i>	1(%33,3)	0(%0)	
	<i>S. pneumoniae</i>	1(%33,3)	0(%0)	
Kan kültür şişesine ekili BOS kültürü	Üreme var	1(%16,7)	0(%0)	0,300
	Üreme yok	5(%83,3)	14(%100)	

Beyin omurilik sıvısı hücre sayımında pleositoz varlığı ile BOS ME PCR panelinde etken saptanması arasındaki ilişki, yapılan Ki-kare testi sonucunda anlamlı bulunmuştur ($p = 0,004$). BOS hücre sayımında pleositoz olan 17 hastanın (%45,9) BOS ME PCR panelinde etken saptanmışken, BOS'da pleositoz olmayan 3 hastada (%10,3) BOS ME PCR panelinde etken saptanmıştır. BOS'da pleositoz olan 20 hastada (%54,1) BOS ME PCR panelinde etken saptanmamış, BOS'da pleositoz olmayan 26 hastada (%89,7) BOS ME PCR panelinde etken saptanmamıştır.

Beyin omurilik sıvısında pleositoz olan hastaların BOS ME PCR panelinde HSV-1, HSV-2, HHV-6, HHV-7, enterovirüs, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* etkenlerinin saptandığı görülmüştür.

Beyin omurilik sıvısında pleositoz olmayan hastaların BOS ME PCR panelinde HHV-6, enterovirüs, *N. meningitidis* etkenlerinin saptandığı görülmüştür.

Beyin omurilik sıvısı hücre sayımında pleositoz varlığı ile BOS kültüründe üreme olması arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 1,000$). BOS’da pleositoz olan hastalardan 2’sinde (%6,3) BOS kültüründe üreme saptanmışken, BOS’da pleositoz olmayan hastalardan 1’inde (%3,8) BOS kültüründe üreme görülmüştür. BOS’da pleositoz olan 30 hastada (%93,7) ve BOS’da pleositoz olmayan 25 hastada (%96,2) BOS kültürü steril görülmüştür.

Beyin omurilik sıvısı ME PCR panelde etken saptanan hastalarda, BOS’da pleositoz anlamlı olarak daha fazla saptandı. BOS kültürlerinde sadece 3 hastada üreme saptanmıştı (*S. hominis*, *S. hominis* ve *C. aurimucosum* birlikte, *S. pneumoniae*) ve hastaların 2’sinde kontaminasyon kabul edildi, bu yüzden istatistiksel olarak anlamlı karşılaştırılabilir bulgu kabul edilmedi.

Tablo 12: BOS ME PCR ve BOS kültürü ile BOS hücre sayımı ilişkisi

		BOS hücre sayımı		p
		Pleositoz var	Pleositoz yok	
		n (%)	n (%)	
BOS Menenjit/Ensefalit PCR panelinde saptanan etken	Var	17(%45,9)	3(%10,3)	0,004
	Yok	20(%54,1)	26(%89,7)	
BOS Kültüründe üreme	Var	2(%6,3)	1(%3,8)	1,000
	Yok	30(%93,7)	25(%96,2)	

Beyin omurilik sıvısı glukoz düzeyleri açısından, BOS ME PCR panelde etken saptanan ve saptanmayan hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,178$). BOS ME PCR panelinde etken saptanan hastaların BOS glukoz medyanı 57,6 mg/dL (32,1–87,3) olup, ortalaması $54,87 \pm 14,75$ ’dir. BOS ME PCR panelinde etken saptanmayan hastaların glukoz medyanı ise 60,75 mg/dL (38,1–85) olup, ortalaması $59,58 \pm 10,14$ ’tür.

Beyin omurilik sıvısı protein düzeylerinde ise anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p = 0,010$). BOS ME PCR panelinde etken saptanan hastaların, BOS protein medyanı 26,95 mg/dL (9,9–164,9) olup, ortalaması $44,31 \pm 41,42$ ’dir. BOS ME PCR panelinde etken saptanmayan hastaların protein medyanı 17,8 mg/dL (6,2–113,6) olup, ortalaması $23,92 \pm 20,43$ ’tür. BOS ME PCR panelinde etken saptanan hastalarda protein düzeyi daha yüksek bulunmuştur. BOS proteinin yüksek olan hastaların, BOS

ME PCR panelinde enterovirüs, HSV-2, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* etkenlerinin saptandığı görülmüştür.

Tablo 13: BOS ME PCR ile BOS biyokimyası ilişkisi

	BOS ME PCR panelinde saptanan etken				P
	Var		Yok		
	(Alt_üst) Medyan	Ort±ss	(Alt_üst) Medyan	Ort±ss	
BOS glukoz	(32,1_87,3)57,6	54,87±14,75	(38,1_85)60,75	59,58±10,14	0,178
BOS protein	(9,9_164,9)26,95	44,31±41,42	(6,2_113,6)17,8	23,92±20,43	0,010

İntrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) ile hasta cinsiyeti arasında yapılan Ki-kare testi sonucunda anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,593$). Bakteriyel menenjit vakalarının %25'i kız, %75'i erkek; viral menenjit vakalarının %45,5'i kız, %54,5'i erkek ve ensefalit vakalarının %66,7'si kız, %33,3'ü erkektir.

Yaş (ay) açısından intrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,399$).

Başvuru öncesi antibiyotik kullanımı ile intrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 1,000$).

Ateş varlığı ile intrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 1,000$). Bakteriyel menenjit vakalarının %87,5'inde, viral menenjit vakalarının %81,8'inde ve ensefalit vakalarının %100'ünde ateş görülmüştür.

Ense sertliği ($p = 0,417$) ve MİB ($p=1,000$) ile intrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ense sertliği, bakteriyel menenjit hastalarının %75'inde, viral menenjit hastalarının %45,5'inde ve ensefalit hastalarının %33,3'ünde görülmüştür. MİB, bakteriyel menenjit hastalarının %37,5'inde, viral menenjit hastalarının %27,3'ünde ve ensefalit hastalarının %33,3'ünde görülmüştür.

Bilinç değişikliği ile intrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) arasında anlamlı bir fark bulunma eşiğine yaklaşmıştır ($p = 0,069$). Bilinç değişikliği, bakteriyel menenjit hastalarının %37,5'inde ve ensefalit

hastalarının %33,3'ünde görülürken, viral menenjit hastalarının hiçbirinde (%0) bilinç değişikliği saptanmamıştır.

Fokal nörolojik bulgular ($p = 0,136$), kraniyal sinir tutulumu ($p = 0,238$), döküntü veya siyanoz ($p = 1,000$) ve konvülsiyon varlığı ($p = 0,211$) ile intrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

İntrakraniyal enfeksiyonu (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) olan hiçbir hastada malnütrisyon görülmemiştir.

Nörolojik sekel varlığı ile intrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) arasında yapılan Ki-kare testi sonucunda anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0,024$). Ensefalit vakalarının %50'sinde nörolojik sekel tespit edilirken, bakteriyel ve viral menenjit vakalarının hiçbirinde (%0) nörolojik sekel saptanmamıştır.

Tablo 14: İntrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) ve hastaların klinik özellikleri arasındaki ilişki

		Bakteriyel menenjit	Viral menenjit	Ensefalit	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kız	2(%25)	5(%45,5)	2(%66,7)	0,593
	Erkek	6(%75)	6(%54,5)	1(%33,3)	
Antibiyotik kullanımı	Var	2(%25)	2(%18,2)	0(%0)	1,000
	Yok	6(%75)	9(%81,8)	3(%100)	
Ateş	Var	7(%87,5)	9(%81,8)	3(%100)	1,000
	Yok	1(%12,5)	2(%18,2)	0(%0)	
Ense sertliği	Var	6(%75)	5(%45,5)	1(%33,3)	0,417
	Yok	2(%25)	6(%54,5)	2(%66,7)	
Meningeal İrritasyon Bulguları	Var	3(%37,5)	3(%27,3)	1(%33,3)	1,000
	Yok	5(%62,5)	8(%72,7)	2(%66,7)	
Bilinç değişikliği	Var	3(%37,5)	0(%0)	1(%33,3)	0,069
	Yok	5(%62,5)	11(%100)	2(%66,7)	
Fokal nörolojik bulgu	Var	0(%0)	0(%0)	1(%33,3)	0,136
	Yok	8(%100)	11(%100)	2(%66,7)	
Kraniyal sinir tutulumu	Var	2(%25)	0(%0)	0(%0)	0,238
	Yok	6(%75)	11(%100)	3(%100)	
Döküntü/Siyanoz	Var	0(%0)	1(%9,1)	0(%0)	1,000
	Yok	8(%100)	10(%90,9)	3(%100)	
Konvülsiyon	Var	1(%12,5)	2(%18,2)	2(%66,7)	0,211
	Yok	7(%87,5)	9(%81,8)	1(%33,3)	
Malnütrisyon	Var	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
	Yok	8(%100)	11(%100)	3(%100)	
Nörolojik sekel	Var	0 (%0)	0 (%0)	2(%50)	0,024
	Yok	8(%100)	11(%100)	2(%50)	

Lökosit değerleri açısından intrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) arasında farkın anlamlılık sınırına yaklaştığı görülmüştür ($p = 0,052$). Bakteriyel menenjit hastalarının WBC medyanı $21,4 \cdot 10^9/L$ (4,32–45,37) ve ortalaması $21,78 \pm 11,77$ iken, viral menenjit hastalarının medyanı $14,17 \cdot 10^9/L$ (5–18,39), ortalaması $12,58 \pm 4,9$; ensefalit hastalarının medyanı $8,19 \cdot 10^9/L$ (4,48–15,63), ortalaması ise $9,43 \pm 5,68$ 'dir.

Hemoglobin düzeyleri açısından intrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,916$)

Trombosit düzeyleri açısından intrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ancak anlamlı fark sınırda bulunmuştur ($p = 0,061$). Bakteriyel menenjit hastalarının trombosit medyanı $385,5 \cdot 10^9/L$ (202–621), viral menenjit hastalarının medyanı $371 \cdot 10^9/L$ (158–654), ensefalit hastalarının medyanı ise $201 \cdot 10^9/L$ (198–227) olarak saptanmıştır.

C-reaktif protein düzeyleri açısından intrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0,024$). Bakteriyel menenjit hastalarının CRP medyanı $72,15 \text{ mg/L}$ (1,3–211), viral menenjit hastalarının medyanı $6,2 \text{ mg/L}$ (1,1–57,8) ve ensefalit hastalarının medyanı ise 0 mg/L (0–4) olarak tespit edilmiştir. Bakteriyel menenjit hastalarında CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Beyin omurilik sıvısı WBC düzeyleri açısından intrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p = 0,020$). Bakteriyel menenjit hastalarının BOS WBC medyanı mm^3 'de $3863,5$ (3–13019) olup, viral menenjit hastalarının medyanı mm^3 'de 180 (3–2367) ve ensefalit hastalarının medyanı mm^3 'de 65 (10–1205) olarak bulunmuştur. Bakteriyel menenjit hastalarında BOS WBC düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksektir.

Beyin omurilik sıvısı PMN düzeyleri açısından da intrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0,012$). Bakteriyel menenjit hastalarının BOS PMN medyanı mm^3 'de 2200 (0–10897), viral menenjit hastalarının medyanı mm^3 'de 29 (0–420) ve ensefalit

hastalarının medyanı ise mm³'de 7 (0–10) olarak bulunmuştur. Bakteriyel menenjit hastalarında BOS PMN düzeyleri diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksektir.

Beyin omurilik sıvısında MN (p = 0,137) ve BOS RBC (p = 0,901) düzeyleri açısından intrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Beyin omurilik sıvısı glukoz düzeyleri (p = 0,165) ve BOS protein düzeyleri (p = 0,246) açısından intrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Beyin omurilik sıvısında pleositoz (p = 0,675), BOS glukoz/kan glukoz oranı (p = 0,600) ve BOS Gram boyamada WBC varlığı (p = 0,792) ile intrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) arasında yapılan Ki-kare testi sonucunda anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Lökosit değerlerine göre lökositoz/lökopeni ile intrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p = 0,126).

Trombosit düzeyleri ile intrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Trombositopeni hiçbir hasta grubunda görülmemiştir. Trombositoz ise bakteriyel ve viral menenjit hastalarının %100'ünde tespit edilirken, ensefalit hastalarında görülmemiştir.

C-reaktif protein düzeyleri ile intrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) arasında anlamlı bir ilişki sınırında bir bulgu gözlenmiştir (p = 0,067). CRP 5 mg/L ve altında olan hastalar, bakteriyel menenjit grubunda %25, viral menenjit grubunda %27,3 ve ensefalit grubunda %100 olarak bulunmuştur. CRP 5 mg/L'nin üzerinde olan hastalar ise bakteriyel menenjit grubunda %75, viral menenjit grubunda %72,7 ve ensefalit grubunda %0'dır.

Çift kol kan kültürleri ile intrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p = 0,788). Çift kol kan kültürlerinde üreme, bakteriyel menenjit vakalarının %14,3'ünde ve viral menenjit vakalarının %10'unda görülmüş, ensefalit menenjit vakalarında (%0) ise saptanamamıştır.

Çift kol kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar incelendiğinde, bakteriyel menenjit vakalarının 1'inde çift kol kan kültüründe *S. pneumoniae* tespit

edilmiştir, viral menenjit vakalarının 1'inde ise çift kol kan kültüründe *S. epidermidis* izole edilmiştir. Diğer mikroorganizmalar (*E. durans*, *N. meningitidis*, *P. stutzeri*) hiçbir grupta izole edilmemiştir (p = 0,157). (Çift kol kan kültüründe *N. meningitidis* saptanan 1 hastada genel durum bozukluğu nedeniyle LP yapılamamış olup, meningokoksemi ön tanısıyla dış merkez YBÜ'ye sevk edilmiştir.)

Tam idrar tetkiki ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p = 0,365). İdrar kültüründe üreme hiçbir intrakraniyal enfeksiyon grubunda saptanmamıştır.

Tablo 15: İntrakraniyal enfeksiyonlar (bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit) ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki

		Bakteriyel menenjit	Viral menenjit	Ensefalit	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
BOS hücre sayımında pleositoz	Var	7(%87,5)	8(%80)	3(%100)	0,675
	Yok	1(%12,5)	2(%20)	0(%0)	
BOS glukoz/kan glukoz oranı	0,66 ve altı	1(%50)	2(%100)	0(%0)	0,600
	0,66 üstü	1(%50)	0(%0)	1(%100)	
Lökositöz/lökopeni	Lökopeni	1(%14,3)	1(%20)	1(%25)	0,126
	Lökositöz	6(%85,7)	4(%80)	1(%25)	
Trombositöz/trombositopeni	Trombositopeni	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
	Trombositöz	2(%100)	2(%100)	0(%0)	
CRP düzeyi (mg/L)	5 ve altı	2(%25)	3(%27,3)	3(%100)	0,067
	5 üstü	6(%75)	8(%72,7)	0(%0)	
BOS Gram boyamada WBC	Var	4(%66,7)	5(%71,4)	1(%100)	0,792
	Yok	2(%33,3)	2(%28,6)	0(%0)	
Çift kol kan kültüründe üreme	Var	1(%14,3)	1(%10)	0(%0)	0,788
	Yok	6(%85,7)	9(%90)	3(%100)	
Çift kol kan kültüründe üreyen mikroorganizma	E.Durans	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0,157
	S.Epidermidis	0(%0)	1(%100)	0(%0)	
	N. Meningitidis	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
	P.Stutzeri	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
	S.pneumoniae	1(%100)	0(%0)	0(%0)	

Yatış süresi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p = 0,000$). Bakteriyel menenjit grubunda ortalama yatış süresi 15 gün (medyan 14 gün), viral menenjit grubunda 9,82 gün (medyan 10 gün) ve ensefalit grubunda 25,67 gün (medyan 27 gün) olarak bulunmuştur. En uzun yatış süresi ensefalit grubundadır.



5. TARTIŞMA

Çocukluk döneminde yaşanacak durumların tüm yaşamı etkileyebileceği göz önünde bulundurulduğunda, yüksek mortalite oranına sahip olması ve ağır morbidite ile seyretmesi nedeniyle menenjit ve ensefalitin erken tanınması, tedavisinin uygun şekilde yapılması ve çocukların bu enfeksiyonlardan korunması ciddi öneme sahiptir. Çocukların aşılınması ve riskli grupların belirlenerek profilaksi uygulanması gerekir.

Menenjit tanılı hastaların epidemiyolojik açıdan değerlendirildiği çalışmalara bakılacak olursa 2022-2023 yıllarında Japonya’da Mizuno S. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %41,6’sı kız, %58,4’ü erkek, hastaların %81,9’unda ateş saptanmış (72). İki bin on dokuz’da Çin’de Wang C. ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir sürveyans çalışmasında hastaların %35,6’sı kız, %64,3’ü erkek, yine en sık başvuru semptomu ateş olarak görülmüş (73). Najmadden ZB. ve arkadaşları tarafından 2023 yılında Irak’da çocuklardaki menenjit salgını dönemini kapsayan epidemiyolojik çalışmada erkek cinsiyet oranı %54,8 ve hastaların tamamında ateş (%100) görülmüş (74). Bizim çalışmamızda ise hastaların %51,4’ü kız, %48,6’sı (n=35) erkek olarak saptanmış olup erkek cinsiyet hakimiyeti görülmedi, bahsedilen çalışmalara benzer şekilde en sık başvuru semptomu ateş (%86,1) olarak görüldü.

Wang C. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastanede yatış süresi medyanı 23 gün olarak görülmüş (73). Hasbun R. ve arkadaşlarının 2011-2014 yılında, Amerika Birleşik Devletlerinde infant ve çocuklarda menenjit ve ensefalitlerle ilgili yaptığı epidemiyolojik çalışmada etkenlere göre en uzun yatış süresi bakteriyel menenjitlerde (ortalama 11,5 gün), HSV enfeksiyonlarında (ortalama 14,3 gün) olarak görülmüş (75). Bizim çalışmamızda hastanede yatış süresi tüm hastalarımızda ortalama 11,8 gün (medyanı 10 gün), bakteriyel menenjit grubunda ortalama yatış süresi 15 gün, viral menenjit grubunda 9,82 gün ve ensefalit grubunda 25,67 gün olarak bulunmuştur.

Amerika Birleşik Devletleri’nde Shukla B. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocuk ve erişkin aseptik menenjit vakalarında başvuru öncesi antibiyotik kullanımı çocuklarda %37,1 olarak görülmüş (76). Türkiye’de Kara Uzun A. ve arkadaşları tarafından farklı zamanlarda iki farklı merkezde takip edilen çocuk menenjit

vakalarında birinci merkezde hastaneye başvuru öncesi antibiyotik kullanım oranı %28, ikinci merkezde ise %41,2 olarak saptanmış (77). Bizim çalışmamızda ise başvuru öncesi antibiyotik kullanımını %25 olarak görülmüştür.

Hasbun R. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada en sık menenjit etkeni %58,4 ile enterovirüsler olarak görülmüştür (75). McBride M. ve arkadaşlarının Yeni Zelanda'da 19 yıllık çocuk aseptik menenjit vakalarını değerlendirdikleri çalışmada enterovirüs %29 oranında en sık görülen etken olarak tespit edilmiştir (78). Aldriweesh MA. ve arkadaşlarının Suudi Arabistan'da erişkin ve çocuk aseptik menenjit hastalarında BOS ME PCR panel sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada, vakaların yarısından fazlası çocuk hastalar olarak görülmüş ve çocuk hastalarda en sık saptanan etken enterovirüs, 2. en sık saptanan etken ise HHV-6 olarak görülmüş (79). Bizim çalışmamızda BOS ME PCR paneli ile en sık saptanan etken olarak enterovirüs, 2. en sık *S. pneumoniae*, 3. en sık ise HHV-6 görüldü. HHV-6 enfeksiyonları küçük çocuklarda yaygın olarak görülür ve primer enfeksiyon dönemlerinde santral sinir sistemi enfeksiyonu olmaksızın BOS'da tespit edilebilir (80). Green AD. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, BOS ME PCR panelde HHV-6 pozitifliği görülen vakalar taranmış, 11 hastanın 7'sinde kanda HHV-6 DNA PCR pozitif saptanırken, 3 hastada da kromozoma entegre olarak HHV-6 saptanmış (81). Prusty KB. ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada paylaşılan bir vakada 1 günlük bir yenidoğanda BOS HHV-7 PCR pozitifliği saptanmış ancak serumda tespit edilmemiş, BOS HHV-6 ve olası etkenler ise negatif saptanmış. Anne ve babada da serum HHV-7 negatif saptanmış, anneden ve çocuktan alınan kandan yapılan moleküler sitogenetik çalışmalarda telomerik bölgelerde entegre HHV-7 tespit edilmiş (42). HHV-6 ve HHV-7'nin kromozomlarda entegre olabileme özelliğinden dolayı, hastalarda meningoensefalit bulgusu olmasa dahi BOS'da pozitiflikler tespit edilebilir. Bu hastalarda serumdan da HHV-6 ve HHV-7 PCR bakılarak tanının doğrulanması gerekir. Bizim çalışmamızda BOS ME PCR panelinde 5 (%23,8) hastada HHV-6, 3 (%14,3) hastada HHV-7 saptandı. LP tekrarı yaptığımız 4 hastadan 1'inde BOS ME PCR'da HHV-7 izole edildi. Bu hastalarda doğrulama amacıyla HHV-6/HHV-7 PCR gönderilmesi planlandı ancak o dönemlerde hastanemizde bu tetkikler çalışılmadığından gönderilemedi. Bu nedenle primer enfeksiyon/latent durum/viral meningoensefalit ayrımı net şekilde yapılamadı.

Bakteriyel ve viral menenjitte klinik tablo çok benzer olduğundan kesin ayrımını yapmak güçtür. Bakteriyel menenjitin kesin tanısı BOS kültüründe üreme görülmesiyle konulmaktadır. Bakteriyel menenjit şüphesi yüksekse BOS kültürünün sonucu beklenmeden antibiyoterapi başlanmalıdır. Ensefalit şüphesinde ise mutlaka antiviral tedavi verilmelidir. Tanı kesinleşinceye kadar ampirik başlanan tedavilere devam edilmelidir. Ancak BOS kültürünün sonuçlanması uzun sürebilir, bu da hastada menenjit etkeni virüs ise gereksiz antibiyotik tedavisi verilmesi ile sonuçlanır. Viral etkenlere yönelik BOS PCR örnekleri de BOS kültürüyle birlikte gönderilebilir ancak daha fazla miktarda BOS alınmasını gerektirir ayrıca sağlık giderlerinin artmasına neden olur. Bu yüzden günümüzde birçok ülkede kullanıma girmiş olan multipleks PCR panelleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu paneller sayesinde tek bir BOS numunesi ile birçok mikroorganizmanın PCR'ı aynı anda kısa sürede çalışılabilmektedir.

2016 yılında Leber A.L. ve arkadaşları tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çok merkezli çalışmada, 14 etken içeren BOS ME PCR panelinde en yüksek tespit oranı pediatrik yaş grubunda görülmüş, en sık görülen etkenler ise enterovirüs (%37,5), HHV-6 (%16,2) ve *S. pneumoniae* (%11,8) olarak tespit edilmiş. BOS kültürü ile BOS ME PCR paneli karşılaştırıldığında, BOS ME PCR 22 etken tespit etmiş ancak 7'si kültür ile uyumlu gelmiş, 15'i yanlış pozitif olarak kaydedilmiş ve yanlış pozitiflerin çoğu *S. pneumoniae* olarak saptanmış. Ayrıca BOS ME PCR panelinde bulunmayan *S. epidermidis*, *Propionibacterium sp.* üremeleri tespit edilmiş (82). Debbagh F. ve arkadaşları tarafından yayınlanan Fas'da 34 aylık süre boyunca bakteriyel menenjit ön tanısıyla yoğun bakıma yatırılıp yapılan erişkin ve çocuk hastalarda bakılan 14 etken içeren BOS ME PCR paneli sonuçlarına göre 112 hastadan 20'sinde etken saptanmış, en sık *S. pneumoniae*, 2. en sık HSV-1 olarak görülmüş. 4 hastada BOS ME PCR panelinde ve BOS kültüründe aynı etken (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *E. coli K1* ve *Cryptococcus neoformans*) saptanmış. 2 hastada da BOS kültüründe üreme (*Acinetobacter spp.* ve *S. oralis*) mevcutken BOS ME PCR panelinde etken saptanamamış. Bu etkenler panelde bulunmadığından BOS ME PCR panelinin, bakteriyel ve fungal etkenlere karşı kısıtlılığı olarak değerlendirilmiş. Enterovirüs (n=1) genelde çocuklarda görüldüğünden ve nadiren YBÜ yatırılıp gerektirdiğinden bu çalışmada çok düşük saptanmış (4). Obaro S. ve arkadaşlarının Nijerya'da bakteriyel menenjit şüphesi olan çocuklarda 2014-2018 yıllarda alınmış

olan 400 BOS örneğinin değerlendirildiği çok merkezli çalışmada, 400 hastanın 32'sinde BOS kültüründe üreme saptanırken BOS ME PCR panelinde etken saptanma oranı 107/400 olarak görülmüş. BOS ME PCR paneli, panelde bulunmayan *Acinetobacter*, *Staphylococcus* ve *Salmonella* dışında BOS kültüründe üreme olan tüm örnekleri tespit etmiş. Hem BOS kültüründe hem de BOS ME PCR panelinde en sık saptanan etken *S. pneumoniae* olarak görülmüş. BOS kültüründe üreme olmayan 368 hastanın 77'sinde BOS ME PCR panelinde en az 1 bakteri pozitifliği görülmüş. Meningokok/pnömonokok salgınları olan bölgede yapılan bu çalışmada, BOS ME PCR panelinin, BOS kültürünün kaçırdığı vakaları yakalaması, menenjitin epidemiyolojisini anlamada daha avantajlı olacağı vurgulanmış (83). Etyoloji, coğrafik koşullar ve hasta popülasyonuna göre değişiklik gösterebilir. Türkiye'de 2024 yılında Merdan O. ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmada viral PCR kitleri ve BOS kültürü ile değerlendirilen BOS örnekleri, BOS ME PCR paneli ile yeniden değerlendirilmiş. 128 hastanın 44'ü santral sinir sistemi enfeksiyonu tanısı almış. Viral PCR kitleri ile 9, BOS kültürü ile 4 ve BOS ME PCR panel ile 13 hastada etken saptanmış. BOS ME PCR paneli, BOS kültüründe üreme olan hastaları *S. pyogenes* dışında tespit edebilmiş, BOS kültüründe üreme olmayan 6 bakteriyi de tespit edebilmiş, ayrıca *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae*'nin tespit edildiği hastalar lomber ponksiyondan önce antibiyotik tedavisi almıştır (84). Bizim çalışmamızda ise 72 menenjit/ensefalit ön tanılı çocukta yapılan 67 BOS ME PCR panelinde 21 hastada etken saptanmıştır. 5 hastada birden fazla etken saptanmıştır. En sık saptanan etken enterovirüs, 2. en sık saptanan etken olarak *S. pneumoniae* görülmüştür. BOS kültürlerinde sadece 3 hastada *S. hominis* (n=1), *S. hominis* ve *C. aurimucosum* birlikte (n=1), *S. pneumoniae* (n=1) üremeleri görülmüştür ve hastaların 2'sinde (*S. hominis*, *S. hominis* ve *C. aurimucosum*) BOS ME PCR panelde olmayan ve cilt florasına ait bu bakteriler kontaminasyon kabul edildi. Ayrıca hastalarımıza acil serviste LP yapılmadığı (Servise yatışta LP yapılmaktadır.) ve servise yatış zaman aldığı için LP öncesi ampirik antibiyotik tedavisi uygulanması gerekmiştir. Bu nedenle BOS kültürlerinin büyük çoğunluğunun steril hale geldiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda *S. pneumoniae* hem BOS kültüründe hem BOS ME PCR panelinde ortak olarak saptanan tek etkidir. BOS ME PCR panelinde etken saptanan 14 hastanın BOS kültüründe üreme olmadığı görüldü. Bu hastalarda viral etkenlerin

yanında *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* gibi önemli menenjit etkenleri olan bakterilerin de saptandığı görüldü. BOS kültüründe üremesi beklenen bu bakterilerin BOS ME PCR panelinde saptanması, BOS ME PCR panelin bakteriyel menenjit hastalarında önemli bir tanı aracı olarak kullanılabilceğini ortaya koydu. Yine de BOS ME PCR panelde bulunmayan bakteriyel etkenler olması ve bakteriyel menenjit tanısında altın standart olması nedeniyle hastalarda BOS kültürü de alınmalıdır. Bahsedilen çalışmalara benzer şekilde enterovirüs en sık saptanan etken olarak görüldü. Bizim de kullandığımız BOS ME PCR paneliyle yayınlanan tek çalışma olan Merdan O. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, BOS ME PCR paneliyle saptanan en sık etken *S. pneumoniae* olarak görülmüşken enterovirüs sadece 1 hastada tespit edilmiş (84). Bizim çalışmamızda en sık bakteriyel etken olarak ve en sık izole edilen 2. etken olarak *S. pneumoniae* görüldü.

C-reaktif protein, PCT gibi akut faz reaktanları, tanıyı desteklemek için kullanılabilir. Normal saptanan CRP bakteriyel menenjit tanısı için negatif prediktif değere sahiptir (85). PCT menenjit şüphesi olan çocuklarda bakteriyel/viral ayrımını yaptrabilen, bakteriyel menenjit tanısında CRP'ye göre üstün olan bir biyobelirteçtir (86). Babenko D. ve arkadaşları tarafından Kazakistan'da yapılan bir enteroviral ve bakteriyel menenjit ayrımında CRP ve PCT kullanımının araştırıldığı çalışmada serum CRP ve PCT düzeyleri bakteriyel menenjitte daha yüksek saptanmış (87). Prasad PL. ve arkadaşları tarafından 2011'de Hindistan'da yayınlanan çalışmada bakteriyel menenjit tanılı 38 çocuk hastanın 29'unda serum CRP düzeyleri yüksek bulunurken, 4 viral menenjit hastasının hiçbirinde CRP yüksekliği saptanmamış (88). Bizim çalışmamızda tüm hastalarda CRP ortalaması 64,09 mg/L ve PCT ortalaması 5,06 ng/mL olarak saptanmıştır. CRP düzeyleri bakteriyel menenjit grubunda %75, viral menenjit grubunda %72,7 ve ensefalit grubunda %0 oranlarında 5 mg/dL'nin üzerinde bulunmuştur. Bakteriyel menenjit hastalarının CRP medyanı 72,15 mg/dL (1,3–211), viral menenjit hastalarının medyanı 6,2 mg/dL (1,1–57,8) ve ensefalit hastalarının medyanı ise 0 mg/dL (0–4) olarak tespit edilmiştir. Bakteriyel menenjit hastalarında CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. PCT düzeyleri 20 (%62,5) hastada 0,5 ng/mL ve altında, 12 (%37,5) hastada ise 0,5 ng/mL'nin üzerinde saptanmıştır. PCT düzeyleri tüm hastalarda gönderilmemiş olduğundan intrakraniyal enfeksiyonlar ile PCT arasındaki anlamlı ilişki bulunamamıştır. Örneğin bakteriyel

menenjit tanısı alan sadece 1 hastada 0,5 ng/mL'nin üzerinde saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer şekilde CRP düzeyleri bakteriyel menenjitte, viral menenjitelere göre daha yüksek saptanmıştır ancak çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak hasta sayısı PCT verisi için yetersiz olduğundan bu açıdan net değerlendirme yapamamaktayız.

Santral sinir sistemi enfeksiyonlarında BOS biyokimyası, BOS hücre sayımı ve hematolojik parametreler etkene göre farklılıklar gösterebilir. Bonsu BK. ve arkadaşları tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde yayınlanmış bir çalışmada 1998-2002 yıllarında menenjit nedeniyle acil servise başvuran çocuklarda BOS bulguları incelenmiş. Bakteriyel menenjit hastalarında BOS WBC, BOS PMN, BOS RBC ve BOS protein düzeyleri enteroviral menenjit hastalarına göre daha yüksek saptanmışken, BOS glukoz düzeyleri de daha düşük saptanmıştır (89). Babenko D. ve arkadaşlarının çalışmasında BOS WBC, BOS PMN, BOS protein düzeyleri bakteriyel menenjitte enteroviral menenjite göre daha yüksek saptanmış, BOS glukoz düzeyi ise daha düşük saptanmış. Kanda WBC, PMN, trombosit düzeyleri yine bakteriyel menenjitte daha yüksek saptanmıştır (87). Najmadden ZB. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada menenjit tanısı alan çocuklarda kan WBC yüksekliği sadece 2-9 yaş arası grupta görülmüş, BOS WBC, BOS PMN, BOS RBC düzeylerinin artmış olduğu belirtilmiş (74). Bizim çalışmamızda tüm hastalarda yaşa göre kan WBC düzeylerine bakıldığında, 6 (%8,33) hastada lökopeni, 25 (%34,72) hastada lökositoz tespit edilmiştir. Trombosit düzeylerine bakıldığında, 4 (%23,5) hastada trombositopeni ve 13 (%76,5) hastada trombositoz saptanmıştır. Çalışmamızda bahsedilen çalışmalarla benzer olarak bakteriyel menenjit hastalarının kan WBC ve trombosit değerleri, viral menenjit ve ensefalit hastalarına göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca bakteriyel menenjit ve viral menenjit hastalarında trombositoz saptanmışken ensefalitlerde görülmemiştir. BOS hücre sayımı ve BOS biyokimyası hastaların yaş gruplarına göre normal BOS değerlerine göre değerlendirildiğinde; 38 (%52,8) hastada pleositoz, 13 (%18,1) hastada BOS biyokimyası patolojik saptanmıştır. BOS glukoz/kan glukoz oranı 15 (%55,6) hastada 0,66 ve altında, 12 (%44,4) hastada 0,66'nın üzerinde tespit edilmiştir. BOS WBC, BOS PMN düzeyleri bakteriyel menenjitte anlamlı olarak daha yüksekken, bahsedilen çalışmalardan farklı olarak BOS MN, BOS RBC, BOS glukoz ve BOS protein düzeylerinde bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit arasında

anlamli farklilik saptanmamıştır. Bu durumun çalışmamızda BOS RBC değerleri açısından travmatize (kan ile kontaminasyon) olan LP'lerin belirtilmemesi ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Travmatize olan LP'lerin hangisi olduğu bilinmediğinden BOS RBC için belli bir referans oluşturulamamıştır. Travmatize LP'lere bağlı olarak BOS protein düzeyleri de beklenenden yüksek sonuçlanabilir. Ayrıca nöbet koşullarında yapılan LP'lerde LP öncesi kan şekeri bakılmadığı tespit edildiğinden, BOS glukoz/kan glukoz oranlarıyla ilgili bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit hasta grupları arasında net değerlendirme yapılamamıştır. BOS pleositozu tüm gruplarda tespit edilmiştir ancak bakteriyel menenjit BOS WBC değerlerini görece daha fazla yükseltmektedir.

Ülkemizde ve dünyada yaygın olarak kullanıma girmiş olan multipleks PCR panelleri ile ilgili pediatrik yaş grubunda çok sayıda çalışma bulunmaktadır. BOS biyokimyası ve BOS hücre sayımındaki değişiklikler ile BOS ME PCR panellerinde saptanan etkenler arasında korelasyon görülmesi tanıyı güçlendirmektedir. Türkiye'de Şahin AM. ve Uğur M. tarafından Türkiye'de yapılmış bir çalışmada BOS ME PCR panelde etken saptanan ve saptanmayan hastalar arasında BOS WBC ve BOS RBC değerleri açısından anlamli farklilik görülmemişken, BOS ME PCR panelde etken saptanan hastalarda BOS protein yüksekliği ve BOS glukoz düşüklüğü, etken saptanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamli düzeyde bulunmuş (90). Peñata A. ve arkadaşları tarafından yapılan BOS ME PCR panelinin tanıda kullanımıyla ilgili yapılan bir çalışmada, BOS ME PCR panelinde etken saptanan hastaların, saptanmayanlara göre BOS protein ve BOS WBC düzeyleri daha yüksek saptanmış (5). Aldriweesh MA. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada aseptik menenjit vakalarının, BOS ME PCR panelinde etken saptanan hasta grubunda, etken saptanmayan gruba göre anlamli olarak BOS WBC daha yüksek ve BOS glukoz daha düşük saptanmıştır (79). Precit MR. ve arkadaşları tarafından BOS ME PCR paneli sonuçlarının BOS bulgularıyla karşılaştırılarak çocuklarda kullanımı açısından değerlendirildiği çalışmada, BOS ME PCR panelinde etken saptanan hastaların BOS pleositoz oranları hastaların %63,4'ünde ≥ 5 WBC/mm³ ve %59,1'inde ise ≥ 10 WBC/mm³ olarak saptanmış. BOS ME PCR panelinde virüs saptanan hastaların %17,6'sında anormal glukoz düzeyi, %51,8'inde anormal protein düzeyi saptanırken, bakteri saptanan hastaların %55'inde anormal glukoz düzeyi ve %69'unda anormal

protein düzeyi saptanmış (91). Lee YJ. ve arkadaşlarının Güney Kore’de yapmış oldukları çalışmada BOS ME PCR panelde etken saptanan hastalarda saptanmayanlara göre BOS lenfosit ve BOS protein düzeyleri daha yüksek saptanmış (92). Bizim çalışmamızda ise BOS glukoz düzeyleri açısından, BOS ME PCR panelde etken saptanan ve saptanmayan hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmamışken, BOS ME PCR panelinde etken saptanan hastalarda BOS protein düzeyi daha yüksek bulunmuştur (p = 0,010). BOS proteinin yüksek olan hastaların, BOS ME PCR panelinde enterovirüs, HSV-2, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* etkenlerinin saptandığı görülmüştür.

Beyin omurilik sıvısında pleositozun birçok nedeni olabilir. Østergaard AA. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 262 BOS örneğindeki pleositoz nedenleri, %40,5’ini santral sinir sistemi enfeksiyonu, %7,6’sı santral sinir sistemi dışında enfeksiyonlar, %30,2’si non-enfeksiyöz nörolojik hastalıklar, %8,8’ini maligniteler ve %13’ü diğer nedenler olarak saptanmış (93). Dyckhoff-Shen S. ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise BOS’da pleositoz nedenleri %19,7 etken saptanan santral sinir sistemi enfeksiyonları, %14,1 etken saptanamayan santral sinir sistemi enfeksiyonları, %20,9 otoimmün nörolojik hastalıklar, %15,8 neoplastik hastalıklar ve %29,6 diğer nedenler (iyatrojenik, santral sinir sisteminde kanama, nöbet) olarak tespit edilmiş (94). Bu çalışmalar ışığında BOS pleositoz nedenlerinin önemli bir nedeni santral sinir sistemi enfeksiyonları olarak gösterilebilir ve BOS’da pleositoz mikrobiyolojik olarak etken saptanmasa dahi klinik ve laboratuvar bulgularıyla santral sinir sistemi enfeksiyonu olarak değerlendirilebilir (94). Debbagh F. ve arkadaşlarının çalışmasında BOS’da pleositoz olmaması, BOS ME PCR panelinde etken saptanmamasının ve BOS kültüründe üreme olmamasının güvenilir bir göstergesi olarak bulunmuş (4). Bizim çalışmamızda da BOS hücre sayımında pleositoz varlığı ile BOS ME PCR panelinde etken saptanması arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. BOS’da pleositoz olan hastaların %45,9’unda BOS ME PCR panelinde etken saptanmışken, BOS’da pleositoz olmayan hastaların %89,7’unda BOS ME PCR panelinde etken saptanmamıştır. 3 hastada BOS’da pleositoz olmamasına rağmen BOS ME PCR panelinde HHV-6, enterovirüs, *N. meningitidis* etkenlerinin saptandığı görülmüştür. BOS hücre sayımında pleositoz varlığı ile BOS kültüründe üreme arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

6. SONUÇLAR

1 Temmuz 2021-1 Haziran 2024 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde menenjit/ensefalit ön tanısıyla yatırılarak tetkik ve tedavi edilen 1 ay-18 yaş aralığındaki kadın ve erkek hastaların klinik, laboratuvar ve tedavi verileri, geriye dönük olarak HBYS üzerinden taranarak BOS Menenjit/Ensefalit PCR Paneli sonuçlarının klinik uygulamalardaki öneminin değerlendirilmesi planlandı.

Bu tarihler arasında 123 hastanın menenjit/ensefalit ön tanısıyla yatışı yapıldı, 72 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %51,4'ü (n=37) kız ve %48,6'sı (n=35) erkekti. Hastalara ait yaş ortalaması 57,86 aydı.

Semptom başlangıcı ile hastaneye başvuru arasındaki süre ortalaması ise 4,11 gündü. En sık görülen başvuru semptomu %86,1 (n=62) ile ateş olarak saptandı. En az görülen başvuru semptomu %2,8 (n=2) ile kraniyal sinir tutulumuydu. Bu 2 hastanın 1'inde BOS ME PCR panelinde *S. pneumoniae* ve HHV-7 saptanmışken, diğerinde ise BOS ME PCR paneli, BOS kültürü ve kan kültür şişesine ekili BOS kültüründe *S. pneumoniae* saptanmıştır. On sekiz hasta hastaneye başvurmadan önce antibiyotik kullanmıştır.

Beyin omurilik sıvısı kültürü üremesi sadece 3 (%4,2) hastada görülmüş olup, 2'si kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Kan kültür şişesine ekili BOS kültüründe sadece 1 hastada *S. pneumoniae* üremesi olmuştur. BOS ME PCR panelinde 21 hastada etken saptandı ve en sık etken enterovirüs, 2. en sık etken *S. pneumoniae* olarak görüldü. BOS'da pleositoz 38 hastada, BOS biyokimyasında patoloji 13 hastada görüldü. BOS Gram boyamasında mikroorganizma hiçbir hastada görülmedi. BOS HSV PCR pozitifliği 2 hastada görüldü, 1 tanesi HSV-1, 1 tanesi HSV-2 olarak izole edildi.

Tedavide en sık vankomisin, seftriakson ve asiklovir kombinasyonu, 2. en sık olarak vankomisin, sefotaksim ve asiklovir kombinasyonu kullanılmıştır.

4 hastada LP tekrarı yapılmış, 1 hastada BOS ME PCR panelinde HHV-7 izole edilmiştir.

Çift kol kan kültüründe üreme saptanan 5 hastanın 1'inde *S. pneumoniae* 1'inde ise *N. meningitidis* üremesi görüldü.

İki ensefalit hastasında nörolojik sekel olarak spastisite görülmüştür. İki hastada YBÜ yatış gereksinimi olmuştur. Servis yatışı sırasında hastalarda mortalite görülmemiştir. Dört hastada profilaksi ihtiyacı saptanmıştır. Profilaksi ihtiyacı olan hastaların 2'sinde BOS ME PCR panelinde *N. meningitidis*, 1'inde *H. influenzae* saptanmışken, 1 hastada ise genel durumu kötü olduğundan LP yapılamamış, alınan çift kol kan kültüründe *N. meningitidis* üremesi olmuştur.

Lökosit düzeyi bakteriyel menenjit hastalarında daha yüksek saptanmıştır. CRP düzeyi bakteriyel menenjit hastalarında daha yüksek saptanmıştır.

Trombositoz bakteriyel ve viral menenjit hastalarında görülmüşken ensefalit hastalarında görülmemiştir. Trombositopeni hiçbir hastada görülmemiştir.

Beyin omurilik sıvısı WBC ve BOS PMN sayısı bakteriyel menenjit hastalarında daha yüksek saptanmıştır. BOS'da pleositoz, bakteriyel menenjit, viral menenjit ve ensefalit hastalarının çoğunda görülmüştür.

Beyin omurilik sıvısı biyokimyası açısından intrakraniyal enfeksiyon grupları arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Beyin omurilik sıvısı ME PCR panelinde etken saptanan hastalarda BOS protein düzeyi daha yüksek saptanmıştır. BOS ME PCR panelinde etken saptanan ve saptanmayan hastalarda BOS glukoz düzeylerinde anlamlı farklılık görülmemiştir, BOS glukoz ortalaması 54,87 mg/dL olarak görülmüştür.

Yatış süresi ortalama 11,81 gün olarak saptanmış olup, en uzun yatış süresi 25,67 gün ile ensefalit hastalarında görülmüştür.

Çalışmamız kesitsel retrospektif olduğundan sınırlı sayıda hasta popülasyonu çalışmaya dahil edildi. Hasta sayısının daha fazla olması ile bazı değerlendirmelerin anlamlılık sınırına yaklaşacağı ya da istatistiksel olarak anlamlı saptanacağını düşünmekteyiz. Hastalara yapılan LP işlemi genellikle mesai saatleri dışında (nöbet koşullarında) yapıldığından tetkiklerin eksiksiz çalışılmasının tarafımızca kontrolü sağlanamamıştır. Örneğin bazı hastalarda LP işlemi öncesi kan şekeri bakılmamış ya da kaydedilmemiş olduğu görüldü. Ayrıca LP işlemi çocuk hastalarda yapılmış olduğundan LP işlemi ile alınan BOS miktarı nispeten daha az miktarda toplanmakta, bazı durumlarda da LP işlemi sırasında BOS miktarı hedeflenenden daha az olarak gelmektedir, bu da tetkiklerin tamamının gönderilememesine neden olmaktadır. Bu

nedenlerle prospektif çalışmalar araştırmacılar tarafından kontrol edilebileceğinden, bu konu ile ilgili yapılacak prospektif çalışmaların literatüre olumlu katkısı olacaktır.

Kesitsel retrospektif çalışmamızda kullandığımız BOS ME PCR panelinin sonuçlarının yalnızca ocuk hastalarla değerlendirildiği tek çalışma olması nedeniyle literatüre önemli bir katkı sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

1. Bale JF Jr. Virus and Immune-Mediated Encephalitides: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Pediatr Neurol*. 2015 Jul;53(1):3-12. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.03.013. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25957806.
2. Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, Schönheyder HC, Nielsen H. Time to antibiotic therapy and outcome in bacterial meningitis: a Danish population-based cohort study. *BMC Infect Dis*. 2016 Aug 9;16:392. doi: 10.1186/s12879-016-1711-z. PMID: 27507415; PMCID: PMC4977612.
3. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jul;23(3):467-92. doi: 10.1128/CMR.00070-09. PMID: 20610819; PMCID: PMC2901656.
4. Debbagh F, Harrar S, Babokh F, Lamrani Hanchi A, Sora N. The Contribution of Multiplex Polymerase Chain Reaction in the Diagnosis of Central Nervous System Infections in Intensive Care Units. *Cureus*. 2023 Feb 22;15(2):e35338. doi: 10.7759/cureus.35338. PMID: 36851943; PMCID: PMC9963464.
5. Peñata A, Mesa S, Leal A, Castaño T, Bustamante J, Sigifredo O. Molecular diagnosis of meningitis and meningoencephalitis with an automated real-time multiplex polymerase chain reaction in a tertiary reference complex in Medellín, Colombia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2020 Oct 9;62:e77. doi: 10.1590/S1678-9946202062077. PMID: 33053146; PMCID: PMC7552990.
6. Grandgirard D, Leib SL. Strategies to prevent neuronal damage in paediatric bacterial meningitis. *Curr Opin Pediatr*. 2006 Apr;18(2):112-8. doi: 10.1097/01.mop.0000193292.09894.b7. PMID: 16601488.
7. Zainel A, Mitchell H, Sadarangani M. Bacterial Meningitis in Children: Neurological Complications, Associated Risk Factors, and Prevention. *Microorganisms*. 2021 Mar 5;9(3):535. doi: 10.3390/microorganisms9030535. PMID: 33807653; PMCID: PMC8001510.
8. Park JJ, Narayanan S, Tiefenbach J, Lukšić I, Ale BM, Adeloje D, Rudan I. Estimating the global and regional burden of meningitis in children caused by *Haemophilus influenzae* type b: A

systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2022 Mar 5;12:04014. doi: 10.7189/jogh.12.04014. PMID: 35265327; PMCID: PMC8893283.

9. Briere EC, Rubin L, Moro PL, Cohn A, Clark T, Messonnier N; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. Prevention and control of haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014 Feb 28;63(RR-01):1-14. PMID: 24572654.
10. Kanık Yüksek S, Tezer H, Gülhan B, Özkaya Parlakay A, Güldemir D, Coskun-Ari FF, Bedir Demirdağ T, Kara Uzun A, Kızılgün M, Solmaz S, Kılıç S, Yalınay Çırak M, Baran Aksakal FN. Nasopharyngeal pneumococcal carriage in healthy Turkish children after 13-valent conjugated pneumococcal vaccine implementation in the national immunization program. *J Infect Public Health*. 2020 Feb;13(2):266-274. doi: 10.1016/j.jiph.2019.10.009. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31818710.
11. Ramers C, Billman G, Hartin M, Ho S, Sawyer MH. Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management. *JAMA*. 2000 May 24-31;283(20):2680-5. doi: 10.1001/jama.283.20.2680. PMID: 10819951.
12. Starke JR. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012: p. 771-786. İçinde.
13. Allan R, Tunkel, Carol A, Glaser, Karen C, Bloch, James J, Sejvar, Christina M, Marra, Karen L, Roos, Barry J, Hartman, Sheldon L, Kaplan, W, Michael Scheld, Richard J, Whitley, The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 47, Issue 3, 1 August 2008, Pages 303–327, <https://doi.org/10.1086/589747>.
14. Bloch KC, Glaser C, Gaston D, Venkatesan A. State of the Art: Acute Encephalitis. *Clin Infect Dis*. 2023 Sep 11;77(5):e14-e33. doi: 10.1093/cid/ciad306. PMID: 37485952.
15. Costa BKD, Sato DK. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Mar-Apr;96 Suppl 1(Suppl 1):12-19. doi: 10.1016/j.jped.2019.07.006. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31513761; PMCID: PMC9431993.
16. Hosseini PS, Golfiroozi S, Hosseini PS, Ghelichi-Ghojogh M, Delavari S, Hosseini SA. Herpes simplex (HSV-1) encephalitis in an infant: a case report study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024 May 8;86(6):3674-3678. doi: 10.1097/MS9.0000000000002050. PMID: 38846884; PMCID: PMC11152819.

17. Sehgal I, Das JM. Anatomy, Back, Spinal Meninges. 2023 Jun 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31613535.
18. Adeeb N, Mortazavi MM, Deep A, Griessenauer CJ, Watanabe K, Shoja MM, Loukas M, Tubbs RS. The pia mater: a comprehensive review of literature. *Childs Nerv Syst*. 2013 Oct;29(10):1803-10. doi: 10.1007/s00381-013-2044-5. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23381008.
19. Proulx ST. Cerebrospinal fluid outflow: a review of the historical and contemporary evidence for arachnoid villi, perineural routes, and dural lymphatics. *Cell Mol Life Sci*. 2021 Mar;78(6):2429-2457. doi: 10.1007/s00018-020-03706-5. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33427948; PMCID: PMC8004496.
20. Bai R, Ge X. Blood-brain barrier disruption following brain injury: Implications for clinical practice. *Histol Histopathol*. 2024 Nov;39(11):1435-1441. doi: 10.14670/HH-18-740. Epub 2024 Apr 1. PMID: 38618940.
21. Galea I. The blood-brain barrier in systemic infection and inflammation. *Cellular & Molecular Immunology*. 01 Kasım 2021;18(11):2489-501.
22. Hoffman O, Weber RJ. Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009 Nov;2(6):1-7. doi: 10.1177/1756285609337975. PMID: 21180625; PMCID: PMC3002609.
23. Gori A, Harrison OB, Mlia E, Nishihara Y, Chan JM, Msefula J, Mallewa M, Dube Q, Swarthout TD, Nobbs AH, Maiden MCJ, French N, Heyderman RS. Pan-GWAS of *Streptococcus agalactiae* Highlights Lineage-Specific Genes Associated with Virulence and Niche Adaptation. *mBio*. 2020 Jun 9;11(3):e00728-20. doi: 10.1128/mBio.00728-20. PMID: 32518186; PMCID: PMC7373188.
24. Borkowski J, Li L, Steinmann U, Quednau N, Stump-Guthier C, Weiss C, Findeisen P, Gretz N, Ishikawa H, Tenenbaum T, Schrotten H, Schwerk C. *Neisseria meningitidis* elicits a pro-inflammatory response involving I κ B ζ in a human blood-cerebrospinal fluid barrier model. *J Neuroinflammation*. 2014 Sep 13;11:163. doi: 10.1186/s12974-014-0163-x. PMID: 25347003; PMCID: PMC4172843.
25. Wall EC, Chan JM, Gil E, Heyderman RS. Acute bacterial meningitis. *Curr Opin Neurol*. 2021 Jun 1;34(3):386-395. doi: 10.1097/WCO.0000000000000934. PMID: 33767093; PMCID: PMC7610733.
26. Kocagözoğlu SG, Özkaya Parlakay A. Çocuklarda Akut Bakteriyel Menenjitlere Güncel Yaklaşım. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2021;15(5):437-46.

27. Bai L, Xu J, Zeng L, Zhang L, Zhou F. A review of HSV pathogenesis, vaccine development, and advanced applications. *Mol Biomed*. 2024 Aug 29;5(1):35. doi: 10.1186/s43556-024-00199-7. PMID: 39207577; PMCID: PMC11362470.
28. Zhu S, Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):2670-2702. doi: 10.1080/21505594.2021.1982373. PMID: 34676800; PMCID: PMC8923070.
29. Zhang SY. Herpes simplex virus encephalitis of childhood: inborn errors of central nervous system cell-intrinsic immunity. *Hum Genet*. 2020 Jun;139(6-7):911-918. doi: 10.1007/s00439-020-02127-5. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32040615; PMCID: PMC7739442.
30. Zhang SY, Jouanguy E, Sancho-Shimizu V, von Bernuth H, Yang K, Abel L, Picard C, Puel A, Casanova JL. Human Toll-like receptor-dependent induction of interferons in protective immunity to viruses. *Immunol Rev*. 2007 Dec;220(1):225-36. doi: 10.1111/j.1600-065X.2007.00564.x. PMID: 17979850; PMCID: PMC7165931.
31. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics*. 2016 Jul;13(3):493-508. doi: 10.1007/s13311-016-0433-7. PMID: 27106239; PMCID: PMC4965403.
32. Nakamura T, Cohen AL, Schwartz S, Mwenda JM, Weldegebriel G, Biey JNM, Katsande R, Ghoniem A, Fahmy K, Rahman HA, Videbaek D, Daniels D, Singh S, Wasley A, Rey-Benito G, de Oliveira L, Ortiz C, Tondo E, Liyanage JBL, Sharifuzzaman M, Grabovac V, Batmunkh N, Logronio J, Heffelfinger J, Fox K, De Gouveia L, von Gottberg A, Du Plessis M, Kwambana-Adams B, Antonio M, El Gohary S, Azmy A, Gamal A, Voropaeva E, Egorova E, Urban Y, Duarte C, Veeraraghavan B, Saha S, Howden B, Sait M, Jung S, Bae S, Litt D, Seaton S, Slack M, Antoni S, Ouattara M, Van Beneden C, Serhan F. The Global Landscape of Pediatric Bacterial Meningitis Data Reported to the World Health Organization-Coordinated Invasive Bacterial Vaccine-Preventable Disease Surveillance Network, 2014-2019. *J Infect Dis*. 2021 Sep 1;224(12 Suppl 2):S161-S173. doi: 10.1093/infdis/jiab217. PMID: 34469555; PMCID: PMC8409679.
33. Whitley RJ, Kimberlin DW. Herpes simplex encephalitis: children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005 Jan;16(1):17-23. doi: 10.1053/j.spid.2004.09.007. PMID: 15685145.
34. Syrogiannopoulos, George A. MD; Michoula, Aspasia N. MD; Grivea, Ioanna N. MD. Global Epidemiology of Vaccine-preventable Bacterial Meningitis. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 41(12):p e525-e529, December 2022. | DOI: 10.1097/INF.0000000000003629.
35. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Gürler N, Karadag Oncel E, Camcioglu Y, Salman N, Celik M, Emiroglu MK, Akin F, Tezer H, Parlakay AO, Tuygun N, Tamburaci D, Dinleyici EC, Karbuz A,

- Uluca Ü, Alhan E, Çay Ü, Kurugol Z, Hatipoğlu N, Şiraneci R, İnce T, Sensoy G, Belet N, Coskun E, Yilmaz F, Hacimustafaoglu M, Celebi S, Celik Ü, Ozen M, Akaslan A, Devrim İ, Kuyucu N, Öz F, Bozdemir SE, Kara A. Bacterial agents causing meningitis during 2013-2014 in Turkey: A multi-center hospital-based prospective surveillance study. *Hum Vaccin Immunother.* 2016 Nov;12(11):2940-2945. doi: 10.1080/21645515.2016.1209278. Epub 2016 Jul 25. Erratum in: *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Jul 3;17(7):2349. doi: 10.1080/21645515.2021.1907075. PMID: 27454468; PMCID: PMC5137527.
36. Törün SH, Kaba Ö, Yakut N, Kadayıfçı EK, Kara M, Yanartaş MS, Somer A, Duramaz BB, Türel Ö, Dalgıç N, Alp EE, Salı E, Çakır D, Önal P, Çokuğraş H, Aygün FD, Karbuz A, Önel M, Meşe S, Ağaçfidan A. Multicenter prospective surveillance study of viral agents causing meningoencephalitis. *Sci Rep.* 2021 Mar 30;11(1):7216. doi: 10.1038/s41598-021-86687-0. PMID: 33785855; PMCID: PMC8010096.
37. Kavuncuoğlu S, Gürsoy S, Türel Özden, Aldemir EY, Hoşaf E (2013) Neonatal bacterial meningitis in Turkey: epidemiology, risk factors, and prognosis. *J Infect Dev Ctries* 7:073–081. doi: 10.3855/jidc.2652.
38. Pekcan S, Tana Aslan A, Kiper N, Uysal G, Gürkan F, Patiroğlu T, Oztürk M, Ozen M, Dağlı E, Doğru U, Kocabaş E, Sarısoy O, Koçak A, Uzuner N, Reisli I, Bolat A, Uğuz A, Karakelleoğlu C, Uyan A, Köse M, Cinel G, Cobanoğlu N, Yalçın E, Doğru D, Özçelik U. Multicentric analysis of childhood tuberculosis in Turkey. *Turk J Pediatr.* 2013 Mar-Apr;55(2):121-9. PMID: 24192671.
39. Ceyhan M, Gürler N, Ozsurekci Y, Keser M, Aycan AE, Gurbuz V, Salman N, Camcioglu Y, Dinleyici EC, Ozkan S, Sensoy G, Belet N, Alhan E, Hacimustafaoglu M, Celebi S, Uzun H, Faik Oner A, Kurugol Z, Ali Tas M, Aygun D, Karadag Oncel E, Celik M, Yasa O, Akin F, Coşkun Y. Meningitis caused by *Neisseria Meningitidis*, *Hemophilus Influenzae* Type B and *Streptococcus Pneumoniae* during 2005-2012 in Turkey. A multicenter prospective surveillance study. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(9):2706-12. doi: 10.4161/hv.29678. Epub 2014 Nov 17. Erratum in: *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Jul 3;17(7):2351. doi: 10.1080/21645515.2021.1907077. PMID: 25483487; PMCID: PMC4977434.
40. Hussein K, Bitterman R, Shofty B, Paul M, Neuberger A. Management of post-neurosurgical meningitis: narrative review. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Sep;23(9):621-628. doi: 10.1016/j.cmi.2017.05.013. Epub 2017 May 18. PMID: 28529027.
41. Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, Suga S, Matsubara T, Furukawa S, Asano Y. Invasion by human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 of the central nervous system in patients with neurological signs and symptoms. *Arch Dis Child.* 2000 Aug;83(2):170-1. doi: 10.1136/adc.83.2.170. PMID: 10906030; PMCID: PMC1718426.

42. Prusty BK, Gulve N, Rasa S, Murovska M, Hernandez PC, Ablashi DV. Possible chromosomal and germline integration of human herpesvirus 7. *J Gen Virol.* 2017 Feb;98(2):266-274. doi: 10.1099/jgv.0.000692. PMID: 28284243.
43. Tattevin P, Tchamgoué S, Belem A, Bénézit F, Pronier C, Revest M. Aseptic meningitis. *Rev Neurol (Paris).* 2019 Sep-Oct;175(7-8):475-480. doi: 10.1016/j.neurol.2019.07.005. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31375286.
44. Kneen R, Michael BD, Menson E, Mehta B, Easton A, Hemingway C, Klapper PE, Vincent A, Lim M, Carrol E, Solomon T; National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Groups. Management of suspected viral encephalitis in children - Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group national guidelines. *J Infect.* 2012 May;64(5):449-77. doi: 10.1016/j.jinf.2011.11.013. Epub 2011 Nov 18. PMID: 22120594.
45. Agrawal S, Nadel S. Acute bacterial meningitis in infants and children: epidemiology and management. *Paediatr Drugs.* 2011 Dec 1;13(6):385-400. doi: 10.2165/11593340-000000000-00000. PMID: 21999651.
46. Garcia CG, McCracken GH. Acute Bacterial Meningitis beyond the Neonatal Period. In Long, SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and Practices of Pediatric Infectious Diseases.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012: p. 272-278.
47. Schulga P, Grattan R, Napier C, Babiker MO. How to use... lumbar puncture in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015 Oct;100(5):264-71. doi: 10.1136/archdischild-2014-307600. Epub 2015 Jun 23. PMID: 26104280.
48. Kim KT. Lumbar puncture: considerations, procedure, and complications. *Encephalitis.* 2022 Oct;2(4):93-97. doi: 10.47936/encephalitis.2022.00045. Epub 2022 Sep 16. PMID: 37469996; PMCID: PMC10295920.
49. Acar M, Sütçü M, Somer A. Çocuklarda Menenjitte Güncel Yaklaşım. *Çocuk Dergisi.* 2014;14(3):95-9.
50. Taskin E, Turgut M, Kilic M, Akbulut H, Aygun AD. Serum procalcitonin and cerebrospinal fluid cytokines level in children with meningitis. *Mediators Inflamm.* 2004 Aug;13(4):269-73. doi: 10.1080/09629350400003084. PMID: 15545058; PMCID: PMC1781570.
51. Kronman MP, Crowell CS., Vora SB. Meningitis. In Marcadante KJ., Kliegman RM., Schuh AM., eds. *Nelson Essential of Pediatrics. International Edition, 9th ed.* Philadelphia, Elsevier; 2022: p. 403-406. İçinde.

52. Forbes JD, Knox NC, Ronholm J, Pagotto F, Reimer A. Metagenomics: The Next Culture-Independent Game Changer. *Front Microbiol.* 2017 Jul 4;8:1069. doi: 10.3389/fmicb.2017.01069. PMID: 28725217; PMCID: PMC5495826.
53. Alokaili, Deema A.1; Salih, Mustafa A.2; Somily, Ali Mohammed3,. Laboratory Diagnosis of Encephalitis: New Insights Into Areas of Uncertainty. *Journal of Nature and Science of Medicine* 3(1):p 3-7, Jan–Mar 2020. | DOI: 10.4103/JNSM.JNSM_4_19.
54. Schoeman JF, Donald PR. Tuberculous meningitis. *Handb Clin Neurol.* 2013;112:1135-8. doi: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00033-7. PMID: 23622321.
55. Baud O, Aujard Y. Neonatal bacterial meningitis. *Handb Clin Neurol.* 2013;112:1109-13. doi: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00030-1. PMID: 23622318.
56. Kumar R. Understanding and managing acute encephalitis. *F1000Res.* 2020 Jan 29;9:F1000 Faculty Rev-60. doi: 10.12688/f1000research.20634.1. PMID: 32047620; PMCID: PMC6993835.
57. Chow FC, Glaser CA, Sheriff H, Xia D, Messenger S, Whitley R, Venkatesan A. Use of clinical and neuroimaging characteristics to distinguish temporal lobe herpes simplex encephalitis from its mimics. *Clin Infect Dis.* 2015 May 1;60(9):1377-83. doi: 10.1093/cid/civ051. Epub 2015 Jan 30. PMID: 25637586; PMCID: PMC4462661.
58. Deliran, Shahrzad S., Matthijs C. Brouwer, and Diederik van de Beek. "Cerebrovascular complications in bacterial meningitis." *Stroke: Vascular and Interventional Neurology* (2024): e001435.
59. de Jonge RC, van Furth AM, Wassenaar M, Gemke RJ, Terwee CB. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies. *BMC Infect Dis.* 2010 Aug 5;10:232. doi: 10.1186/1471-2334-10-232. PMID: 20684796; PMCID: PMC2921388.
60. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine.* 2012 May 30;30 Suppl 2:B3-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.062. PMID: 22607896.
61. Buysse CM, Oranje AP, Zuidema E, Hazelzet JA, Hop WC, Diepstraten AF, Joosten KF. Long-term skin scarring and orthopaedic sequelae in survivors of meningococcal septic shock. *Arch Dis Child.* 2009 May;94(5):381-6. doi: 10.1136/adc.2007.131862. Epub 2009 Jan 15. PMID: 19147623.

62. Hamilton D, Harris MD, Foweraker J, Gresham GA. Waterhouse-Friderichsen syndrome as a result of non-meningococcal infection. *J Clin Pathol*. 2004 Feb;57(2):208-9. doi: 10.1136/jcp.2003.9936. PMID: 14747454; PMCID: PMC1770213.
63. Kaplan, S.L., Edwards M.S., Armsby C. Bacterial meningitis in children older than one month: Treatment and prognosis. UpToDate [Internet], Nov 2024. (Cited December 2024). Available from: <https://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-children-older-than-one-month-treatment-and-prognosis>.
64. Autore G, Bernardi L, Perrone S, Esposito S. Update on Viral Infections Involving the Central Nervous System in Pediatric Patients. *Children (Basel)*. 2021 Sep 6;8(9):782. doi: 10.3390/children8090782. PMID: 34572214; PMCID: PMC8470393.
65. Duke T, Curtis N, Fuller DG. The management of bacterial meningitis in children. *Expert Opin Pharmacother*. 2003 Aug;4(8):1227-40. doi: 10.1517/14656566.4.8.1227. PMID: 12877633.
66. Mount HR, Boyle SD. Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention. *Am Fam Physician*. 2017 Sep 1;96(5):314-322. PMID: 28925647.
67. Li S, Huang J, Chen Z, Guo D, Yao Z, Ye X. Antibiotic Prevention for Maternal Group B Streptococcal Colonization on Neonatal GBS-Related Adverse Outcomes: A Meta-Analysis. *Front Microbiol*. 2017 Mar 17;8:374. doi: 10.3389/fmicb.2017.00374. PMID: 28367139; PMCID: PMC5355432.
68. Arısoy, E. S., Çiftçi, E., Hacımustafaoğlu, M., Kara, A., Kuyucu, N., Somer, A., & Vardar, F. (2015). Clinical practical recommendations for Turkish National Vaccination Schedule for previously healthy children (National Vaccination Schedule) and vaccines not included in the Schedule-2015. age, 10, 12.
69. Aşı uygulamasının önerildiği hastalıklar ve durumlar. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Aşı Portalı [Internet] (Cited Aralık 2024). Available from: <https://asi.saglik.gov.tr/genel-bilgiler/asi-uygulamasinin-onerildigi-hastaliklar-ve-durumlar.html>.
70. National Healthcare Safety Network. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections, January 2024. https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosindef_current.pdf. 2024.
71. World Health Organization Department of Vaccines and Biologicals. WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva 27, Switzerland, May 2003, p46.

72. Mizuno S, Kusama Y, Otake S, Ito Y, Nozaki M, Kasai M. Epidemiology of pediatric meningitis and encephalitis in Japan: a cross-sectional study. *Microbiol Spectr*. 2024 Nov 5;12(11):e0119224. doi: 10.1128/spectrum.01192-24. Epub 2024 Oct 4. PMID: 39365047; PMCID: PMC11537098.
73. Wang C, Xu H, Liu G, Liu J, Yu H, Chen B, Zheng G, Shu M, Du L, Xu Z, Huang L, Li H, Shu S, Chen Y. A multicenter clinical epidemiology of pediatric pneumococcal meningitis in China: results from the Chinese Pediatric Bacterial Meningitis Surveillance (CPBMS) 2019-2020. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Mar 15;14:1353433. doi: 10.3389/fcimb.2024.1353433. PMID: 38558854; PMCID: PMC10978625.
74. Najmadden ZB, Sidiq KR, Sabir DK, Qadir AM, Hama JI, Salih OK, Rahim OO, Qadir AM. Epidemiology and aetiology of the 2023 meningitis outbreak among children in Iraq. *East Mediterr Health J*. 2024 May 29;30(5):350-355. doi: 10.26719/2024.30.5.350. PMID: 38874294.
75. Hasbun R, Wootton SH, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, Chung J, Duff S, Bozzette S, Zimmer L, Ginocchio CC. Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in Infants and Children in the United States, 2011-2014. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Jan;38(1):37-41. doi: 10.1097/INF.0000000000002081. PMID: 30531527.
76. Shukla B, Aguilera EA, Salazar L, Wootton SH, Kaewpoowat Q, Hasbun R. Aseptic meningitis in adults and children: Diagnostic and management challenges. *J Clin Virol*. 2017 Sep;94:110-114. doi: 10.1016/j.jcv.2017.07.016. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28806629; PMCID: PMC5581214.
77. KARA UZUN, A., YÖNEY, A., KUNAK, B., KANIK YÜKSEK, S., & TEZER, H. (2018). Ülkemizde Çocuklarda İki Farklı Zaman Diliminde İzlenen Akut Bakteriyel Menenjitlerin Değerlendirilmesi. *Journal of Pediatric Disease/Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 12(3).
78. McBride M, Williman J, Best E, Walls T, Sadarangani M, Grant CC, Martin NG. The epidemiology of aseptic meningitis in New Zealand children from 1991 to 2020. *J Paediatr Child Health*. 2022 Nov;58(11):1980-1989. doi: 10.1111/jpc.16131. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35861029; PMCID: PMC9796418.
79. Aldriweesh MA, Shafaay EA, Alwatban SM, Alkethami OM, Aljuraishi FN, Bosaced M, Alharbi NK. Viruses Causing Aseptic Meningitis: A Tertiary Medical Center Experience With a Multiplex PCR Assay. *Front Neurol*. 2020 Dec 7;11:602267. doi: 10.3389/fneur.2020.602267. PMID: 33424752; PMCID: PMC7793969.
80. Lin GY, Lin CY, Chi H, Huang DT, Huang CY, Chiu NC. The experience of using FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for the diagnosis of meningitis and encephalitis in pediatric

patients. *J Microbiol Immunol Infect.* 2022 Dec;55(6 Pt 2):1180-1187. doi: 10.1016/j.jmii.2022.07.013. Epub 2022 Aug 7. PMID: 35987724.

81. Green DA, Pereira M, Miko B, Radmard S, Whittier S, Thakur K. Clinical Significance of Human Herpesvirus 6 Positivity on the FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel. *Clin Infect Dis.* 2018 Sep 14;67(7):1125-1128. doi: 10.1093/cid/ciy288. PMID: 29635334; PMCID: PMC7108106.
82. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, Cullison J, Daly J, Holt S, Lephart P, Salimnia H, Schreckenberger PC, DesJarlais S, Reed SL, Chapin KC, LeBlanc L, Johnson JK, Soliven NL, Carroll KC, Miller JA, Dien Bard J, Mestas J, Bankowski M, Enomoto T, Hemmert AC, Bourzac KM. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol.* 2016 Sep;54(9):2251-61. doi: 10.1128/JCM.00730-16. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27335149; PMCID: PMC5005480.
83. Obaro S, Hassan-Hanga F, Medugu N, Olaosebikan R, Olanipekun G, Jibir B, Gambo S, Ajose T, Duru C, Ebruke B, Davies HD. Comparison of bacterial culture with BioFire® FilmArray® multiplex PCR screening of archived cerebrospinal fluid specimens from children with suspected bacterial meningitis in Nigeria. *BMC Infect Dis.* 2023 Oct 2;23(1):641. doi: 10.1186/s12879-023-08645-7. PMID: 37784010; PMCID: PMC10544496.
84. Merdan O, Sağlık İ, Aksoy FD, Önal U, Özakın C, Hacımustafaoğlu MK, Çelebi S, Ağca H, Tekinsoy M, Ener B. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonlarının Tanısında Bio-Speedy Menenjit/Ensefalit Panelinin Değerlendirilmesi [Evaluation of the Bio-Speedy Meningitis/Encephalitis Panel in the Diagnosis of Central Nervous System Infections]. *Mikrobiyol Bul.* 2024 Jul;58(3):270-283. Turkish. doi: 10.5578/mb.202497189. PMID: 39046209.
85. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004 Nov 1;39(9):1267-84. doi: 10.1086/425368. Epub 2004 Oct 6. PMID: 15494903.
86. Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Vikse J, Tomaszewski KA, Walocha JA. Procalcitonin as a Serum Biomarker for Differentiation of Bacterial Meningitis From Viral Meningitis in Children: Evidence From a Meta-Analysis. *Clin Pediatr (Phila).* 2016 Jul;55(8):749-64. doi: 10.1177/0009922815606414. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26378091.
87. Babenko D, Seidullayeva A, Bayesheva D, Turdalina B, Omarkulov B, Almabayeva A, Zhanaliyeva M, Kushugulova A, Kozhakhmetov S. Ability of Procalcitonin and C-Reactive Protein for Discriminating between Bacterial and Enteroviral Meningitis in Children Using

- Decision Tree. *Biomed Res Int.* 2021 Aug 2;2021:5519436. doi: 10.1155/2021/5519436. PMID: 34395616; PMCID: PMC8355977.
88. Prasad PL, Nair M, Kalghatgi AT. Childhood Bacterial Meningitis and Usefulness of C-reactive Protein. *Med J Armed Forces India.* 2005 Jan;61(1):13-5. doi: 10.1016/S0377-1237(05)80110-8. Epub 2011 Jul 21. PMID: 27407696; PMCID: PMC4923348.
89. Bonsu BK, Harper MB. Differentiating acute bacterial meningitis from acute viral meningitis among children with cerebrospinal fluid pleocytosis: a multivariable regression model. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Jun;23(6):511-7. doi: 10.1097/01.inf.0000129689.58211.9e. PMID: 15194831.
90. Şahin AM, Uğur M. Menenjit/Ensefalit Tanısında Moleküler Yöntemlerin Akılcı Kullanımı. *Klimik Journal/Klimik Dergisi.* 2023;36(4).
91. Precit MR, Yee R, Pandey U, Fahit M, Pool C, Naccache SN, Dien Bard J. Cerebrospinal Fluid Findings Are Poor Predictors of Appropriate FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel Utilization in Pediatric Patients. *J Clin Microbiol.* 2020 Feb 24;58(3):e01592-19. doi: 10.1128/JCM.01592-19. PMID: 31852767; PMCID: PMC7041564.
92. Lee YJ, Yang EH, Jo YH, Choi SH, Yoo HW, Cho HY, Kwak MJ, Park SJ, Park KH, Kim YM. Clinical Usefulness of a Multiplex Molecular Panel for Central Nervous System Infection: An 11-Month Experience at a Tertiary Center in Korea. *Ann Child Neurol.* 2023;31(2):123-132.
93. Østergaard AA, Sydenham TV, Nybo M, Andersen ÅB. Cerebrospinal fluid pleocytosis level as a diagnostic predictor? A cross-sectional study. *BMC Clin Pathol.* 2017 Aug 24;17:15. doi: 10.1186/s12907-017-0053-0. PMID: 28855847; PMCID: PMC5571639.
94. Dyckhoff-Shen S, Bewersdorf JP, Teske NC, Völk S, Pfister HW, Koedel U, Klein M. Characterization and diagnosis spectrum of patients with cerebrospinal fluid pleocytosis. *Infection.* 2024 Feb;52(1):219-229. doi: 10.1007/s15010-023-02087-8. Epub 2023 Sep 1. PMID: 37656347; PMCID: PMC10811117.