



**T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARINDA SİSTEMİK
İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ, DİĞER İNFLAMATUVAR
BELİRTEÇLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Berna Avcı Yavuz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR / 2025



**T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARINDA SİSTEMİK
İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ, DİĞER İNFLAMATUVAR
BELİRTEÇLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Berna Avcı Yavuz

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hurşit Apa

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR / 2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bana rehberlik eden, değerli bilgi ve deneyimlerini sabır ve anlayışla paylaşan tez danışmanım Prof. Dr. Hurşit Apa'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki gelişimime katkıda bulunan, bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin kıymetli hocalarına ve uzmanlarına, bu süreçte birlikte yürüdüğüm tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugüne gelmemde en büyük desteği sağlayan sevgili annem Kıymet Avcı, babam Halil Avcı ve ablam Ferda Açıköz'e,

Asistanlık eğitimim ve tez sürecimde her zaman yanımda olan, koşulsuz sevgisiyle hayatımın her anında bana güç veren canım eşim Ekrem Yavuz'a

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Berna Avcı Yavuz

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 MENENJİT TANIMI	2
2.2 ANATOMİ	2
2.3 EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ	3
2.3.1 Bakteriyel Menenjit Etkenleri.....	5
2.3.1.1 Streptococcus pneumoniae.....	6
2.3.1.2 Haemophilus influenza.....	7
2.3.1.3 Niesseria meningitidis.....	8
2.3.1.4 Listeria monocytogenes.....	9
2.3.1.5 Streptococcus agalactiae.....	10
2.3.1.6 Diğer bakteriyel etkenler.....	10
2.3.2 Viral Menenjit Etkenleri.....	10
2.3.2.1 Enterovirüsler.....	10
2.3.2.2 Herpesvirüs ailesi menenjitleri.....	11
2.3.2.3 Diğer virüs menenjitleri.....	13
2.3.3 Paraziter Etkenler.....	14
2.3.4 Tüberküloz Menenjiti.....	14
2.4 PATOGENEZ	15
2.5 KLİNİK	16
2.6 TANI	18
2.6.1 BOS İncelemesi.....	19

2.6.2	Kan Testleri.....	21
2.6.3	Nörogörüntüleme Yöntemleri.....	21
2.7	TEDAVİ.....	22
2.7.1	Ampirik Tedavi.....	22
2.7.2	Deksametazon Tedavisi	23
2.7.3	Destek Tedavisi.....	24
2.8	MENENJİTİN KOMPLİKASYONLARI.....	24
2.9	PROGNOZ.....	26
2.10	ÖNLEMLER.....	27
2.10.1	Aşılar	27
2.10.2	Kemoprofilaksi.....	28
2.11	SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANITI DEĞERLENDİREN BİYOBELİRTEÇLER.....	29
3.	<i>GEREÇ VE YÖNTEM</i>.....	30
3.1	HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	31
3.2	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	32
3.3	ETİK KURUL ONAYI.....	33
3.4	ÇIKAR ÇATIŞMASI	34
3.5	ÇALIŞMA TASARIMI VE BENZERLİK ORANI.....	34
4.	<i>BULGULAR</i>	34
5.	<i>TARTIŞMA</i>.....	48
6.	<i>SONUÇ VE ÖNERİLER</i>	56
7.	<i>KAYNAKLAR</i>	58
8.	<i>EKLER</i>.....	76
8.1.	OLGU RAPOR FORMU	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALS: Absolu Lenfosit Sayısı

AMS: Absolu Monosit Sayısı

ANS: Absolu Nötrofil Sayısı

AUC: Eğri Altında Kalan Alan

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CAR: C-Reaktif Protein Albumin Oranı

CRP: C-Reaktif Protein

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

LMR: Lenfosit-monosit oranı

LP: Lomber Ponksiyon

NLR: Nötrofil-lenfosit oranı

PCT: Prokalsitonin

PLT: Trombosit Sayısı

SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeks

SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi

TLR: Trombosit-lenfosit oranı

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Yaş gruplarına göre bakteriyel menenjit etkenleri (23)	6
Tablo 2. Yaş grubuna göre başvuru semptomları ve fizik muayene bulguları (70)	17
Tablo 3. Viral ve bakteriyel menenjitin klinik özellikleri	18
Tablo 4. Sosyodemografik verilerin dağılımı	34
Tablo 5. Yaş Gruplarına Göre Etken Dağılımı	36
Tablo 6. Etken gruplara Göre Ortalama Yaş Analizi	36
Tablo 7. Cinsiyetin Etiyolojik Faktörler Üzerindeki Etkisi	37
Tablo 8. Mevsim ile Etken Grupları Farkın Ki Kare Analiz Bulguları	38
Tablo 9. Normal Dağılım Göstermeyen Laboratuvar Belirteçlerinin Değerlendirilmesi	38
Tablo 10. Normal Dağılım Gösteren Laboratuvar Belirteçlerinin Değerlendirilmesi	39
Tablo 11. Bakteriyel ve Viral Menenjitte BOS Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 12. Bakteriyel ve Viral Menenjitte BOS Direkt Mikroskopik İnceleme Bulgularının Karşılaştırılması	40
Tablo 13. Boyalı Mikroskopik İnceleme ve Etiyolojik Faktörler Arasındaki İlişki	40
Tablo 14. Bakteriyel ve Viral Menenjitte Yenilikçi Biyobelirteçlerin İncelenmesi	41
Tablo 15. ROC Analizi ile Parametrelerin Tanısal Gücünün Değerlendirilmesi	45
Tablo 16. Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası SII Değerlerinin Karşılaştırılması	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

<i>Şekil 1. Akış Çizelgesi</i>	31
<i>Şekil 2. Yaşa göre etken dağılımı</i>	35
<i>Şekil 3. Yıllara göre etken dağılımı</i>	37
<i>Şekil 4. Sistemik İnflamasyon İndeksi (SII) İçin ROC Analizi Bulgular</i>	42
<i>Şekil 5. Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi (SIRI) İçin ROC Analizi Bulgular</i>	43
<i>Şekil 6. C-reaktif protein/Albumin Oranı'nın (CAR) İçin ROC Analizi Bulgular</i>	44
<i>Şekil 7. Biyobelirteçlerin ROC Analizi ile Ayırıcı Güçlerinin Karşılaştırılması</i>	46
<i>Şekil 8. SII'in prognoz üzerindeki etkisi</i>	47

ÖZET

Amaç: Menenjit, özellikle çocukluk çağında yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla seyreden, acil tanı ve tedavi gerektiren ciddi bir enfeksiyon hastalığıdır. Aşılama programları, kemoprofilaksi uygulamaları ve gelişen tanı-tedavi yöntemlerine rağmen, hızlı progresyon potansiyeli ve kalıcı nörolojik sekellerle sonuçlanabilme riski nedeniyle klinik yönetimde önemli bir yere sahiptir. Bu çalışmada, sistemik inflamatuvar belirtiçlerin bakteriyel ve viral menenjit ayırt etmedeki etkinliğini değerlendirmeyi ve böylece klinik pratikte güvenilir, hızlı ve uygulanabilir bir tanı aracı olup olamayacağını ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif kesitsel çalışmada, 1 Ocak 2020 - 31 Aralık 2024 tarihleri arasında çocuk acil serviste menenjit ön tanısı ile değerlendirilerek lomber ponksiyon (LP) yapılan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi veya BOS kültürü ile menenjit tanısı doğrulanan 1 ay - 18 yaş aralığındaki hastalar incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 81 olgu, etiyolojik faktörlere göre bakteriyel ve viral menenjit olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Her iki grupta yer alan hastaların sistemik inflamatuvar belirtiçleri değerlendirilerek, gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 81 olgunun 20'si bakteriyel, 61'i viral menenjit tanısı almıştır. Bakteriyel menenjit grubunda, C-Reaktif Protein (CRP), Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), lökosit sayısı (WBC), absolu nötrofil sayısı (ANS), Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII), Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi (SIRI) ve CRP- Albümin Oranı (CAR) değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Belirtiçler arasında en yüksek duyarlılık %88 ile CAR'a ait olarak saptanmıştır. Bakteriyel ve viral menenjit ayırt etmede en iyi kesme değerleri, SII için 1 273 024, SIRI için 4 133 ve CAR için 4,8 olarak belirlenmiştir. SII'nin duyarlılığı %80, özgüllüğü %67,2, SIRI'nin duyarlılığı %85,0, özgüllüğü %73,8 olarak hesaplanmıştır.

SII'nin kontrol değerlerinin başvuru değerlerine kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu çalışma, bakteriyel ve viral menenjit ayırımında biyobelirtiçlerin kritik bir role sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle CAR, SII ve SIRI gibi

inflamasyon belirteçlerinin, geleneksel biyobelirteçlere ek olarak klinik pratiğe entegre edilmesinin, menenjit vakalarının erken dönemde tespit edilmesine olanak sağlayabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, çalışmamız SII değerinin yalnızca menenjit tanısında değil, hastalığın prognozu üzerinde de etkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, SII değerinin hastalığın klinik seyri ve tedavi yanıtının takibinde kullanılabilecek potansiyel bir belirteç olabileceği değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: menenjit, sistemik immun-inflamasyon indeksi, sistemik inflamatuvar yanıt indeksi, çocuk



ABSTRACT

Objective: Meningitis is a severe infectious disease that requires urgent diagnosis and treatment, particularly in childhood, due to its high morbidity and mortality rates. Despite vaccination programs, chemoprophylaxis applications, and advances in diagnostic and therapeutic methods, it remains a critical concern in clinical management due to its potential for rapid progression and the risk of permanent neurological sequelae. This study aims to evaluate the effectiveness of systemic inflammatory markers in differentiating bacterial and viral meningitis, thereby determining their potential as reliable, rapid, and practical diagnostic tools in clinical practice.

Materials and Methods: This retrospective cross-sectional study included patients aged 1 month to 18 years who were evaluated with a preliminary diagnosis of meningitis in the pediatric emergency department between January 1, 2020, and December 31, 2024. All patients underwent lumbar puncture (LP), and their meningitis diagnoses were confirmed through cerebrospinal fluid (CSF) polymerase chain reaction (PCR) tests or CSF cultures. A total of 81 cases were included in the study and classified into two groups based on etiological factors: bacterial and viral meningitis. Systemic inflammatory markers of patients in both groups were analyzed, and statistical comparisons were made between the groups.

Results: Among the 81 cases included in the study, 20 were diagnosed with bacterial meningitis, and 61 with viral meningitis. The bacterial meningitis group exhibited significantly higher levels of C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), white blood cell count (WBC), absolute neutrophil count (ANC), Systemic Immune-Inflammation Index (SII), Systemic Inflammatory Response Index (SIRI), and CRP - Albumin Ratio (CAR) ($p < 0.05$). Among these markers, CAR demonstrated the highest sensitivity at 88%. The optimal cutoff values for distinguishing bacterial from viral meningitis were determined as 1.273024 for SII, 4.13310 for SIRI, and 4.8 for CAR. The sensitivity and specificity of SII were calculated as 80% and 67.2%, respectively, while those of SIRI were 85.0% and 73.8%, respectively. Additionally, SII values at follow-up measurements were found to be significantly lower compared to those at the time of admission measurements.

Conclusion: This study highlights the critical role of biomarkers in distinguishing bacterial from viral meningitis. In particular, inflammatory markers such as CAR, SII, and SIRI, when integrated into clinical practice alongside traditional biomarkers, may facilitate the early detection of meningitis cases. Furthermore, our findings indicate that SII is not only valuable for diagnosing meningitis but also plays a role in disease prognosis. Therefore, SII may serve as a potential biomarker for monitoring the clinical course of the disease and assessing treatment response.

Keywords: meningitis, systemic immune-inflammation index (SII), systemic inflammatory response index (SIRI), pediatric



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Menenjit, beyin ve spinal kordun çevresini saran dura mater, araknoid ve pia mater gibi meninkslerin inflamasyonu ile karakterize bir durumdur. Bu inflamasyon, sıklıkla beyin-omurilik sıvısının (BOS) bakteri, virüs veya diğer patojenlerle enfekte olması sonucunda meydana gelmektedir (1). Aşılama programları, kemoprofilaksi uygulamaları ve tanı-tedavi yöntemlerindeki önemli gelişmelere rağmen, menenjitler özellikle çocukluk çağında yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan enfeksiyon hastalıkları arasında yer almaktadır. Hızlı progresyon potansiyeli ve kalıcı nörolojik sekellerle sonuçlanabilme riski, menenjitin acil tanı ve müdahalesini klinik açıdan zorunlu kılmaktadır (2).

Santral sinir sistemi enfeksiyonlarının tanısında, lomber ponksiyon (LP) ile elde edilen beyin omurilik sıvısı (BOS) örneği temel inceleme materyali olup, işlem sırasında BOS açılış basıncının ölçülmesi, elde edilen BOS örneğinde hücre sayımı, protein ve glukoz düzeylerinin değerlendirilmesi tanı sürecinin kritik basamaklarını oluşturmaktadır. Ayrıca, etken mikroorganizmanın belirlenebilmesi için BOS üzerinde Gram boyama ve kültür yöntemleri uygulanmalıdır. Sistemik yayılımın değerlendirilmesi amacıyla mutlaka kan kültürü de alınmalıdır. Bununla birlikte, enfeksiyonun etyolojisinin ayırt edilmesinde yardımcı olan bazı laboratuvar parametreleri C-reaktif protein (CRP), lökosit (WBC), prokalsitonin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi inflamatuvar belirteçler kullanılmaktadır (3).

Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII), Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI), Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR), Trombosit-Lenfosit Oranı (PLR) ve Lenfosit-Monosit Oranı (LMR) gibi hematolojik parametreler, tam kan sayımı testi verilerinden hesaplanabilen, düşük maliyetli ve kolay erişilebilir biyobelirteçlerdir. Bunun yanı sıra, CRP- Albümin Oranı (CAR) gibi inflamatuvar belirteçler de sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde önemli bir role sahiptir. Literatürde yapılan birçok çalışma, bu parametrelerin sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde güvenilir biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini göstermektedir (4-8).

Bu çalışma, bakteriyel ve viral menenjit tanısı almış hastaların ayırt edilmesinde Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) ile diğer inflamatuvar belirteçlerin ayırt edici güçlerinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Viral ve

bakteriyel menenjit alt grupları arasında SII değerinin ayırt edici rolünün istatistiksel yöntemlerle analiz edilmesi, klinisyenlere enfeksiyon türünü hızlı bir şekilde öngörme konusunda rehberlik edebilecek yeni bir bakış açısı sunmaktadır. Bu durum, özellikle acil servis ortamlarında hızlı ve doğru müdahale gerektiren menenjit vakalarında, klinik karar alma süreçlerini iyileştirme potansiyeline sahiptir.

Bu araştırma, SII değeri yalnızca menenjit değil, diğer enfeksiyon hastalıklarında da kullanılabilirliği hakkında literatürdeki çalışmalara önemli bir katkı sunmakta ve gelecekte yapılacak prospektif araştırmalara zemin hazırlamaktadır. Bu sayede, SII değerin tanı ve tedavi süreçlerinde bir biyobelirteç olarak daha yaygın bir şekilde kullanılabilmesinin yolu açılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MENENJİT TANIMI

Menenjit, merkezi sinir sistemini çevreleyen leptomeningeal tabakaların iltihaplanması olarak tanımlanan bir hastalıktır (9). Modern hızlı tanı teknikleri ve ileri tedavi seçeneklerine rağmen menenjit, pediatrik dönemde hala önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam etmektedir (3).

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları çeşitli patojenlerle meydana gelebilir; en yaygın nedenler virüslerdir. Bakteriyel ajanlar ise ikinci sıklıkta sorumludur. Bunları sırasıyla parazitler, mantarlar, mikobakteriler ve spiroketler izler (3,9).

2.2 ANATOMİ

Merkezi sinir sistemini çevreleyen üç katmanlı zar (meninks) bulunur. Bu zarlar, dıştan içe doğru gidildikçe incelik ve sırasıyla dura mater, araknoid mater ve pia mater olarak adlandırılır.

1. Pia Mater: Beynin ve omuriliğin yüzeyini tamamen saran, en içteki zar tabakasıdır. Dış yüzeyi, sıvı geçirmez özellikte olduğu düşünülen düz hücre tabakasıyla kaplıdır ve ince lifli dokudan oluşmuştur.
2. Araknoid Mater: Pia mater ile dura mater arasında yer alan, ince ve damarsız bir zar tabakasıdır. Örümcek ağına benzeyen yapısından dolayı bu ad

verilmiştir. Pia mater ile arasında, beyin omurilik sıvısının dolaştığı subaraknoid boşluk bulunur.

3. Dura Mater: En dışta yer alan, kalın ve dayanıklı bir tabakadır. Esneme yeteneği bulunmaz ve venöz kan ile beyin omurilik sıvısını toplayan subdural venöz sinüsleri destekler (9).

Beyin omurilik sıvısı (BOS), lateral, üçüncü ve dördüncü ventriküllerde yer alan koroid pleksus tarafından sentezlenir ve araknoid mater ile pia mater arasında yer alan subaraknoid boşluk içinde dolaşır. BOS, beyni mekanik ve immünolojik açıdan koruma işlevi görür ve normal koşullarda steril bir yapıya sahiptir. Lateral ventriküllerde üretilen BOS, Monro forameninden geçerek üçüncü ventriküle, buradan da Sylvius kanalını takip ederek dördüncü ventriküle ulaşır. Dördüncü ventrikülden Magendie ve Luschka açıklıkları aracılığıyla subaraknoid boşluğa ve omurilik kanalına yayılır. BOS, subaraknoid granülasyonlar tarafından geri emilerek subdural venöz sinüslere taşınır (10,11).

Kan-beyin bariyeri terimi, beyin ve beyin omurilik sıvısını kandan ayıran hücresel yapılar bütünüdür ifade eder. Bu bariyer, sıvıların, elektrolitlerin ve diğer maddelerin kandan BOS'a veya beyin dokusuna serbestçe geçişini engelleyerek, merkezi sinir sisteminin homeostazını korur ve enfeksiyonlara karşı bir savunma mekanizması oluşturur (12). Sıkı bağlantılar, küçük hidrofobik moleküllerin (örneğin, oksijen, karbondioksit ve hormonlar) difüzyonuna izin verirken, bakteriler gibi küçük mikroorganizmaların veya büyük hidrofilik moleküllerin BOS'a geçişini engeller. Ancak inflamasyon geliştiğinde, bu bariyerin geçirgenliği artar ve immüoglobulinler, lökositler ve kompleman komponentleri gibi moleküllerin BOS'a geçişi kolaylaşır (11).

2.3 EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

Menenjit epidemiyolojisi üzerinde birçok faktör etkili olmaktadır. Bu faktörler arasında yaş, cinsiyet, bağışıklık durumu (immün yetmezlik oluşturan hastalıklar, neoplaziler, immünsupresif ilaç kullanımı, splenektomi öyküsü, aşılama durumu), anatomik defektler (örneğin, kafa travmaları, meningosel, meningomyelosel), çevre dokuların enfeksiyonları (otitis media, sinüzit), mevsimsel değişiklikler, iklim koşulları, coğrafi özellikler ve sosyoekonomik durum yer almaktadır. Örneğin,

Haemophilus influenzae kaynaklı menenjit genellikle kış ve sonbahar aylarında görülürken, meningokok ve pnömokok menenjitleri daha çok ilkbahar ve kış aylarında görülmektedir. Viral menenjitler ise sıklıkla yaz ve sonbahar mevsimlerinde ortaya çıkmaktadır (13).

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarına pek çok mikroorganizma neden olabilir. Enfeksiyona yol açan etkenler, hastanın yaşı ve immün durumuna bağlı olarak farklılık gösterebilir. Viral patojenler, bakteriyel ajanlara kıyasla daha sık görülürken, fungal ve paraziter etkenler ise daha nadir olarak sebep olmaktadır (3). Üç ayın altındaki bebeklerde en sık görülen patojenler Grup B streptokoklar, *Escherichia coli* ve *Listeria monocytogenes* iken, daha büyük bebek ve çocuklarda *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* serotipleri ve *Haemophilus influenzae* sık karşılaşılan etkenlerdir. Bununla birlikte, tüm çocukluk yaş gruplarında en yaygın izole edilen patojen *Neisseria meningitidis* olmaktadır (13).

Türkiye'de, konjüge pnömokok aşısının çocukluk çağında rutin uygulamasından önce, akut bakteriyel menenjit vakalarında en sık izole edilen patojenler sırasıyla *Neisseria meningitidis* (%56.8), *Streptococcus pneumoniae* (%22.5) ve *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) (%20.5) olarak rapor edilmiştir. Ancak, etkin aşılama programlarının uygulanmasıyla birlikte, *Streptococcus pneumoniae* ve Hib kaynaklı menenjit vakalarında belirgin bir azalma sağlanmıştır (14). Türkiye'de de bakteriyel menenjit etiyolojisi, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'ya karşı geliştirilen konjüge aşılarda rutin kullanımının ardından önemli ölçüde değişiklik göstermiştir. Türkiye Ulusal Bağışıklama Programı kapsamında, *Haemophilus influenzae* tip b aşısı 2006 yılında, 7-valanlı pnömokok konjüge aşısı ise 2009 yılında uygulanmaya başlanmıştır. Daha sonra, 2011 yılında PCV-7, 13-valanlı pnömokok konjüge aşısı ile değiştirilerek aşılama programı genişletilmiştir., *Haemophilus influenzae* tip b ile ilişkili menenjit vakaları aşının uygulanmaya başlanmasının ardından oranı 2005-2006 döneminde %20,6 iken, 2015-2018 döneminde %2,4'e kadar düşmüştür. Benzer şekilde, 7 valanlı pnömokok aşısının kullanımından önce pnömokok menenjit oranı %62 iken, 2013-2014 döneminde bu oran %9,6'ya gerilemiştir (15).

Çocukluk çağında menenjitin en yaygın etiyolojisi viral ajanlardır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre, çocuklarda viral menenjit insidansı yılda 100.000

çocukta 10-20 vaka arasında değişmektedir. Aseptik menenjit vakaların büyük bir kısmı yaz ve sonbahar aylarında gerçekleştiği tespit edilmiştir (16,17).

Enterovirüsler, aseptik menenjitin en sık görülen etiyolojik ajanlarıdır. Özellikle Echovirus 9 ve Echovirus 30 türleri, aseptik menenjit salgınlarıyla güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir(18) .

Çalışmalar, enterovirüslerden sonra Herpes virüsler ve Batı Nil virüsü gibi arbovirüslerin aseptik menenjit etkenleri arasında en sık görülen viral patojenler olduğunu ortaya koymaktadır (19).

Tüberküloz vakalarının %10 kadarında tüberküloz menenjiti görülebilir (20). Özellikle immun yetmezliği olan hastalarda ve düşük gelirli olan toplumlarda tüberküloz menenjitinin daha sık görüldüğü bilinmektedir (20).

Kafa travması, serebral şant ve ekstrasventriküler drenaj gibi belirli klinik durumlarda menenjit etkenleri farklılık gösterebilmekte, bu hastalarda stafilokoklar, Pseudomonas türleri ve diğer gram-negatif basil enfeksiyonlarının görülme riski artmaktadır (3).

2.3.1 Bakteriyel Menenjit Etkenleri

Bakteriyel menenjit etkenleri, hastanın yaşına göre farklılık göstermektedir. Yenidoğan döneminde en sık görülen patojen, annenin vajinal florasında bulunan Streptococcus agalactiae'dir. K1 antijenine sahip Escherichia coli suşları, bu dönemde menenjitin ikinci en sık etkenidir. Ayrıca Enterobacter, Klebsiella ve Salmonella gibi diğer gram-negatif enterik basiller de yenidoğan menenjitinin önemli nedenleri arasında yer almaktadır (21,22).

Daha büyük yaş gruplarında ise Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis ve Haemophilus influenzae, bakteriyel menenjit vakalarının büyük çoğunluğundan sorumludur. Çocukluk çağının genelinde ise en yaygın etken Neisseria meningitidis olarak rapor edilmektedir (22).

Tablo 1. Yaş gruplarına göre bakteriyel menenjit etkenleri (21)

Yenidoğan (0-7 gün)	• Streptococcus agalactiae • Escherichia coli • Klebsiella pneumoniae • Enterokoklar • Listeria monocytogenes
Yenidoğan (7-28 gün)	• Staphylococcus aureus • Staphylococcus epidermidis • Gram-negatif enterik basiller • Pseudomonas aeruginosa
1-3 ay	• Streptococcus agalactiae • Escherichia coli • Klebsiella pneumoniae • Enterokoklar • Listeria monocytogenes • Neisseria meningitidis • Streptococcus pneumoniae • Haemophilus influenzae tip b
3 ay-5 yaş	• Streptococcus pneumoniae • Neisseria meningitidis • Haemophilus influenzae tip b
5 yaş ve üstü	• Neisseria meningitidis • Streptococcus pneumoniae

2.3.1.1 Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae, gram pozitif, lanset şekilli, fakültatif anaerob ve polisakkarid kapsüle sahip diplokok bir mikroorganizmadır. Adını, 19. yüzyılda toplum kaynaklı lobar pnömonilerin en yaygın nedeni olarak tanımlanmasından almıştır. Sağlıklı çocukların üst solunum yollarının normal florasında sıklıkla bulunur. Bakterinin kapsüler yapısına göre 90'dan fazla serotip tanımlanmış olup, bu çeşitlilik

virölans, prevalans ve antibiyotik direnci açısından farklılıklar göstermektedir. Streptokok kaynaklı pnömoni, bakteriyemi ve akut menenjit vakalarının %82'si, bu serotiplerden yalnızca 18'i ile ilişkilendirilmiştir.

Kapsüler polisakkaridler, fagositozu önleyerek bakterinin virölansını artırır ve kapsüllü suşlar, insanlarda en ciddi enfeksiyonlara yol açar. İnvaziv pnömokok enfeksiyonları en sık 2 yaş altı çocuklarda görülmektedir. Streptococcus pneumoniae, menenjit, pnömoni, sepsis, otitis media, sinüzit, bakteriyemi, osteomyelit, septik artrit, perikardit, endokardit, selülit, peritonit ve beyin apsesi gibi birçok ciddi enfeksiyonun sık sebebidir (23).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, her yıl dünya genelinde 800.000 ila 1.000.000 çocuk invaziv pnömokok enfeksiyonları sonucunda yaşamını kaybetmekte olup, bu ölümlerin büyük bir bölümü gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (3,24).

7 ve 13 valanlı pnömokok aşılarının rutin aşı takvimine dahil edildiği ülkelerde menenjit epidemiyolojisinde belirgin değişiklikler gözlemlenmiş ve insidansın azaldığı rapor edilmiştir (25).

Son yıllarda Streptococcus pneumoniae suşlarında, özellikle penisilin başta olmak üzere sık kullanılan antibiyotiklere karşı artan direnç gözlenmektedir(26) . Bu direnç artışının temel nedenlerinden biri uygunsuz antibiyotik kullanımıdır (27). Penisilin direncindeki artış nedeniyle tedavide 3. kuşak sefalosporinler tercih edilebilmektedir. Bununla birlikte, bazı penisilin dirençli suşların sefalosporinlere (SS) karşı direnç geliştirmesi durumunda tedavide vankomisin kullanılabilir. Dirençli enfeksiyonların tedavisinde alternatif olarak kloramfenikol, meropenem ve rifampisin de uygulanabilir (28).

2.3.1.2 Haemophilus influenza

Haemophilus influenzae, küçük, kapsüllü, hareketsiz, gram negatif bir kokobasil olup, kapsül varlığı önemli bir virölans faktörüdür. Kapsül polisakkaridine göre altı tipe ayrılmaktadır. İnvaziv hastalıkların %95'inden fazlasından Haemophilus influenzae tip b sorumlu tutulmaktadır. Bu bakteri, sinüzit, akut otitis media, bronşit ve pnömoni gibi üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının yanı sıra menenjit, septik artrit ve sellülit gibi invaziv enfeksiyonlara da neden olabilmektedir. Daha çok 5 yaş altı çocuklarda görülmekle birlikte, büyük çocuklar ve erişkinlerde altta yatan

durumlar (paranasal sinüzit, travma sonrası BOS kaçağı, aspleni, immün yetmezlik, orak hücreli anemi) varlığında fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Bulaşma genellikle solunum yolu damlacıklarının inhalasyonu veya doğrudan temas yoluyla gerçekleşir(3,29) .

Aşılama öncesi dönemde invaziv *H. influenzae*, menenjit vakalarının yaklaşık yarısından sorumlu bulunmaktaydı. Ancak konjuge *H. influenzae* tip b aşısının rutin aşılama programına dahil edilmesiyle birlikte bu patojenin neden olduğu akut bakteriyel menenjit insidansında belirgin bir azalma kaydedilmiştir. Ülkemizde aşının 2006 yılında rutin aşılama takvimine eklenmesiyle, diğer ülkelerde olduğu gibi *H. influenzae* kaynaklı menenjit vakalarında belirgin bir düşüş gözlemlenmiştir (15,30).

Haemophilus influenzae tanısında lateks aglütinasyon testi (LAT) ve PCR yöntemleri kullanılmaktadır. Lateks aglütinasyon testinin, antibiyotik kullanımından etkilenmemesi nedeniyle kültüre kıyasla daha duyarlı bir yöntem olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte, antibiyogram için kültür alınması mutlaka önerilmektedir. PCR yöntemi ise her iki yönteme göre daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir.

Haemophilus influenzae menenjitinin tedavisinde 3. kuşak sefalosporinler ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Alternatif tedavi seçenekleri arasında tetrasiklin, karbapenem ve florokinolonlar bulunmaktadır. Ayrıca, çeşitli çalışmalar deksametazon kullanımının *H. influenza* menenjitine bağlı nörolojik sekelleri ve işitme kaybını önlemede etkili olduğunu, ancak genel mortalite üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir (31).

2.3.1.3 *Neisseria meningitidis*

Neisseria meningitidis, sporsuz, kapsüllü, aerobik, gram negatif ve kahve çekirdeği şeklinde diplokoklar olarak tanımlanır. Meningokoklar, üst solunum yollarında asemptomatik olarak kolonize olabilmektedir. Bu patojenin en sık neden olduğu klinik tablo, menenjit ve sepsistir; ayrıca septik artrit, perikardit, pnömoni, otitis media ve kronik meninkoksemi gibi enfeksiyonlara da yol açabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 1-2/100.000 vaka bildirilmektedir. Meningokok, özellikle çocuklarda menenjitin en yaygın etkenidir(32) .

N. meningitidis'in 12 serogrubu tanımlanmış olmakla birlikte, invaziv hastalıkların büyük bir kısmı 6 meningokokal serogrup ile ilişkilidir. Bu serogruplar şunlardır: A, B, C, W-135, X ve Y (33,34).

Serogruplar, salgınlara ve hastalığın bulaş yolunun incelenmesinde önemli belirteçlerdir. Grup B meningokoklar, gelişmiş ülkelerdeki endemik hastalıkların çoğunun etkenidir. Hastalık, havadaki damlacıklar veya sekresyonlar yoluyla bulaşabilir. Yatkınlığı artıran faktörler arasında terminal kompleman eksiklikleri (C5-C9 eksiklikleri), properdin defisiti, viral enfeksiyonlar, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, splenektomi, diabetes mellitus, steroid kullanımı, aktif veya pasif sigara içiciliği ve kalabalık ortamlarda bulunma sayılabilir. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte, özellikle bebeklerde meningokokseptisemi sırasında adrenal bezlerdeki harabiyet ve kanama sonucu adrenal stres hormonları yetersizliği ve dissemine intravasküler koagülasyon gelişebilir, bu da peteşiyal veya purpurik döküntülere yol açabilir (3,28,34).

Meningokok tedavisinde, penisilin G veya seftriakson/sefotaksim tercih edilmektedir; penisilin alerjisi olan çocuklarda ise kloramfenikol kullanılmaktadır (35). Meningokoksemisi olan hastayla son 7 gün içinde temas eden küçük çocuklar, ortak mutfak eşyalarını kullananlar, öpüşme yoluyla ya da hastanın salgılarıyla temasa geçen bireylere rifampisin, seftriakson veya siprofloksasin (yetişkinlerde) profilaktik olarak uygulanmalıdır (36).

2.3.1.4 Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes, fakültatif anaerob özellikte, kapsül ve spor yapısı bulunmayan gram-pozitif bir basil türüdür. Sağlıklı bireylerin gastrointestinal sistem florasında yer alabilir. Çoğunlukla pastörize edilmemiş süt ve çiğ gıda gibi kontamine besinlerin tüketimiyle bulaşsa da, solunum yolu veya konjonktiva aracılığıyla bulaşması da mümkündür. Türkiye'de sık rastlanmasa da, doğuştan ya da sonradan edinilmiş T hücre yetmezlikleri (örneğin AIDS hastaları, organ nakli yapılan bireyler, uzun süreli steroid kullananlar), gebeler ve yaşlılarda merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarına yol açabilir. Gebelik döneminde annede kolonize olan bakteri, doğum sırasında transvajinal yolla yenidoğana geçerek, yenidoğanda menenjit ve bakteriyemiye sebep olabilir. Yenidoğan menenjitin en yaygın nedenlerinden biri

olan bu bakteri, 13 serotip ile tanımlanmıştır. Ancak, menenjit vakalarının %80'inde genellikle 1b, 2b ve 4b serotipleri sorumlu tutulur.

Tedavide intravenöz penisilin, ampisilin veya aminoglikozidler tercih edilmektedir. Penisilin grubu antibiyotiklere alerjisi olan hastalarda, eritromisin veya trimetoprim-sülfametoksazol alternatif tedavi seçenekleri olarak kullanılabilir (37).

2.3.1.5 Streptococcus agalactiae

Streptococcus agalactiae, spor oluşturmeyen, kapsülsüz, fakültatif anaerob özellikte ve gram-pozitif çomak şeklinde bir bakteridir. Yenidoğan menenjitlerinin yaklaşık yarısında etken olarak grup B streptokoklar (GBS) tespit edilmektedir.

Erken başlangıçlı enfeksiyonları için belirlenen risk faktörleri arasında anne adayında GBS taşıyıcılığı, uzun süreli membran rüptürü, doğum sırasında görülen ateş, genç anne yaşı ve siyah etnik köken sayılmaktadır. Geç başlangıçlı GBS enfeksiyonları için risk faktörleri daha az net olmakla birlikte, enfeksiyonun maternal, hastane kaynaklı ya da anne sütü aracılığıyla bulaştığı düşünülmektedir (38).

Antibiyotik tedavisinde öncelikli tercih, penisilin, ampisilin veya sefalosporinlerdir. Direnç gelişmesi durumunda ise penisilin ile aminoglikozid kombinasyonu tercih edilmektedir (39).

2.3.1.6 Diğer bakteriyel etkenler

Klebsiella, *Salmonella* türleri, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram-negatif bakteriler, yenidoğan döneminde menenjite yol açabilen diğer patojenlerdir. Bu mikroorganizmalar aynı zamanda kafa travmaları, anatomik defektler veya bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde gelişen menenjit vakalarında da sıkça karşımıza çıkmaktadır.

2.3.2 Viral Menenjit Etkenleri

2.3.2.1 Enterovirüsler

Enterovirüsler, Picornaviridae ailesine ait, zarfsız ve kapsid yapısına sahip, tek sarmallı RNA virüsleridir. Enterovirüsler insanlarda enfeksiyon oluşturabilen farklı türlerden oluşur. Bu türler arasında Cocksackievirus A ve B, Echovirus, poliovirüsler ve daha yeni tanımlanan enterovirüs 68-71 yer alır. Bu virüsler, yüksek sıcaklıklara, deterjanlara ve asidik ortamlara karşı dirençlidir, ancak 50°C üzerindeki sıcaklıklarda inaktive olurlar(40) . Zarfsız yapıları sayesinde gastrointestinal sistemde hayatta kalma

olasılıkları daha yüksektir. Aseptik menenjit vakalarının %85-95'inde etken olarak enterovirüsler tespit edilmiştir(41) .

Enterovirüsler çocuklarda üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, herpangina, el-ayak-ağız hastalığı, aseptik menenjit, ensefalit, akut flask miyelit, miyokardit, gastroenterit ve miyozit gibi farklı klinik tablolara yol açabilir. Bulaşma yolları arasında solunum yolu, fekal-oral yol, nadiren emzirme, kontamine su ve gıda yer almaktadır. Fekal yolla bulaş birkaç hafta ila aylar boyunca devam edebilirken, solunum yoluyla bulaş genellikle 1-3 hafta içinde sona erer. Akut hemorajik konjonktivit için kuluçka süresi 2-3 günken, diğer klinik durumlarda bu süre 3-6 gün arasında değişmektedir(42) .

2.3.2.2 Herpesvirüs ailesi menenjitleri

Herpes virüsleri, çift sarmallı DNA içeren, ikozahedral kapsid yapısına ve zarfla çevrili bir yapıya sahip virüslerdir. Herpesviridae ailesi, herpes simpleks virüsleri (HSV) 1 ve 2, varisella zoster virüsü (VZV), sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV), human herpes virüsleri (HHV) 6, 7 ve 8 gibi üyelerden oluşmaktadır. Herpesvirüs ailesindeki tüm virüsler çeşitli nörolojik sorunlara yol açabilse de, özellikle HSV kaynaklı komplikasyonlar klinik olarak en büyük önemi taşımaktadır (43).

Herpes Simpleks Virüsü (HSV), aseptik menenjit vakalarının %0.5-3'ünde etken olarak belirlenmiştir. Dünya genelinde yaygın olarak görülen HSV'nin tek doğal rezervuarı insandır(44) .Enfeksiyon kaynağı, herpetik lezyonları olan bireyler veya tükürüklerinde virüs taşıyan, genellikle asemptomatik (%1-5) kişilerdir. İlk enfeksiyondan sonra, herpes virüsleri yaşam boyu latent halde kalabilir. HSV-1, dünya çapında sporadik ensefalitin en sık nedenidir ve ateş, baş ağrısı, febril konvülsiyon, fokal nörolojik bulgular ve bilinç bozukluğu gibi klinik belirtilerle kendini gösterir (45).

Mevcut antiviral tedavilere rağmen, HSV-1 ensefaliti yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla ciddi bir hastalık olarak öne çıkar. Yenidoğanlarda, doğum sırasında anneden alınan HSV-2, ağır ensefalit gelişimine neden olabilir. HSV menenjitinde BOS incelemesinde genellikle lenfositik pleositoz, artmış eritrosit sayısı ve yüksek protein düzeyleri görülür (46).

Tanı için altın standart yöntem, BOS'ta herpes simpleks virüs DNA'sının PCR ile tespit edilmesidir. Bu test, %98 sensitivite ve %94-100 spesifiteye sahip olup, hastalığın erken döneminde pozitif sonuç verir. Kültür testine kıyasla oldukça duyarlıdır. PCR sonuçlarını beklerken, HSV menenjit tedavisine hemen başlanmalıdır. Hastalığın erken dönemde tedavi edilmesine rağmen, hayatta kalanların yaklaşık üçte ikisinde ciddi nörolojik sekeller görülmektedir (47). Bu nedenle şüpheli veya kesin tanı vakalarda intravenöz asiklovir ile tedavi önerilmektedir. Tedavi dozu: Yenidoğanlarda: 60 mg/kg/gün, 3 doz halinde 3 ay-11 yaş arasındaki çocuklarda: 30-45 mg/kg/gün, 3 doz halinde 12 yaş ve üzerindeki çocuklarda: 30 mg/kg/gün, 3 doz halinde kullanılmalıdır (48) .

Human herpesvirus 6 (HHV-6), Herpesviridae ailesinin bir üyesidir ve aktive CD4+ T lenfositlerde replike olan bir DNA virüsüdür(49) . Bu virüs, çocukluk çağında görülen ve yüksek ateş ile makülopapüler döküntülerle karakterize bir hastalık olan altıncı hastalık etkeni olarak bilinir. Altıncı hastalık, genellikle 6 ay ile 3 yaş arasındaki çocuklarda görülür ve başlangıçta 3 ila 5 gün süren yüksek ateş ile seyreder. Ateşin düşmesini takiben, vücutta genellikle boyun, gövde ve ekstremitelerde makülopapüler döküntüler ortaya çıkar (50). Primer HHV-6 enfeksiyonları, yüksek ateşe eşlik eden febril konvülsiyon, aseptik menenjit veya ensefalit gibi nörolojik komplikasyonlara yol açabilir. HHV-6 enfeksiyonlarının klinik bulguları, hastanın yaşına ve bağışıklık durumu gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde, virüs latent durumdan reaktif olabilir ve özellikle meningoensefalit gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Tedavi, genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda veya ciddi komplikasyonların eşlik ettiği durumlarda gereklidir. Antiviral tedavide, gansiklovir veya foskarnet tercih edilmektedir. Her iki ilaç da HHV-6'ya karşı etkili olup, klinik seyri iyileştirebilir ve komplikasyonları azaltabilir (51).

Varicella Zoster Virüsü (VZV), herpesvirüs ailesine ait bir alfa-herpesvirüs olup, suçiçeği ve zona enfeksiyonlarından sorumludur. Solunum yolu veya veziküler lezyonlarla bulaşır, mukozal yüzeylerde enfekte olduktan sonra bölgesel lenf nodlarında replike olur ve primer viremi oluşturur. Retiküloendotelial dokularda sekonder viremiyle monositler yoluyla deri epitel hücrelerine ulaşır veziküler lezyonlar oluşturur. Prodrom dönemi yaklaşık 15 gün sürer ve sonrasında ateş, kaşıntı,

makülopapüler döküntü gibi klinik semptomlar ortaya çıkar (52). İlk enfeksiyondan sonra virüs, spinal veya kranial sinir ganglionlarında latent kalır ve reaktivasyonla herpes zoster olarak görülebilir. En sık komplikasyonlardan biri, çocuklarda 1/4000 oranında görülen serebellar ataksidir. VZV enfeksiyonu genellikle klinik olarak teşhis edilse de menenjit veya meningoensefalit gibi komplikasyonlarda laboratuvar testleri gereklidir (53).

Sitomegalovirus (CMV), herpesvirüs ailesine ait olup, insan herpesvirüs 5 (HHV-5) olarak da adlandırılır. CMV özellikle immün sistemi sağlam bireylerde genellikle asemptomatik seyreden yaygın bir herpesvirüstür. Ancak, çocukluk döneminde sıklıkla fark edilmeyen bu enfeksiyon, ergen ve erişkin bireylerde uzamış ateş, hafif karaciğer disfonksiyonu ve enfeksiyöz mononükleoz benzeri bir tabloyla klinik olarak ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, bağışıklık sistemi baskılanmış konakçılarda CMV, invaziv ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edici organ tutulumu ile seyredebilir. Bu olgularda en sık karşılaşılan komplikasyonlar arasında CMV pnömonisi, kolit, retinit, meningoensefalit ve nadiren transvers miyelit yer almaktadır (42).

Epstein-Barr Virüsü (EBV), İnsan Herpes virüsü 4 olarak da bilinen, Lenfokriptovirüs cinsine ait bir herpes virüstür. EBV enfeksiyonu, ateş, tonsillit, lenfadenopati ve hepatosplenomegali gibi semptomlarla seyreden enfeksiyöz mononükleoz hastalığının en yaygın nedenidir. Klinik tablo genellikle asemptomatik olabilirken, bazı durumlarda aseptik menenjit, ensefalit, Guillain-Barré sendromu, transvers miyelit, dalak rüptürü, kemik iliği süpresyonu, hemofagositik lenfhistiyositoz ve lenfoproliferatif hastalıklar gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Virüsün bulaşı, genellikle yakın kişisel temas yoluyla gerçekleşirken, enfekte donörlerden yapılan kan transfüzyonları veya organ transplantasyonları yoluyla da bulaş mümkündür(42) .

2.3.2.3 Diğer virüs menenjiti

Aşılanmamış popülasyonlarda kabakulak virüsü, aseptik menenjit ve ensefalit etiyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Kabakulak kaynaklı menenjit, olguların %1-10'unda ortaya çıkmakta olup, en sık 5-9 yaş aralığındaki çocuklarda görülür. Erkek çocuklar, kız çocuklara göre 2 ila 5 kat daha yüksek risk altındadır. Menenjit tablosu genellikle parotit başlangıcından yaklaşık beş gün sonra gelişmekle birlikte, bu süre

bir hafta öncesinden iki hafta sonrasına kadar değişkenlik gösterebilir. Kabakulak virüsü, nörolojik komplikasyonlar arasında en yaygın olarak menenjit ile ilişkilidir ve çoğunlukla iyi huylu bir seyir izler. Bununla birlikte, nadiren sekizinci kraniyal sinir hasarına bağlı olarak kalıcı işitme kaybı görülebilir (54–56).

Arboviral enfeksiyonlar, özellikle ılıman iklim bölgelerinde mevsimsel bir dağılım sergileyerek genellikle yaz ve sonbahar aylarında ortaya çıkar. Bu enfeksiyonların bulaşmasında, sivrisinekler, keneler ve tatarcıklar gibi eklembacaklı vektörler önemli bir rol oynar. Amerika Birleşik Devletleri’nde arboviral hastalıkların başlıca etkeni Batı Nil Virüsü (WNV) olup, bu virüs ciddi nörolojik komplikasyonlara yol açabilir. Ayrıca, Doğu At Ensefaliti Virüsü, Jamestown Kanyonu Virüsü, La Crosse Virüsü, Powassan Virüsü ve St. Louis Ensefaliti Virüsü gibi diğer arbovirüs türleri de aseptik menenjit nedenleri arasında yer almaktadır (57).

2.3.3 Paraziter Etkenler

Angiostrongylus cantonensis, *Baylisascaris procyonis* ve *Gnathostoma spinigerum*, paraziter menenjitin en yaygın etkenleri arasında yer almaktadır. Bu parazitler, özellikle gelişmemiş ülkelerde kontamine su ve gıda tüketimi yoluyla bulaşmaktadır. Beyin omurilik sıvısında eozinofil hücrelerin baskın şekilde tespit edilmesi, paraziter menenjit olasılığını güçlü bir şekilde desteklemektedir(58) .

2.3.4 Tüberküloz Menenjit

Tüberküloz menenjit (TBM), gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Tüberküloz, çocuklarda daha nadir görülmekle birlikte, yüksek mortalite ve morbidite oranları ile dikkat çeker. En yüksek insidans, genellikle beş yaş altındaki çocuklarda görülür ve bu hastalarda sıklıkla ileri evre hastalık tablosu izlenir. Vakaların büyük çoğunluğunda etken *Mycobacterium tuberculosis* olmakla birlikte, nadiren atipik mikobakteriler de sorumlu olabilir.

Primer enfeksiyonun lenfohematolojik yayılımı sonrası beyinde, meninkslerde veya komşu kranial kemiklerde küçük tüberküloz odakları (tüberküller) oluşur. Bu tüberküllerden kortikal ya da meningeal bölgelerde gelişen rich odaklarının subaraknoid boşluğa rüptürü, TBM'nin patogenezindeki temel mekanizmadır.

TBM’de beyin omurilik sıvısı genellikle renksiz veya ksantokromik görünümde olup, BOS basıncı yükselmiştir. BOS’ta protein düzeyinin artmış, glukoz

düzeyinin ise düşmüş olması karakteristiktir. Hücre sayısı genellikle 500/mm³'ün altındadır ve lenfosit baskınlığı izlenir. Bu laboratuvar bulguları ve hastanın geçirilmiş tüberküloz öyküsü, tanıda önemli ipuçları sağlar. Kesin tanı, BOS kültüründe tüberküloz basili saptanarak konur.

TBM'nin en sık görülen komplikasyonu hidrosefalidir (%29-100). Tedavi, antitüberküloz ilaçlarla yapılmakta olup, hidrosefali gelişimi durumunda ventriküloperitoneal şant uygulanması gereklidir (3,20,59).

2.4 PATOGENEZ

Bakteriyel menenjit patogenezinde üç temel mekanizma öne çıkmaktadır. İlk mekanizma, nazofarenkste kolonize olan bakterilerin hematolojik yolla merkezi sinir sistemine ulaşması ve burada meningeal inflamasyona yol açmasıdır. İkinci mekanizma, patojenlerin çeşitli yollarla doğrudan merkezi sinir sistemine girişidir. Bu doğrudan giriş, sinüzit veya mastoidit gibi enfeksiyonların anatomik komşuluğu yoluyla ya da travma, nöroşirürjik müdahaleler, kohlear implantlar ve beyin omurilik sıvısı drenajında kullanılan şant kateterleri gibi tıbbi cihazların aracılığıyla gerçekleşebilir. Üçüncü mekanizma ise bakteriyeminin başka bir lokal enfeksiyon odağından merkezi sinir sistemine ulaşmasıdır.

Bu mekanizmaların oluşumunu kolaylaştıran bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Doğuştan veya sonradan kazanılmış immün yetmezlikler, dermal sinüs gibi spinal kord ile bakteriyel girişe yol açan anatomik defektler, kafa tabanında meydana gelen kırıklar veya cerrahi girişimler, menenjitli bireylerle temas veya meningokok hastalığının endemik olduğu bölgelere seyahat bu risk faktörleri arasında sayılabilir (60).

Konak bağışıklık sistemi, mikroorganizmaların merkezi sinir sistemine yayılımını engelleyen bir dizi savunma bariyerine sahiptir. Bununla birlikte, splenektomili bireylerde *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* tip b gibi kapsüllü bakterilerin neden olduğu menenjit vakalarına daha sık rastlanmaktadır.

Viral menenjit olgularında ise patojenler genellikle enfeksiyona başlangıçta solunum yolu veya gastrointestinal sistem mukozasında yol açar. Virüsler, bu mukozal bariyerleri aştıktan sonra sistemik dolaşıma girerek santral sinir sistemine ulaşabilir. Merkezi sinir sistemine geçişleri sırasında virüsler, endotelial bariyeri aşmak için çeşitli mekanizmalardan yararlanır. Bu mekanizmalar arasında endotelial hücreler

arasında köprü oluşturma, pinositoz, kolloidal transport, hasar görmüş endotelin bozulması veya doğrudan endotelial hücre enfeksiyonu gibi süreçler yer alır (61).

Nörojenik hasar, mikroorganizmanın sinir hücrelerine doğrudan verdiği zarar ya da konağın antiijenlere karşı geliştirdiği immünolojik yanıtın bir sonucu olarak ortaya çıkar. Sitokin salınımının tetiklediği vazodilatasyon ve sitotoksik serebral ödem, intrakraniyal basınç artışına yol açar. Bu durum, serebral perfüzyonun azalmasına neden olarak serebral kortekste hasar oluşturur ve bilinç değişiklikleri, nöbetler ve kraniyal sinir paralizileri gibi çeşitli nörolojik semptomlarla sonuçlanır.

Bakteriyel menenjitin bir komplikasyonu olarak gelişen hidrosefali, genellikle araknoid villuslarda ve çevresindeki sisternalarda adezyonların BOS akışını engellemesi sonucu ortaya çıkar. Ayrıca, kan-beyin bariyerinin artan geçirgenliği nedeniyle subdural alana albümin geçişi meydana gelir. Subdural alanda yükselen onkotik basınç, subdural efüzyon gelişimine katkıda bulunabilir (3).

2.5 KLİNİK

Akut bakteriyel menenjit hastaları genellikle iki farklı klinik tabloyla başvurur. Bazı hastalarda, birkaç gün süren ateşli bir hastalığın ardından gelişen meningeal irritasyon belirtileri ile daha yavaş ilerleyen bir seyir izlenirken, diğer hastalarda beyin ödemi ile komplike olabilen ve saatler içinde hızla ilerleyen menenjit ve sepsis bulgularının eşlik ettiği fulminan bir klinik tablo görülür(62) .

Süt çocuklarında akut bakteriyel menenjit, ateş veya hipotermi, bilinç düzeyinde değişiklikler, huzursuzluk, beslenme güçlüğü, fontanelde şişkinlik veya pulsasyon, kusma, ishal, solunum problemleri, sarılık ve nöbet gibi belirtilerle kendini gösterebilir (63,64). Daha büyük çocuklarda ise ateş, baş ağrısı, ense sertliği, fotofobi, mide bulantısı, kusma, bilinç değişiklikleri ve huzursuzluk gibi semptomlar yaygındır(62,63) .

Meningeal irritasyonun değerlendirilmesinde fizik muayene bulguları olarak ense sertliği, Kernig ve Brudzinski belirtileri gözlenir. Ancak, yenidoğanlar, küçük çocuklar ve derin koma durumundaki hastalarda bu bulgular belirgin olmayabilir. Yenidoğanlar ve fontaneleri kapanmamış bebeklerde fontanel şişliği ve pulsasyon varlığı, menenjit açısından dikkate alınması gereken önemli fizik muayene bulguları arasındadır. Bazı hastalarda, hastaneye ilk başvuru sırasında veya yatışın ilk 24-48 saati içinde intrakraniyal basınç artışına bağlı baş ağrısı, kusma, hipertansiyon,

bradikardi ve solunum düzensizlikleri gibi semptomlar gelişebilir. Komplikasyon gelişmemiş vakalarda papil ödem nadir görülür. Ancak, papil ödem saptanan hastalarda, intrakraniyal kitle veya menenjit komplikasyonlarını dışlamak amacıyla santral sinir sistemi görüntülemesi önerilir. Fokal nörolojik bulgular, hastaların yaklaşık %14'ünde gözlemlenir ve bu durum genellikle subdural efüzyon, kortikal enfarkt veya subdural ampiyem gibi komplikasyonlarla ilişkilidir (65).

Tablo 2. Başvuru semptomları ve fizik muayene bulguları (3)

BAŞVURU SEMPTOMLARI	FİZİK MUAYENE BULGULARI
Ateş	Ense sertliği, sırt ağrısı
Baş ağrısı	Kernig bulgusu
Mental durum değişikliği	Brudzinski bulgusu
Bulantı, kusma	Fontanel bombeliği
Döküntü	Papilödem, fokal nörolojik bulgu
Beslenme güçlüğü	Kranial sinir tutulumu
Şok	Herniasyon bulguları

Peteşi ve purpurik döküntüler, genellikle meningokok menenjiti ile ilişkilendirilse de, nadiren pnömokok menenjitinde de ortaya çıkabilir (66).

Meningokokal menenjit vakalarında sıklıkla şok tablosu ön plandadır. Şokun ilerlemesi, bilinç seviyesinde bozulmalara yol açabilir ve periferik vazokonstriksiyon nedeniyle ekstremitelerde kan perfüzyonu azalabilir, bu da siyanoz ile sonuçlanabilir. Kan gazı analizlerinde asidoz saptanabilir ve solunumsal anormalliklere bağlı olarak hipoksi gelişebilir. Meningokokseminin doğrudan etkilerinin yanı sıra, adrenal bezlerdeki kanamaya bağlı olarak ortaya çıkan adrenal yetmezlik (Waterhouse-Friderichsen sendromu), hipotansiyonun ağırlaşmasına katkıda bulunabilir (67).

Tablo 3. Viral ve bakteriyel menenjitin klinik özellikleri (68)

Klinik özellikler	Viral menenjit	Bakteriyel menenjit
Başlangıç	Sinsi, yavaş	Ani, hızlı
Ateş	Hafif-orta	Yüksek
Genel durum	İyi, stabil	Kötü
Bilinç durumu	Normal, hafif letarji	Letarji, strupor, koma
Nöbet	Nadir	Sık
Meningeal bulgular	Bazen	Sık
Döküntü	Nadir	Meningokokta peteşi
Nörolojik sekel	Nadir	Sık
Prognoz	Genellikle iyi	Mortalite-morbidite yüksek

2.6 TANI

Ateş, nöbet, bilinç değişiklikleri ve meningeal irritasyon bulguları, klinik pratikte sıklıkla bakteriyel menenjit ile ilişkilendirilmekle birlikte bu belirtilerin her hastada görülmesi beklenmemelidir. Menenjit tanısında meningeal irritasyon bulguları önemli olsa da, bu bulguların yokluğu hastalığı ekarte etmek için yeterli değildir (69). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Çocukluk Çağı Hastalıklarının Entegre Yönetimi (IMCI) protokolüne göre, menenjit şüphesiyle sevk edilmesi gereken kriterler arasında letarji, bilinç kaybı, beslenme güçlüğü, ense sertliği ve nöbetler yer almaktadır. Bu semptomların menenjiti öngörme kapasitesi %98 duyarlılık ve %72 özgüllük değerleriyle tanımlanmıştır (70). Tanı sürecinde, klinik bulgular laboratuvar testleri ve nörogörüntüleme yöntemleri ile birleştirilerek değerlendirilmelidir.

Menenjit şüphesi bulunan ve lomber ponksiyon (LP) için herhangi bir kontrendikasyonu olmayan tüm hastalarda LP yapılması esastır. Bu işlem sırasında BOS basıncı ölçülmeli, elde edilen BOS örneğinde hücre sayımı, protein ve glukoz düzeyleri değerlendirilmelidir. Ayrıca gram boyama ve kültür analizi yapılmalıdır. Bakteriyel menenjit düşünülen tüm hastalarda kan kültürü de mutlaka gönderilmelidir. C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı, bakteriyel menenjit olgularında viral menenjitlere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunur (3).

2.6.1 BOS İncelemesi

Bakteriyel menenjitin kesin tanısı, beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ile konur. BOS kültüründe bakteriyel üreme saptanması, bakteriyel menenjit tanısında kritik bir göstergedir ve antimikrobiyal tedavinin in vitro duyarlılık testleri aracılığıyla optimize edilmesine olanak tanır. BOS incelemesinde negatif kültür sonuçları durumunda tanıya yardımcı yöntemler arasında Gram boyama, lateks aglütinasyon testi, immünokromatografik antijen testleri ve PCR yer alır (71). BOS incelemesi yapılamayan hastalarda, antibiyotik tedavisi öncesinde alınan CRP, prokalsitonin, beyaz küre sayısı ve kan kültürü sonuçları tanıyı destekleyici bilgiler sağlar (72).

Artmış intrakranial basınç şüphesi taşıyan çocuklarda lomber ponksiyon, serebral herniasyon riskini artırabileceğinden nörogörüntüleme yapılmadan uygulanmamalıdır. Bu durumlar arasında beyin ödemi, yer kaplayan lezyonlar veya obstrüktif hidrosefali bulunur. LP'nin diğer kontrendikasyonları arasında ponksiyon bölgesinde cilt enfeksiyonu, hemodinamik instabilite ve solunum yetmezliği sayılabilir (73). Aktif kanama riski taşıyan, ciddi trombositopenisi olan veya koagülopatisi bulunan hastalarda spinal hematoma oluşumu riski nedeniyle LP önerilmez (74). İmmün yetmezliği, focal nörolojik defisit, yeni başlayan focal nöbet, papilödem veya santral sinir sistemi hastalığı öyküsü olan hastalarda LP öncesinde nörogörüntüleme yapılması gerekmektedir (35).

Bakteriyel menenjitte BOS analizinde tipik bulgular, bulanık BOS görünümü, polimorfonükleer lökosit hakimiyetinin olduğu artmış lökosit sayısı, düşük glukoz konsantrasyonu ve artmış protein seviyeleridir. BOS glukoz düzeyi genellikle kan glukoz düzeyinin %60'ından daha düşük bulunur ve çoğu hastada 40 mg/dL'nin altındadır. BOS protein konsantrasyonu ise genellikle 100–500 mg/dL arasında değişmektedir (75,76). Lomber ponksiyon öncesinde antibiyotik başlanmış hastalarda BOS kültür sonuçları negatif olabilir; bu durumda Gram boyamanın tanıdaki önemi artar. Gram boyamanın duyarlılığı, laboratuvarın teknik olanaklarına ve uygulayıcı deneyimine bağlı olmakla birlikte, uygun koşullarda özgüllüğü %100'e ulaşabilir.

PCR testleri, kültürle üreme olmayan BOS örneklerinde bakteriyel menenjit tanısını destekleyici önemli bir moleküler yöntemdir. *S. pneumoniae* için PCR duyarlılığı %79–100, *N. meningitidis* için %91–100 ve *H. influenzae* için %67–100 olarak rapor edilmiştir (77,78).

Tedavi sürecinde, Gram negatif menenjitli olan olgularda antibiyotik başlanmasından 24-48 saat sonra tedavi süresinin belirlenmesi için kontrol değerlendirmeleri önerilir. Kliniği düzelmeyen ve 72 saat sonra hala ateşi devam eden hastalarda, özellikle de deksametazon tedavisi alan pnömokok menenjitinde kontrol LP yapılması gereklidir. Tedaviyle düzelme gösteren ilk laboratuvar parametresi BOS kültürüdür. BOS glukoz düzeyinde iyileşme ortalama 4. günde gözlenirken, hücresel sterilizasyon 1 haftaya kadar uzayabilir (35).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), klinik örneklerde mikrobiyal patojenleri tespit etmek için mevcut hızlı tanı yöntemleri arasında en duyarlısıdır. Özellikle in vitro kültürlerde üretilmesi zor olan veya uzun süren ekim süreçleri gerektiren patojenlerin varlığında, PCR'nin tanısal önemi artmaktadır. Ancak PCR'nin klinik kullanımı bazı dezavantajlara sahiptir; bu dezavantajlar arasında reaksiyon inhibitörlerine duyarlılık, kontaminasyon riski ve deneysel koşullara bağımlılık yer almaktadır. PCR testi, genom ekstraksiyonu ve amplifikasyon gibi kritik basamakları içermektedir. Özellikle, yalnızca sınırlı sayıda bakterinin mevcut olduğu beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi spesifik klinik örneklerde PCR işlemleri büyük dikkatle gerçekleştirilmelidir (79).

PCR testinin özgüllüğü mikroorganizmalara bağlı olarak %95-100 arasında değişmektedir. Bu durum, PCR'nin BOS kültürü ve Gram boyama yöntemlerine kıyasla daha yüksek tanısal değere sahip olduğunu göstermektedir (78). Özellikle BOS ve kan kültürlerinin negatif olduğu vakalarda PCR, tanı açısından kritik bir rol oynar. PCR hem BOS hem de kan örneklerinde uygulanabilmekle birlikte, BOS kültürüne kıyasla bazı dezavantajları bulunmaktadır. Bu dezavantajlar arasında antimikrobiyal duyarlılık testlerinin yapılamaması ve mikroorganizmanın alt tipinin belirlenememesi sayılabilir (72).

Menenjit şüphesi taşıyan hastalarda, BOS örneklerinde ajana özgü PCR veya multipleks PCR panelleri kullanılarak patojenin tespit edilmesi mümkündür. Viral menenjit tanısında, PCR testleri serolojik testlerin yerini büyük ölçüde almıştır. Ancak, HSV-1 ve HSV-2'ye özgü PCR testleri ile karşılaştırıldığında multipleks PCR'nin duyarlılığı daha düşük olduğundan, herpes simpleks virüsü (HSV) şüphesi bulunan hastalarda ek olarak spesifik HSV PCR testi yapılması önerilmektedir (80,81).

Viral menenjit tanısı, negatif bakteri kültürleri ve BOS'ta viral patojenlerin saptanması ile konulmaktadır. Ancak kesin tanı için gerekli laboratuvar sonuçları beklenirken bakteriyel menenjit olasılığı ekarte edilemeyeceğinden ampirik antibiyotik tedavisine başlanması gerekmektedir (82).

Travmatik lomber ponksiyon sonrası elde edilen BOS örneklerini değerlendirmek için çeşitli yöntemler ve formüller kullanılmaktadır. Pratik bir yaklaşım olarak, travmatize BOS örneklerinde her 1000 eritrosite karşılık 1 lökosit düzeltme oranı esas alınmaktadır. Bu yöntem, travmatize örneklerde lökosit sayımının daha doğru bir şekilde yapılmasını sağlarken glukoz düzeyi önemli ölçüde etkilenmemektedir (83).

2.6.2 Kan Testleri

Menenjit şüphesi olan hastalarda başlangıç değerlendirmesi kapsamında kan kültürü, tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin düzeyleri gibi akut faz reaktanlarının yanı sıra sedimantasyon hızı, elektrolit düzeyleri, kan şekeri, kan üre azotu, kreatinin, kan gazı analizi ve koagülasyon testlerinin yapılması önerilmektedir (84). Akut faz reaktanları, özellikle viral ve bakteriyel menenjit ayrımında önemli bir tanısal yardımcıdır.

Kan kültürü, lomber ponksiyonun kontrendike olduğu veya yapılamadığı durumlarda ya da BOS kültüründe üreme saptanamadığında etken mikroorganizmayı tespit etmek amacıyla değerli bir alternatiftir. Bununla birlikte, kan kültürünün pozitiflik oranları etken mikroorganizmaya göre değişiklik göstermektedir. Literatürde, Streptococcus pneumoniae menenjiti olgularının yaklaşık %75'inde, Haemophilus influenzae tip b menenjitinde %50-90 oranında ve Neisseria meningitidis (meningokok) menenjiti olgularında %40-60 oranında pozitif sonuç elde edildiği bildirilmektedir (43)

2.6.3 Nörogörüntüleme Yöntemleri

Lomber ponksiyon (LP) öncesinde nörogörüntüleme gerekliliği, hastanın klinik durumu ve nörolojik muayene bulgularına dayalı olarak değerlendirilmelidir. Glasgow Koma Skoru (GKS) ≤ 10 olan hastalarda, papilödem varlığında, kraniyal sinir tutulumunun dışında fokal nörolojik defisit saptandığında, beyin omurilik sıvısı drenajı için şant yerleştirilmişse, hidrosefali öyküsü veya şant varlığı mevcutsa ya da

santral sinir sistemine yönelik yakın dönem travma veya cerrahi müdahale öyküsü bulunuyorsa nörogörüntüleme yapılması endikedir. Bu tür hastalarda, LP öncesinde nörogörüntüleme ihtiyacı nedeniyle gecikme söz konusuysa, klinik yönetimin aksamaması adına nörogörüntüleme öncesinde kan kültürü alınmalı ve ampirik antibiyotik tedavisi gecikmeksizin başlatılmalıdır. Nörogörüntüleme sonucunda herhangi bir kontrendikasyon saptanmazsa, LP işlemi mümkün olan en kısa sürede gerçekleştirilmelidir (35,85).

2.7 TEDAVİ

2.7.1 Ampirik Tedavi

Menenjit ön tanısı konulan her hastada, lomber ponksiyon sonrası en kısa sürede ampirik antibiyotik tedavisi başlatılmalıdır. Bakteriyel menenjit tedavisinin temel hedefleri; inflamasyona bağlı gelişen intrakranial basınç artışını kontrol altına almak, beyin omurilik sıvısının (BOS) sterilizasyonunu sağlamak ve sistemik dolaşım ile BOS akışkanlığını korumaktır (3).

BOS bulguları menenjit ile uyumlu olan ve menenjit şüphesi taşıyan hastalarda, etken patojen tespit edilene kadar ampirik antibiyotik tedavisi başlatılması esastır. Patojenin tanımlanmasının ardından, antibiyogram sonuçlarına göre antibiyoterapinin süresi ve içeriği özelleştirilmelidir. Ampirik antibiyotik seçiminde, hastanın yaşı ve bölgesel *Streptococcus pneumoniae* suşlarının penisilin veya üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Penisilin veya sefalosporin direncinin yüksek olduğu bölgelerde, üçüncü kuşak sefalosporinlere ek olarak vankomisin veya rifampisin tedaviye dahil edilmelidir. Yenidoğan dönemindeki hastalarda, *Listeria monocytogenes*'e karşı etkili ampisilin de ampirik tedaviye eklenmelidir (72). Bu yaklaşım, geniş spektrumlu koruma sağlayarak spesifik tedaviye geçiş için temel oluşturur (9,82).

Streptococcus pneumoniae menenjitinde, penisilin veya üçüncü kuşak sefalosporinlere düşük duyarlılık saptanması durumunda, vankomisin tedavisi başlanmalı ya da mevcut tedaviye devam edilmelidir. Komplikasyon gelişmediği takdirde, antibiyoterapi 10-14 gün boyunca sürdürülmelidir. *Neisseria meningitidis* menenjiti tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinler etkili olup, genellikle 7 günlük bir tedavi süresi yeterlidir. *Haemophilus influenzae* tip b menenjitinde ise tedavi süresi 7-

10 gün olarak önerilmektedir. *Listeria monocytogenes* menenjitinde ampisilin tedavisinin en az 21 gün boyunca uygulanması gerekmektedir. *Escherichia coli* menenjitinde gentamisin tedaviye eklenmeli, ancak böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir. Gram-negatif bakteriyel menenjitlerde temiz kültür sonrası tedavi süresi en az 14 gün, bazı olgularda ise 21 güne kadar uzatılabilir (13,72).

Viral meningoensefalitlerde tedavi genellikle destekleyici olmakla birlikte, Herpes Simpleks Virüs ensefalitinde intravenöz asiklovir tedavisi uygulanmalıdır. HSV meningoensefalitinde ampirik asiklovir tedavisi, en az 21 gün boyunca sürdürülmelidir. Şiddetli ensefalit kliniği olan hastalar serebral ödem, sıvı-elektrolit dengesizliği, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı, konvülsiyonlar ve asfiksi gibi komplikasyonlar açısından dikkatle izlenmeli; gerekli durumlarda mekanik ventilasyon desteği sağlanmalıdır. Ensefalopati kliniğiyle başvuran hastalarda, HSV meningoensefaliti dışlanana kadar ampirik asiklovir tedavisi gecikmeksizin başlanmalıdır. Influenza epidemilerinde ise antiviral tedavi olarak oseltamivir eklenmelidir. Ayrıca, konjenital sitomegalovirüs enfeksiyonu olgularında ve primer ya da sekonder immün yetmezliği olan CMV ensefalitinde valgansiklovir tedavisinin uzun dönem nörogelişimsel sonuçları iyileştirdiği bildirilmektedir (3).

2.7.2 Deksametazon Tedavisi

Mikroorganizmaların hızlı bir şekilde ortadan kaldırılması sonucu açığa çıkan endotoksinler, sitokin aracılı inflamatuvar yanıtı tetikleyerek artırır. Bu artış; nötrofil infiltrasyonu, ödem oluşumu ve inflamatuvar cevabın şiddetlenmesiyle santral sinir sistemi (SSS) hasarını daha da derinleştirebilir. Bu nedenle, inflamatuvar mediyatörlerin üretimini sınırlayan ajanların bakteriyel menenjit tedavisinde faydalı olabileceği öne sürülmektedir.

Haemophilus influenzae tip b'ye bağlı akut bakteriyel menenjit olgularında, altı haftadan büyük çocukların tedavisine intravenöz deksametazon eklenmesi önerilmektedir. Tedavi protokolünde, antibiyotik tedavisinden önce veya tedaviyle eş zamanlı olarak 6 saatte bir 0,15 mg/kg/doz şeklinde, toplam 2 gün süreyle uygulanmalıdır. En yüksek etkinlik, antibiyotik başlanmadan 1-2 saat önce uygulandığında sağlanmaktadır. Deksametazonun mortalite üzerinde anlamlı bir etkisi olmasa da, işitme kaybını azaltmada önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Çocuklarda diğer bakteriyel menenjit türlerinde kortikosteroid kullanımının etkinliğine dair yeterli

veri bulunmamakla birlikte, erişkinlerde Streptococcus pneumoniae menenjitinde olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Ancak, hipertansiyon, hiperglisemi ve gastrointestinal kanama gibi komplikasyonlar açısından steroid tedavisi başlanan hastaların yakından izlenmesi gerekmektedir (3).

Streptococcus pneumoniae menenjitisi veya etiyolojisi bilinmeyen diğer bakteriyel menenjit şüpheli olgularında deksametazon kullanımının fayda ve zararları netlik kazanmamış olup, tedavi kararı klinisyenin takdirine bırakılmıştır (86). Buna karşın, aseptik menenjit, nonbakteriyel menenjit ve gram-negatif enterik bakterilere bağlı menenjit olgularında deksametazon tedavisi önerilmemektedir. Ayrıca, altı haftalıktan küçük bebeklerde ve konjenital ya da edinilmiş merkezi sinir sistemi anormallikleri bulunan hastalarda deksametazon kullanımı uygun değildir. Tüberküloz menenjitisi olan hastalarda ise ek glukokortikoid tedavisi standart bir yaklaşım olup, bu hastalarda deksametazon veya prednizon tercih edilebilir(87) .

2.7.3 Destek Tedavisi

Menenjit tedavisinde sıvı tedavisinin uygun yönetimi ve elektrolit dengesinin korunması, tedavinin kritik bileşenlerindendir. Hem sıvı eksikliği hem de sıvı yüklenmesi klinik süreci olumsuz etkileyebilir. Özellikle hipotonik sıvıların uygulanması, hiponatremiyi derinleştirerek beyin ödemi artırabilir. Bu nedenle sıvı tedavisinin planlanmasında; hastanın hemodinamik durumu, mevcut sıvı açığı ve uygunsuz antidiüretik hormon salınımı gibi faktörler dikkate alınmalıdır (88).

Menenjit tedavi sürecinde, intrakranial basınç artışı bulunan hastalarda mannitol veya hipertonik salin uygulamaları hayat kurtarıcı olabilse de, bu tedavilerin rutin kullanımı önerilmemektedir. Bu yaklaşımın temel nedeni, mevcut kanıtların yetersizliği ve potansiyel komplikasyon risklerinin varlığıdır. Ayrıca, antiepileptik tedavi de rutin olarak önerilmemekle birlikte, spesifik klinik bulgulara göre değerlendirilmelidir (72).

2.8 MENENJİTİN KOMPLİKASYONLARI

Bakteriyel menenjit, hem nörolojik hem de sistemik komplikasyonlarla seyrebilen ciddi bir enfeksiyon hastalığıdır. Nöbet, subdural efüzyon, intrakraniyal basınç artışı, kranial sinir felçleri, serebral herniasyon ve sinüs ven trombozu bu komplikasyonlar arasında öne çıkmaktadır. Subdural efüzyon, menenjit vakalarının

%10 ila %30'unda gelişmekte olup, olguların %85 ila %90'ında asemptomatik seyretmektedir ve özellikle süt çocukluğu döneminde daha sık görülmektedir. Semptomatik durumlarda süturlarda diyastaz, fontanel genişlemesi, kusma, nöbetler, baş çevresinde artış ve anormal transillüminasyon gibi klinik bulgular izlenebilir. Komplikasyonların değerlendirilmesinde kraniyal görüntüleme yöntemleri önem taşımaktadır (3).

Bakteriyel menenjitte bağlı gelişen ateş, genellikle tedavinin başlamasından sonraki 5 ila 7 gün içerisinde gerilerken, olguların yaklaşık %10'unda 10 günden uzun süren ateş gözlenmektedir. Prolonge ateş, sıklıkla araya giren viral enfeksiyonlar, nazokomiyal enfeksiyonlar, tromboflebit veya ilaç reaksiyonları gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar. Bu nedenle, özellikle nazokomiyal enfeksiyonların değerlendirilmesi klinik yönetimde büyük önem taşımaktadır (3).

Neisseria meningitidis etkenli menenjitlerde tedavi sürecinde perikardit veya artrit gelişimi gözlenebilir ve bu durum bakteriyemi veya immün kompleks birikimi ile ilişkilidir. Enfeksiyöz perikardit ve miyokardit gibi immün aracılı patolojiler, genellikle daha erken dönemde ortaya çıkmaktadır (3). Tedavi sırasında trombositoz, anemi ve eozinofili gibi hematolojik komplikasyonlar gelişebilir. Anemi, sıklıkla kemik iliği supresyonuna veya hemolize sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. Dissemine intravasküler koagülasyon, peteşi, purpura ve şok tablosuyla başvuran hastalarda hızlı progresyon göstermekte ve endotoksemi ile birlikte gelişen hipotansiyon koagülasyon kaskadını tetikleyerek tromboz ve simetrik periferik gangrenlere neden olabilmektedir (3).

Menenjit komplikasyonlarının yaygınlığı, hastanın yaş grubuna ve etken mikroorganizmaya bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Kraniyal görüntüleme sırasında hidrosefali, subdural ampiyem, beyin apsesi veya intraserebral kanama gibi yer kaplayan lezyonlar saptandığında, beyin herniasyonunu önlemek veya lezyonu ortadan kaldırmak için nöroşirürjikal müdahaleye ihtiyaç duyulabilir. Özellikle obstrüktif hidrosefali olgularında eksternal ventriküler drenaj uygulanması ve sterilizasyon sonrası kalıcı şant yerleştirilmesi gerekebilir (72).

İşitme kaybı, hastalığın erken evrelerinde mevcut olabileceği gibi, ilerleyen dönemlerde de ortaya çıkabilir. Küçük çocuklarda işitme kaybının zamanında fark edilmemesi, konuşma gelişimi ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde kalıcı olumsuz

etkilere yol açabilir. Bu nedenle, işitme kaybı tespit edilen olgularda kohlear implantasyonun mümkün olan en kısa sürede yapılması önemlidir. Gecikme durumunda, kohlear fibrozis ve kalsifikasyon gelişimi implantın etkinliğini sınırlayabilir. Ayrıca, çocukluk çağında nöropsikolojik sekeller uzun vadede öğrenme güçlüğü ve bilişsel performansta yaşlılarına göre gerilik şeklinde kendini gösterebilmektedir (89).

2.9 PROGNOZ

Akut bakteriyel menenjit, özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Mortalite oranı yaklaşık %5 olarak bildirilirken, uzun vadeli morbidite oranı, büyük ölçüde kalıcı nörolojik sekellere bağlı olarak, %15'e ulaşmaktadır (90).

Uygun antibiyotik tedavisi ve destekleyici bakım, yenidoğan dönemi dışındaki bakteriyel menenjit olgularında mortalite oranını %10 oranında azaltmaktadır. En yüksek mortalite oranları pnömokok menenjitinde gözlenmektedir. Bakteriyel menenjitten iyileşen çocukların %10 ila %20'sinde ciddi nörogelişimsel sekeller gelişebilmektedir. Prognoz, özellikle 6 aydan küçük bebeklerde, beyin omurilik sıvısında yüksek bakteri yoğunluğu varlığında ve antibiyotik tedavisine rağmen 4 günden uzun süren ateş durumunda daha kötüdür (3).

Hastaneye başvuru sırasında bilinç durumu ve Glasgow Koma Skoru (GKS), hem mortalite hem de taburculuk sonrası nörolojik sekeller için güçlü ve bağımsız prognostik göstergeler olarak kabul edilmektedir. Düşük GKS, mortalite oranının artışı ve ciddi nörolojik komplikasyonlarla yakından ilişkilidir (91).

Mortalite ve nörolojik sekel riski, etiyolojik ajana bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Pnömokok menenjitinde ölüm oranı ve nörolojik sekellerin görülme sıklığı, Neisseria meningitidis veya Haemophilus influenzae tip b menenjiti olan hastalara kıyasla daha yüksektir (92).

Tedavi başlangıcından sonraki 16 ila 18 saat içinde devam eden BOS kültür pozitifliği, orta veya ileri derecede sensörinöral işitme kaybı, konvülsiyonlar, hemiparezi ve taburculuk sırasında saptanan anormal nörolojik bulgularla anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (93). Ayrıca, altta yatan immün yetmezlik, malnütrisyon, malignite veya menenjit öncesinde mevcut olan nörolojik hastalıklar, mortalite ve nörolojik sekel riskini önemli ölçüde artırmaktadır (94).

2.10 ÖNLEMLER

2.10.1 Aşılar

Bakteriyel menenjitin önlenmesinde en etkili yöntemlerin başında aşılama gelmektedir. *Streptococcus pneumoniae*'nin yüzey kapsüler polisakkaritleri, serotipe özgü koruyucu bağışıklık yanıtını tetiklemekte ve serotipin belirlenmesini sağlamaktadır. Günümüzde 90'dan fazla pnömokok serotipi tanımlanmış olup, pnömokokal konjuge aşılar (PCV'ler), belirli serotiplere özgü polisakkaritlerin taşıyıcı proteinlere konjuge edilmesiyle oluşturulan inaktif aşılardır. Taşıyıcı protein, yaşamın ilk iki yılında T hücrelerine bağımlı hafıza yanıtı geliştirerek aşının immünojenitesini artırmaktadır. Şu ana kadar 7, 10, 13, 15 ve 20 serotipi kapsayan PCV'ler geliştirilmiş olup, dünya genelinde invaziv pnömokok hastalıklarına karşı en sık 10-valanlı (PCV10) ve 13-valanlı (PCV13) aşılar kullanılmaktadır. Artık kullanımda olmayan 7-valanlı aşının yerini genişletilmiş serotip kapsamına sahip yeni nesil aşılar almıştır. 15- ve 20-valanlı aşılar ise günümüzde ABD'de 18 yaş ve üzeri bireyler için ruhsatlandırılmıştır. Buna ek olarak, 23-valanlı pnömokok polisakkarit aşısı (PPSV23), 23 farklı serotipe ait saflaştırılmış kapsüler polisakkarit antijenlerini içermektedir. Ancak polisakkarit aşılar, iki yaş altındaki çocuklarda zayıf immünojenik yanıt oluşturduğundan bu yaş grubunda önerilmemekte, iki yaş ve üzerindeki bireylerde kullanılmaktadır. Ülkemizde PCV13 aşısı 2020 yılından itibaren bebeklerde 2. ve 4. aylarda primer dozlar ve 12. ayda rapel doz şeklinde uygulanmaktadır. Fonksiyonel ya da anatomik aspleni, konjenital veya edinsel immün yetmezlikler, kronik böbrek hastalığı, nefrotik sendrom, malignite, HIV enfeksiyonu ve immünesupresif tedavi kullanan hastalar, invaziv pnömokok hastalıkları açısından yüksek risk altındadır. Bu risk grubundaki bireylerde, PCV13 aşılamaının tamamlanmasının ardından, en az sekiz hafta sonra tek doz PPSV23 uygulanması önerilmektedir (3,95,96).

Haemophilus influenzae tip b (Hib), bir dönem erken çocukluk çağında menenjit, epiglottit, pnömoni, septik artrit ve bakteriyemi gibi invaziv hastalıkların en sık nedeniyken, konjuge Hib aşılarının rutin aşılama programlarına eklenmesiyle bu hastalıkların insidansında belirgin bir düşüş sağlanmıştır. Ülkemizde Hib aşısı, 2006 yılından itibaren ulusal aşılama programında yer almakta ve 2 ay ara ile üç doz primer aşılamayı takiben, bir yıl sonra rapel doz uygulanmaktadır.

Meningokok hastalıklarının önlenmesinde mevcut aşı formülasyonları, serogrup A, C, W ve Y'ye karşı dört değerlikli meningokok konjuge aşıları (MenACWY) ile serogrup A, B ve C'ye özgü monovalan aşılarından oluşmaktadır. Ülkemizde kullanılan konjuge MenACWY aşıları; MenACWY-DT (Menactra), MenACWY-CRM (Menveo) ve MenACWY-TT (Nimenrix) formülasyonlarını içermektedir. Ayrıca, serogrup B'ye karşı geliştirilen iki farklı aşı olan MenB-FHbp (Trumenba) ve MenB-4C (Bexsero), 2014 ve 2015 yıllarında ABD'de 10–25 yaş grubu bireylerde kullanım için ruhsatlandırılmıştır. MenB-4C aşısı, Avrupa ve ülkemizde bebeklerde ve küçük çocuklarda da kullanılmaktadır (97,98).

2.10.2 Kemoprofilaksi

Bakteriyel menenjitli vakalarla temas eden kişilerin korunmasında kemoprofilaktik tedavi, özellikle yüksek riskli bireyler açısından etkili bir önlem olarak çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Haemophilus influenzae tip b menenjitli hastalarla aynı haneyi paylaşan bireyler ve yakın temashılara, mümkün olan en kısa sürede kemoprofilaksi uygulanması gerekmektedir. Özellikle iki yaşından küçük, eksik aşıli çocuklar ve immün yetmezlikli bireyler yüksek risk taşıırken, hastayla yakın teması olan çocukların aşılama durumundan bağımsız olarak kemoprofilaksi alması önerilmektedir. Kemoprofilaksiste, bir aydan büyük çocuklar için rifampisin 20 mg/kg (maksimum 600 mg doz) günde bir kez, toplam dört gün süreyle oral olarak verilmelidir (3,43).

Neisseria meningitidis, büyük solunum damlacıkları veya enfekte solunum sekresyonlarıyla doğrudan temas yoluyla bulaşmaktadır. Şüpheli ya da doğrulanmış N. meningitidis enfeksiyonu olan hastalarda etkili antibiyotik tedavisinin başlanmasından sonraki ilk 24 saat boyunca damlacık izolasyon önlemlerinin sürdürülmesi önemlidir. Kemoprofilaksi, meningokok enfeksiyonuna maruz kalan kişilerde endikedir ve temas sonrası mümkün olan en kısa sürede, ideal olarak ilk 24 saat içinde başlanmalıdır. Yakın temaslı kavramı net bir şekilde tanımlanmamış olsa da genellikle hastaya 3 fitten (<1 metre) daha kısa mesafede, 8 saatten uzun süreli temas kuranlar veya hastanın oral sekresyonlarına doğrudan maruz kalan kişiler (aspirasyon, ağızdan ağıza resüsitasyon, entübasyon gibi prosedürler sırasında) ile hastayla öpüşme durumu yakın temas olarak kabul edilmektedir.

Meningokok enfeksiyonlarında kemoprofilaksiste öncelikli ajan rifampisin olup, bir aydan büyük çocuklarda 10–20 mg/kg/doz, bir aydan küçük çocuklarda 5 mg/kg/doz ve erişkinlerde 600 mg doz olmak üzere, 12 saat arayla iki gün süreyle kullanılmaktadır. Rifampisine alternatif olarak, 12 yaş altındaki çocuklarda 125 mg, 12 yaş üstü bireylerde 250 mg tek doz seftriakson parenteral olarak uygulanabilir. Erişkinlerde ise 500 mg tek doz siprofloksasin etkili bir seçenek olarak kullanılabilir (99).

Streptococcus pneumoniae menenjitinde vakalarında temaslı sağlıklı bireyler için rutin kemoprofilaksi veya aşılanma önerilmemektedir. Ancak orak hücre anemisi, anatomik veya fonksiyonel aspleni gibi predispozan risk faktörleri bulunan bireylerde, mevcut aşılanma durumundan bağımsız olarak oral penisilin ile profilaktik tedavi uygulanması önerilmektedir (43).

2.11 SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANITI DEĞERLENDİREN BİYOBELİRTEÇLER

Son yıllarda, birçok hastalıkta inflamasyon derecesinin değerlendirilmesi, hastalık şiddetinin belirlenmesi ve prognozun öngörülmesi amacıyla invaziv olmayan inflamatuvar biyobelirteçler geliştirilmiştir. Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi ve Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi , çeşitli hastalıklarda sistemik inflamatuvar yanıtı ölçmek için kullanılan kantitatif parametreler arasında yer almaktadır. Bu indeksler, periferik kan parametrelerinden mutlak nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayıları kullanılarak hesaplanmaktadır. Periferik kan hücrelerinin bileşiminde meydana gelen değişiklikler, inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Nötrofil-Lenfosit Oranı, Lenfosit-Monosit Oranı ve Platelet-Lenfosit Oranı gibi hematolojik parametrelerin çeşitli hastalıklarda prognozu öngörmede önemli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, SIRI, SII ve CRP-Albümin Oranı gibi biyobelirteçlerin inflamasyon şiddeti ve hastalık progresyonu ile olan ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar giderek artmaktadır (100).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'nde yürütülen tek merkezli, kesitsel bir araştırmadır. Çalışmaya, 1 Ocak 2020-31 Aralık 2024 tarihleri arasında menenjit ön tanısı ile lomber ponksiyon yapılarak beyin omurilik sıvısından gönderilen PCR veya kültür ile menenjit tanısı doğrulanan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1 ay -18 yaş aralığında olması

Menenjit ön tanısı ile LP yapılmış ve menenjit tanısı, beyin omurilik sıvısı PCR testi veya BOS kültürü ile doğrulanmış olması

Tam kan sayımı yapılmış olması

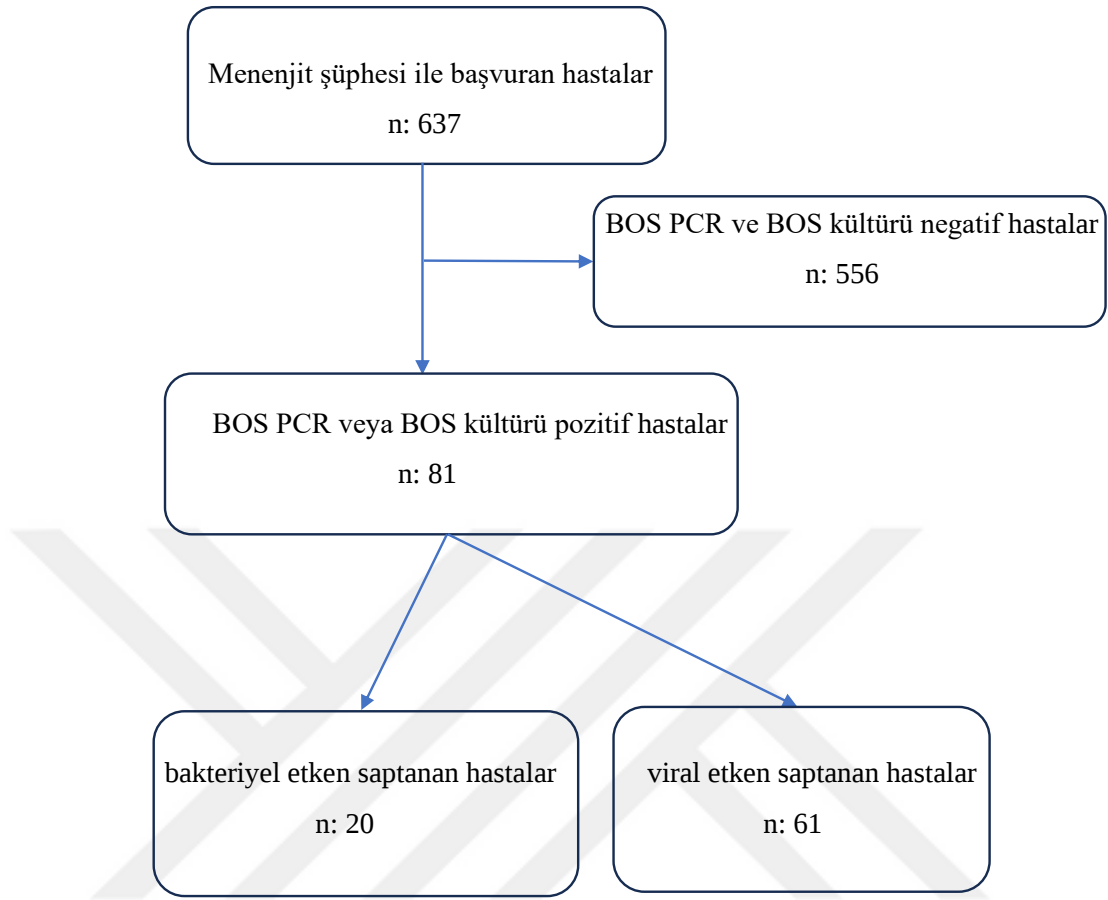
Dışlama kriterleri :

1 ay altında 18 yaş üzerinde olması

BOS PCR testi veya BOS kültüründe etken saptanmaması

Dosya verilerinin yetersiz olan olgular

Bu kriterlere göre toplam 637 hasta değerlendirilmiş, kriterleri sağlayan 81 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Olgular tespit edilen etkenlere göre “Bakteriyel Menenjit” ve “Viral Menenjit” olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.



Şekil 1. Akış Çizelgesi

3.1 HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde menenjit tanısı alan hastaların retrospektif olarak incelenmesini kapsamaktadır. Hastaların tıbbi kayıtlarına hastane veri tabanı ve hasta epikrizleri aracılığıyla ulaşılmış, demografik bilgiler, laboratuvar sonuçları ve klinik seyirleri detaylı olarak analiz edilmiştir.

Menenjit tanısı, BOS kültürü veya BOS PCR testi ile doğrulanan hastalar üzerinden retrospektif olarak belirlenmiştir. BOS örnekleri, eş zamanlı olarak uygulanan multipleks nested polimeraz zincir reaksiyonuna (PCR) dayalı bir merkezi sinir sistemi sendromik paneli [BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel, bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Fransa] kullanılarak analiz edilmiştir. Bu sendromik panel dışında herhangi bir açık sistem PCR yöntemi uygulanmamıştır. Çalışmaya dahil

edilen hastaların yaş, cinsiyet ve başvuru tarihleri gibi demografik özellikleri kaydedilmiş, başvuru sırasındaki klinik semptomları çalışma formuna işlenmiştir.

Hastalar, yaş gruplarına göre 0-3 ay, 3 ay-1 yaş, 1-5 yaş ve 5 yaş üzeri olmak üzere sınıflandırılmıştır. Hastaların başvuru anında yapılan hemogram testleri kapsamında WBC, ANS, ALS, AMS ve PLT değerleri kaydedilmiş ve bu veriler kullanılarak aşağıda belirtilen sistemik inflamasyon belirteçleri hesaplanmıştır:

$$\text{SII} = (\text{Nötrofil} \times \text{Trombosit}) / \text{Lenfosit}$$

$$\text{SIRI} = (\text{Nötrofil} \times \text{Monosit}) / \text{Lenfosit}$$

$$\text{NLR} = \text{Nötrofil} / \text{Lenfosit}$$

$$\text{PLR} = \text{Trombosit} / \text{Lenfosit}$$

$$\text{LMR} = \text{Lenfosit} / \text{Monosit}$$

Ayrıca, hastaların başvuru anındaki CRP ve prokalsitonin düzeyleri değerlendirilmiş olup, sistemik inflamasyonun bir diğer göstergesi olarak CRP/Albümin oranı (CAR) da hesaplanmıştır.

Lomber ponksiyon sırasında ölçülen kapiller kan şekeri, beyin omurilik sıvısının biyokimyasal bulguları ve BOS mikrobiyolojik inceleme sonuçları kaydedilmiştir. Tedavi sürecinin inflamatuvar yanıt üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla, hastaların başvurularından 5 ila 10 gün arasındaki günlerde alınan kontrol hemogram verileri incelenmiş ve bu zaman dilimlerindeki SII değerleri hesaplanarak başvuru anındaki SII değerleri ile karşılaştırılmıştır.

Elde edilen veriler, menenjit hastalarında inflamatuvar belirteçlerin tanısallık ve prognostik önemini ortaya koymak amacıyla istatistiksel analizlere tabi tutulmuştur.

3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Menenjit tanısı alan hastalar etkenlerine göre viral ve bakteriyel olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Sosyodemografik verilerin, klinik semptomların ve laboratuvar parametrelerinin gruplar arasındaki farklılıklarını belirlemek amacıyla uygun istatistiksel testler uygulanmıştır. Verilerin analizi SPSS 22 programı kullanılarak gerçekleştirilmiş olup, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Kategorik değişkenlerin (cinsiyet, yaş grubu, mevsimsel dağılım, antibiyotik kullanımı vb.) viral ve bakteriyel menenjit grupları arasındaki dağılımı Ki-Kare (χ^2) testi ile karşılaştırılmıştır.

Sürekli değişkenlerin analizinde normallik varsayımı dikkate alınarak farklı istatistiksel testler kullanılmıştır. Analizlere başlamadan önce normallik testi için çarpıklık-basıklık değerleri, Kolmogorov-Smirnov testi, Shapiro-Wilk testi ve Q-Q plot grafikleri kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenler için Bağımsız Gruplar t-Testi (Student's t-Testi) kullanılarak gruplar arasındaki farklar değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Mann-Whitney U testi kullanıldığında, gruplar arasındaki farklılığın belirlenmesinde medyan değerleri ve ortalama sıra (rank) değerleri dikkate alınmıştır. Eğer bakteriyel menenjit grubunun ortalama sıra değeri viral menenjit grubuna göre anlamlı derecede yüksekse, ilgili değişkenin bakteriyel menenjit ile ilişkili olabileceği yorumlanmıştır.

Laboratuvar belirteçlerinin tanısal değerlerini belirlemek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi gerçekleştirilmiştir. ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan (AUC - Area Under the Curve) hesaplanmış, duyarlılık (sensitivite) ve özgüllük (spesifisite) değerleri belirlenmiştir. Her biyobelirteç için en uygun kesme değeri Youden indeksi kullanılarak hesaplanmış ve biyobelirteçlerin ayırıcı gücü değerlendirilmiştir. AUC değeri 0.5'e yakınsa ayırt edici gücün düşük olduğu, 0.7-0.8 arası orta düzeyde, 0.8-0.9 arası iyi, 0.9'un üzerinde ise mükemmel ayırt edici güce sahip olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi (SII) değerlerinin değişimini değerlendirmek amacıyla Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi uygulanmıştır.

3.3 ETİK KURUL ONAYI

T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesine Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.12.2024 Tarih ve GOA-103 protokol numaralı 2024/18-01 karar numarası ile etik kurul izin belgesi alınmıştır. Araştırma Helsinki Bildirgesi ilkelerine ve iyi klinik uygulamalarında açıklanan ilkelere uygun olarak ve yasalara bağlı kalarak uygulanmıştır. Olgu rapor formları gizlilikle saklanacak, araştırmacılar ve yasal otoriter dışında herhangi bir kişi bilgilere ulaşamayacaktır.

3.4 ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çalışmamızın tarafsızlığı ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı veya diğer çıkar çatışma ihtimali (potansiyeli) ve ilişki alanı YOKTUR.

3.5 ÇALIŞMA TASARIMI VE BENZERLİK ORANI

Çalışmanın tasarımı; STROBE (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) kılavuzuna uygun hazırlanmıştır. Üniversitemiz tez yazım kılavuzu 3.6'ncı madde "i" bendine uygun olarak Turnitin®, LLC (2020) programı kullanılarak filtreleme uygulanmadan oluşturulan orijinallik raporunda bu çalışmanın benzerlik oranı %9 ile kılavuz önerisi olan %25'in altında saptanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 01.01.2020-31.12.2024 tarihleri arasında acil serviste menenjit ön tanısı ile LP yapılan BOS örneğinden kültür veya PCR yöntemi ile menenjit tanısı alan olgular değerlendirildi. Başvuran 637 hastanın 556 tanesinde kültür veya PCR da etken saptanmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 81 hastanın 20 tanesinde bakteriyel 61 tanesinde viral etken saptandı.

Tablo 4. Sosyodemografik verilerin dağılımı

		n	%
Cinsiyet	Erkek	55	67,9
	Kız	26	32,1
	Toplam	81	100
Yaş	1-3 ay	22	27,1
	3-12 ay	19	23,5
	1-5 yaş	14	17,3
	5 yaş ve üzeri	26	32,1
	Toplam	81	100
Şikayet	Ateş	65	80,3
	Kusma	20	24,7
	Baş ağrısı	14	17,3
	Nöbet	14	17,3
	Halsizlik	5	6,2
	Bilinç bulanıklığı	2	2,5
	Var	32	39,5

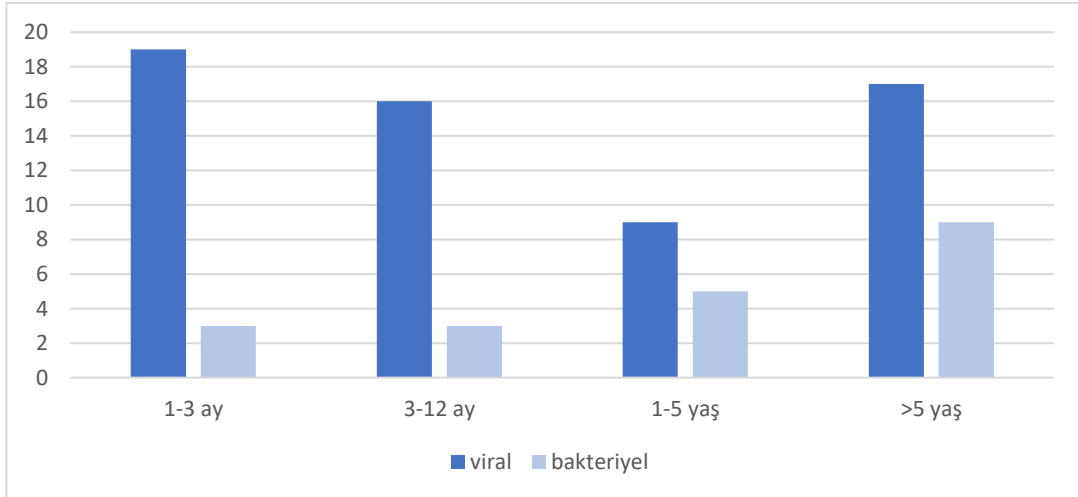
Başvuru öncesi antibiyotik kullanımı	Yok	38	46,9
	Bilinmiyor	11	13,6

Çalışmaya dahil edilen toplam 81 hastanın %67,9'u erkek (55 hasta), %32,1'i kız (26 hasta) olarak belirlenmiştir. Bu dağılıma bakıldığında erkek hastaların sayısının kız hastalara göre daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 4).

Yaş dağılımına bakıldığında ise en büyük grubu %32,1 ile >5 yaş grubundaki hastalar (26 kişi) oluştururken, bunu %27,1 ile 1-3 ay (22 kişi), %23,5 ile 3-12 ay (19 kişi) ve %17,3 ile 1-5 yaş (14 kişi) grubu takip etmektedir (Tablo 4).

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru semptomları incelendiğinde, en sık görülen semptomun ateş olduğu ve hastaların %80,3'ünde ateş şikayetinin bulunduğu tespit edilmiştir. Bunu, kusma (%24,7), baş ağrısı (%17,3) ve nöbet (%17,3) izlemiştir. Daha nadir olarak halsizlik (%6,2) ve bilinç bulanıklığı (%2,5) gibi belirtiler de kaydedilmiştir. Hastaların bir kısmında birden fazla semptomun eş zamanlı olarak görüldüğü dikkate alındığında, klinik başvuruların çoğunlukla kombine şikayetlerle gerçekleştiği anlaşılmaktadır (Tablo 4).

Başvuru öncesi antibiyotik kullanım durumu incelendiğinde ise hastaların %39,5'inin (32 hasta) başvuru öncesi antibiyotik kullanmış, %46,9'u (38 hasta) ise antibiyotik kullanmadan başvurmuştur (Tablo 4).



Şekil 2. Yaşa göre etken dağılımı

Yaş gruplarına göre viral ve bakteriyel etkenlerin dağılımı Şekil 2’de gösterilmektedir. Verilere bakıldığında, tüm yaş gruplarında viral etkenlerin bakteriyel etkenlere göre daha fazla görüldüğü dikkat çekmektedir. Özellikle 1-3 ay arası yaş grubunda viral etkenler oldukça baskın olup 5 yaş üzerindeki hasta grubunda ise viral etkenler yüksekliğini korurken, bakteriyel etken sayısı da yükselerek diğer yaş gruplarına kıyasla daha belirgin bir artış göstermiştir.

Tablo 5. Yaş Gruplarına Göre Etken Dağılımı

		Etken Grupları	
Değişken		Viral hasta sayısı	Bakteriyel hasta sayısı
Yaş	1-3 ay	19 (%86,4)	3 (%13,6)
	3 ay-1 yaş	16 (%84,2)	3 (%15,8)
	1 yaş- 5 yaş	9 (%64,3)	5 (%35,7)
	> 5 yaş	17 (%65,4)	9 (%34,6)
		X² =4,548; p= 0,208	

Yaş gruplarına göre etken dağılımı karşılaştırıldığında tüm yaş gruplarında viral etkenlerin bakteriyel etkenlere kıyasla daha fazla sayıda olduğu gözlenmiştir. Ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p>0.05) (Tablo 5).

Tablo 6. Yaşın Etiyolojik Faktörler Üzerindeki Etkisi

	n	Min (yıl)	Maks (yıl)	Medyan (yıl)	U
Viral menenjit	61	0,1	13,7	0,6	826,5
Bakteriyel menenjit	20	0.1	17	4,8	
					p=0,018

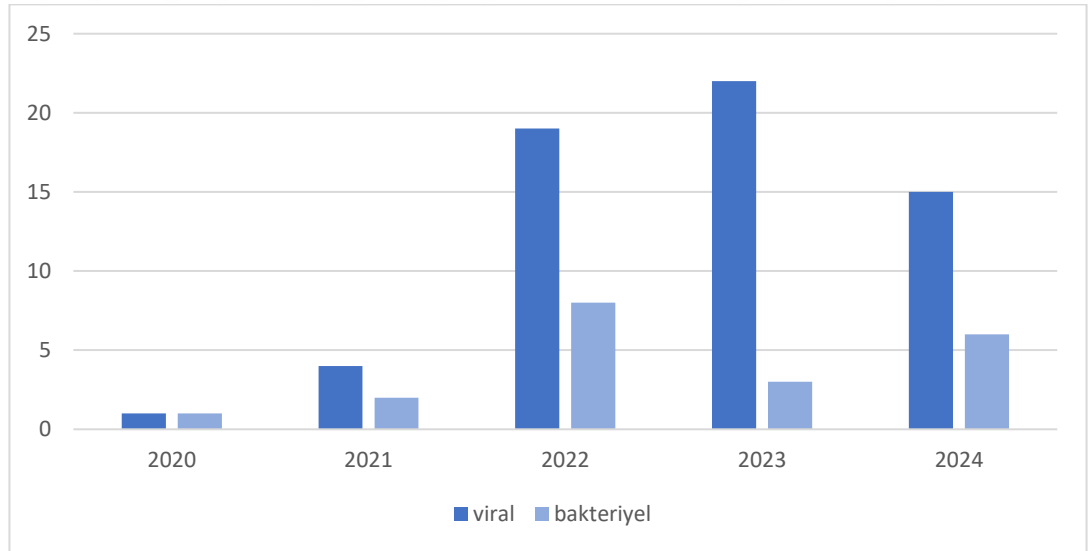
Çalışmaya alınan hastalardan 61’inde (%75,3) viral etken saptanırken 20’sinde (%24,7) bakteriyel etken saptanmıştır. Yaş, kategorik gruplar halinde değerlendirildiğinde menenjit etkeni ile yaş ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Ancak sürekli değişken olarak ele alındığında, viral

menenjitlerin daha küçük yaşlarda anlamlı derecede daha sık görüldüğü belirlenmiştir. ($p<0,05$) (Tablo 6)

Tablo 7. Cinsiyetin Etiyolojik Faktörler Üzerindeki Etkisi

		Etken Grupları	
Değişken		Viral hasta sayısı	Bakteriyel hasta sayısı
Cinsiyet	Kız	21 (%80,8)	5 (%19,2)
	Erkek	40 (%72,7)	15 (%27,3)
$X^2 = 0,614; p = 0,583$			

Kız hastaların %80,8'inde viral etken, %19,2'sinde bakteriyel etken saptanmıştır. Erkek hastalarda ise viral etken oranı %72,7, bakteriyel etken oranı ise %27,3 olarak belirlenmiştir. Kız hastalarda viral etkenlerin biraz daha yüksek, erkeklerde bakteriyel etken oranının daha fazla olduğu gözlenmektedir. Ancak yapılan analiz sonucunda cinsiyet ile etken türü arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını görülmektedir ($p>0.05$) (Tablo 7).



Şekil 3. Yıllara göre etken dağılımı

Yıllara göre etken dağılımı incelendiğinde 2022 ve 2023 yıllarında viral menenjit vakalarının belirgin şekilde arttığı gözlenmektedir. 2024 yılında ise viral

menenjit azalma eğilimine girerken, bakteriyel menenjitte hafif bir artış saptanmıştır (Şekil 3).

Tablo 8. Mevsimin Etiyolojik Faktörler Üzerindeki Etkisi

Değişken	Etken Grupları	
	Viral hasta sayısı	Bakteriyel hasta sayısı
Mevsim	İlkbahar	10 (%66,7)
	Yaz	19 (%90,5)
	Sonbahar	12 (%63,2)
	Kış	35 (%94,6)
X² =4,746; p= 0, 191		

Mevsimlere göre etken dağılımı incelendiğinde viral menenjit tüm mevsimlerde baskın olup, özellikle yaz (%90,5) ve kış (%94,6) aylarında belirgin şekilde daha yüksek oranlara sahiptir. Bakteriyel menenjit en sık sonbahar (%36,8) ve ilkbaharda (%33,3) görülmektedir. Ancak yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p>0.05) (Tablo 8).

Tablo 9. Non-Parametrik Laboratuvar Belirteçlerinin Değerlendirilmesi

	Etken grupları	Min	Maks	Medyan	U	p
WBC (/mm ³)	Bakteriyel	7620	38970	17720	996	0,000
	Viral	3610	32060	11000		
ANS (/mm ³)	Bakteriyel	4340	28360	13080	1052	0,000
	Viral	570	17700	6200		
ALS (/mm ³)	Bakteriyel	520	7790	1490	364	0,007
	Viral	710	11390	3780		
CRP (mg/dl)	Bakteriyel	0,06	43	11,8	1061	0,000
	Viral	0,06	23	0,67		
Prokalsitonin (ng/ml)	Bakteriyel	0,12	75	27,3	266,5	0,000
	Viral	0,029	53	0,158		

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar arasında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda WBC, ANS ve CRP düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmektedir (p<0,001).

Ayrıca, prokalsitonin düzeyleri de bakteriyel enfeksiyon grubunda belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Ancak, bu analiz sadece prokalsitonin değeri mevcut olan hastalar (bakteriyel: $n=13$, viral: $n=23$) üzerinden yapılmış olup, eksik veriler analiz dışında bırakılmıştır. Buna karşılık, mutlak lenfosit sayısı (ALS) viral enfeksiyon grubunda daha yüksek değerlere sahip olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 9).

Tablo 10. Parametrik Laboratuvar Belirteçlerinin Değerlendirilmesi

		n	Ortalama	SS	t	P
PLATELET (/mm ³)	Bakteriyel	20	343000	155840	-0,45	0,658
	Viral	61	360080	122040		
MONOSİT (/mm ³)	Bakteriyel	20	1470	980	1,67	0,104
	Viral	61	1060	890		
SEDİM (mm/h)	Bakteriyel	6	36,7	17,4	1,14	0,280
	Viral	7	26,5	13,2		

Bakteriyel ve viral menenjit grupları arasında normal dağılım gösteren trombosit, monosit ve eritrosit sedimentasyon hızı değerleri, bakteriyel menenjit grubunda daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ($p>0,05$). Sedim parametresine ait değerlendirmede hasta sayısının düşük olması, istatistiksel değerlendirmeyi sınırlamış olabilir (Tablo 10).

Tablo 11. Bakteriyel ve Viral Menenjitte BOS Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Bakteriyel	Viral	p
BOS Glikoz (mg/dL)	45 (30–65) *	62 (55–75) *	0,0002
BOS/Kan Glikoz	0,34 ± 0,22 ^o	0,59 ± 0,10 ^o	0,0001
BOS Protein (mg/dL)	110 (60–310) *	60 (25–130) *	0,0001

* *Medyan (Min–Maks)*, ^o *Ortalama ± SS*

Hastaların BOS örneğinden gönderilen BOS glikoz, BOS glukoz /kan glukoz oranı ve BOS protein sonuçları ile etken grupları arasındaki fark incelendiğinde viral menenjitte BOS glikozu, BOS/kan glikoz oranı bakteriyel menenjite kıyasla anlamlı

derecede yüksek iken BOS proteini bakteriyel menenjitte viral menenjitte kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0,01$) (Tablo 11).

Tablo 12. Bakteriyel ve Viral Menenjitte BOS Direkt Mikroskopik İnceleme Bulgularının Karşılaştırılması

		Viral	Bakteriyel
Direkt bakı	Eritrosit	15 (%88,2)	2 (%11,8)
	Lökosit	11 (%40,7)	16 (%59,3)
	Yok	35 (%94,6)	2 (%5,4)
		$X^2=26,280$; $p=0,00^{**}$	

*$**p<0,01$ önem düzeyinde istatistiksel anlamlı*

BOS örneklerinin direkt mikroskopik incelemesinde lökosit varlığı, bakteriyel menenjit olgularında anlamlı düzeyde daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Buna karşılık, hücre izlenmeyen BOS örneklerinde bakteriyel etken saptanma oranı belirgin şekilde daha düşük bulunmuştur. Hücre varlığı ile etken grupları arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile değerlendirilmiş olup, elde edilen sonuçlar bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir ($p<0,01$) (Tablo 12).

Tablo 13. Boyalı Mikroskopik İnceleme ve Etiyolojik Faktörler Arasındaki İlişki

Boyalı Mikroskopi	Viral	Bakteriyel
Hücre +/- Mikroorganizma -	1 (%20)	4 (%80)
Hücre + / Mikroorganizma +	0 (%0)	3(%100)
Hücre - / Mikroorganizma -	60 (%82,2)	13 (%17,8)
		$X^2=19,24$; $p=0,00^{**}$

*$**p<0,01$ önem düzeyinde istatistiksel anlamlı*

BOS örneğinin boyalı mikroskop ile incelenmesi sonucunda hücre ve mikroorganizma saptanması ile etken grupları arasındaki incelenmiş olup bakteriyel menenjitte BOS mikroskopisinde hücre artışı ve mikroorganizma gözlemlenmesinin viral menenjitte kıyasla anlamlı derecede daha fazla olduğunu görülmektedir ($p<0,01$) (Tablo 13).

Tablo 14. Bakteriyel ve Viral Menenjitte Yenilikçi Biyobelirteçlerin İncelenmesi

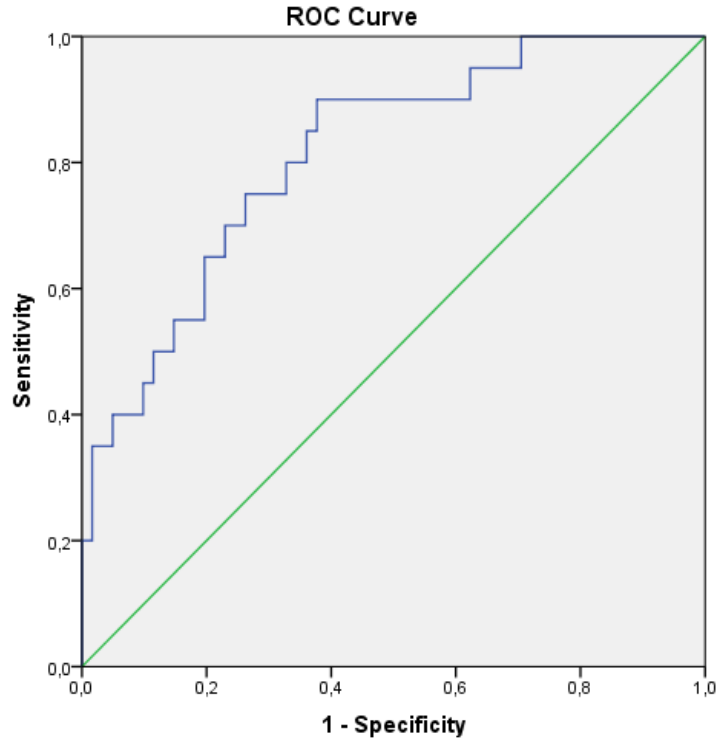
		Min	Maks	Medyan	p
NLR	Bakteriyel	1,32	49,65	8,30	0,00**
	Viral	0,1	14,36	1,39	
PLR	Bakteriyel	40,48	474,55	220,27	0,02*
	Viral	29,42	567,44	97,17	
LMR	Bakteriyel	0,34	4,08	1,65	0,00**
	Viral	0,46	11,9	3,89	
SIRI	Bakteriyel	1064	55848	7529	0,00**
	Viral	62	12766	1611	
CAR	Bakteriyel	0,02	11,94	3,16	0,00**
	Viral	0,01	6,47	0,22	
SII	Bakteriyel	289 333	12 890 909	2 881 079	0,00**
	Viral	36 600	6 731 688	596 370	

***p<0,01 önem düzeyinde istatistiksel anlamlı*

**p<0,05 önem düzeyinde istatistiksel anlamlı*

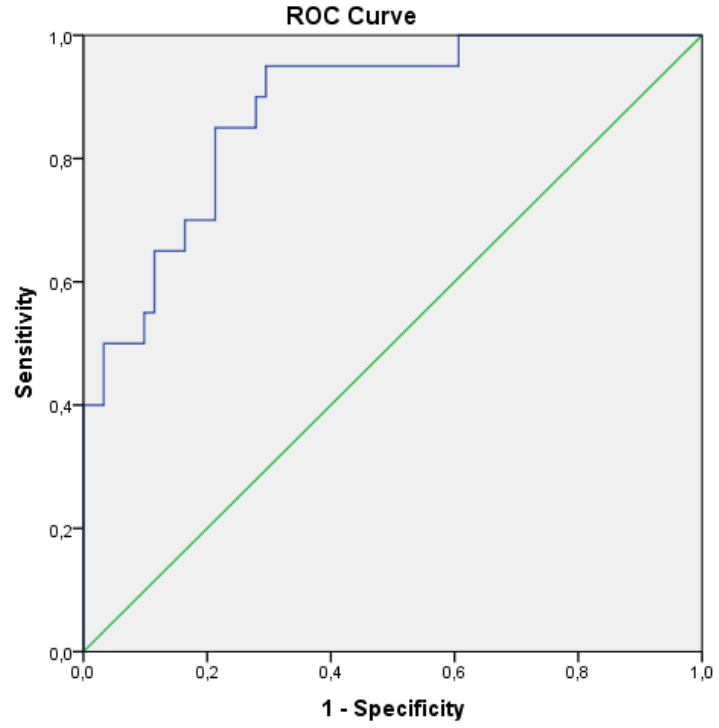
Hastaların başvuru anında yapılan kan tetkiklerinden hesaplanan biyobelirteçler, Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Değerlendirme sonucunda, NLR, PLR, SIRI, CAR ve SII değerlerinin bakteriyel menenjit grubunda, viral menenjit grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Buna karşın, LMR değerlerinin viral menenjit grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bakteriyel ve viral menenjit grupları arasında tüm parametreler açısından anlamlı farklılık bulunduğu tespit edilmiştir ($P<0,01$) (Tablo 14).

Çalışmamızda, NLR, PLR, SIRI, CAR ve SII gibi yenilikçi biyobelirteçlerin bakteriyel ve viral menenjit ayrımındaki tanısal değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiş olup bu biyobelirteçlerin ayırıcı gücünü ve optimal eşik değerlerini belirlemek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi gerçekleştirilmiştir.



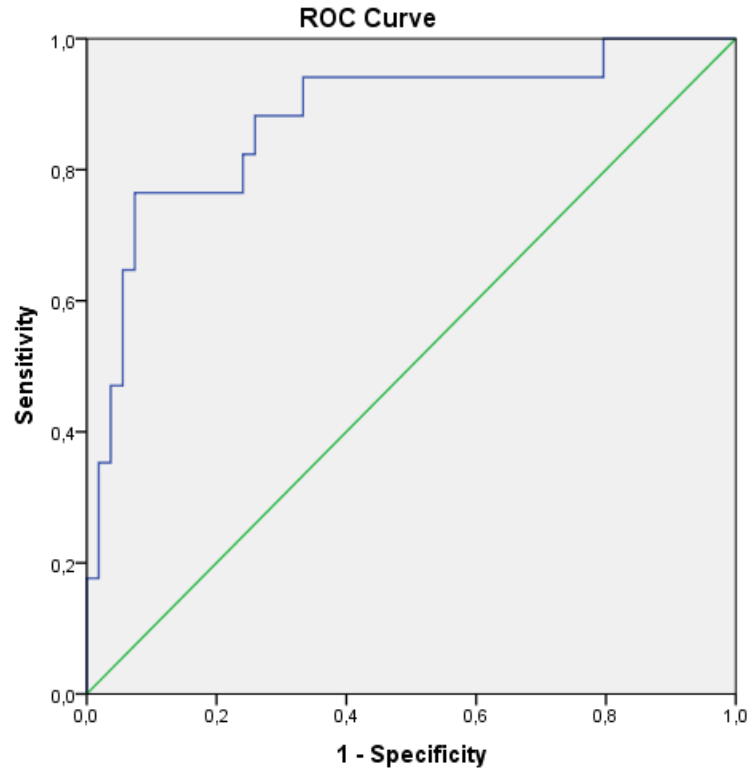
Şekil 4. Sistemik İnflamasyon İndeksi (SII) İçin ROC Analizi Bulgular

ROC analizi sonuçlarına göre, incelenen biyobelirteçlerin bakteriyel ve viral menenjit ayırt etmedeki tanısal performansı değerlendirilmiştir. Sistemik İnflamasyon İndeksi (SII) için eğri altındaki alan (AUC) 0.813 olarak hesaplanmış olup, optimal eşik değeri 1 273 024 olarak belirlenmiştir. Bu eşik değerde, SII'nin duyarlılığı %80,0, özgüllüğü %67,2 olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Bu bulgular, SII'nin bakteriyel menenjit viral menenjitten ayırt etmede yüksek tanısal güce sahip olduğunu göstermektedir.



Şekil 5. Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi (SIRI) İçin ROC Analizi Bulgular

Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi (SIRI) için eğri altındaki alan (AUC) 0.881 olarak hesaplanmış olup, optimal eşik değeri 4133 olarak belirlenmiştir. Bu eşik değerde, SIRI'nın duyarlılığı %85.0, özgüllüğü %73,8 olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). Bu bulgular, SIRI'nın bakteriyel menenjit virale menenjitte ayırt etmede yüksek tanısal güce sahip olduğunu göstermektedir.



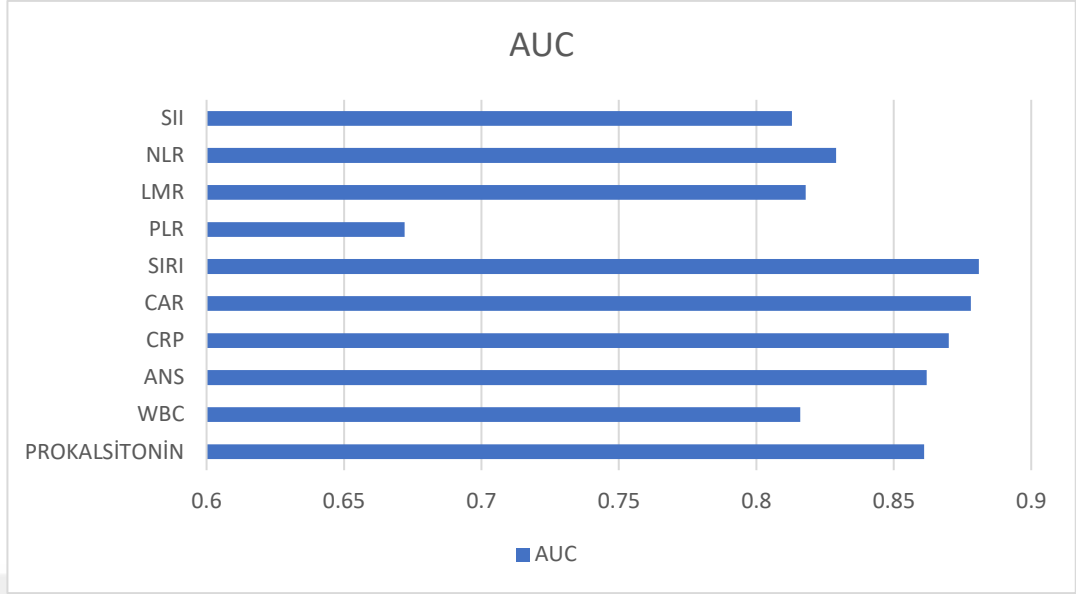
Şekil 6. C-reaktif protein/Albümin Oranı'nın (CAR) İçin ROC Analizi Bulgular

CRP-Albümin Oranı'nın (CAR) eğri altındaki alan (AUC) 0,878 olarak hesaplanmış olup bu belirtecin bakteriyel menenjitte öngörmede en iyi performansa sahip olduğu görülmüştür. Optimal eşik değeri 4,8 olarak belirlenmiştir. Bu eşik değerde, CAR'ın duyarlılığı %88,0, özgüllüğü %72,2 olarak saptanmıştır ($p<0.001$).

Tablo 15. ROC Analizi ile Parametrelerin Tanısal Gücünün Değerlendirilmesi

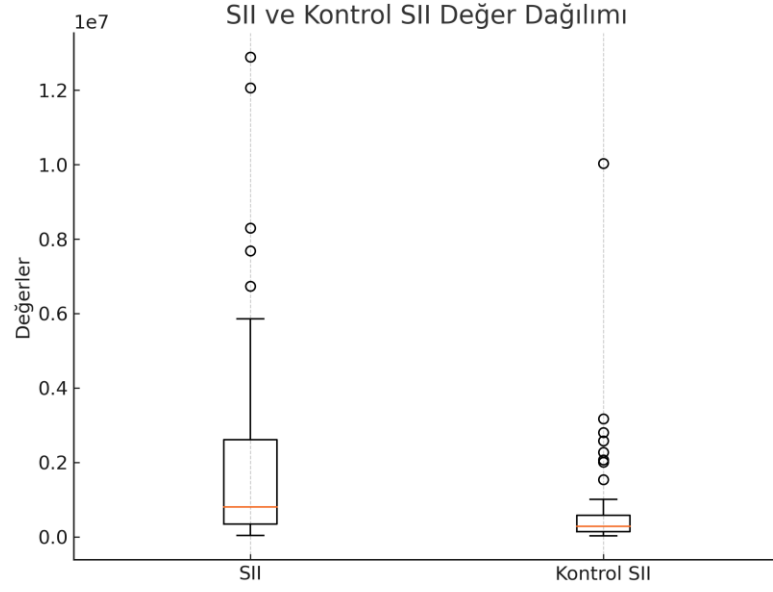
	<i>AUC</i>	Eşik değeri	Duyarlılık(%)	Özgüllük (%)
<i>SII</i>	0,813	1 273 024	80,0	67,2
<i>NLR</i>	0,829	3,22	85,0	68,9
<i>LMR</i>	0,818	2,02	78,7	65,0
<i>PLR</i>	0,672	123,94	70,0	59,0
<i>SIRI</i>	0,881	4133	85,0	73,8
<i>CAR</i>	0,878	4,8	88,0	72,2
<i>CRP</i>	0,870	1,87	85,0	72,1
<i>ANS</i>	0,862	10215	85,0	73,8
<i>WBC</i>	0,816	13990	80,0	67,2
<i>Prokalsitonin</i>	0,861	0,36	84,6	73,9

Yapılan ROC analizlerde, LMR haricindeki tüm parametrelerde, hastaların bakteriyel enfeksiyona sahip olma olasılıkları doğrultusunda cut-off noktaları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. LMR için ise bu durum ters yönde değerlendirilmiş olup, cut-off değeri hastaların viral menenjit grubunda yer alma ihtimallerini yansıtacak şekilde belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, incelenen tüm biyobelirteçlerin bakteriyel ve viral menenjit ayrımında tanısal etkisinin olduğunu göstermektedir. Belirlenen cut-off değerleri itibarıyla, hastaların bakteriyel menenjite sahip olma olasılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu bulgular, biyobelirteçlerin bakteriyel ve viral menenjit ayırıcı tanısında klinik olarak önemli bir rol oynayabileceğini desteklemektedir (Tablo 15).



Şekil 7. Biyobelirteçlerin ROC Analizi ile Ayırıcı Güçlerinin Karşılaştırılması

Yukarıdaki grafikte santral sinir sistemi enfeksiyonlarında bakteriyel ve viral etkenlerin ayırımında kullanılan biyobelirteçlerin tanısal güçleri karşılaştırıldığında prokalsitonin, SIRI ve CAR en yüksek AUC değerlerine sahip biyobelirteçler olarak saptanarak bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırımında yüksek düzeyde ayırt edici güce sahip oldukları gösterilmiştir. CRP, ANS ve LMR gibi diğer biyobelirteçler ise görece yüksek AUC değerleri ile tanısal katkı sağlarken, SII, NLR ve WBC gibi biyobelirteçler de orta düzeyde ayırt edici, PLR ise çalışmada en düşük AUC değerine sahip parametre olarak sonuçlanmıştır.



Şekil 8. SII'in prognoz üzerindeki etkisi

Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi (SII) ve kontrol sonrası SII (K-SII) değerlerinin dağılımları Şekil 8'te gösterilmiştir. Kutu grafiğinde, kontrol sonrası SII değerlerinin başlangıç değerlerine kıyasla belirgin şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca grafikte, kontrol sonrası ölçümlerde SII değerlerindeki değişkenliğin azaldığı ve değerlerin daha dar bir aralıkta toplandığı dikkati çekmektedir. Bu durum, tedavi sonrası inflamasyonun azaldığını ve SII'nin bu değişimi yansıtabildiğini göstermektedir.

Tablo 16. Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sırasındaki SII Değerlerinin Karşılaştırılması

	n	Min	Maks	Medyan	z	p
SII> Kontrol SII	67	36 600	12 890 909	969 000	-6,687	<0,001**
SII<Kontrol SII	11	68 528	3 763 318	216 029		
Total	78					

**<0,001 önem düzeyinde anlamlı

Çalışmada başvurudaki SII ve kontrol SII değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak değerlendirilmesi amacıyla Wilcoxon işaretli sıralar testi

uygulanmıştır. Analize, kontrol grubunda eksik veri bulunan üç hasta çıkarıldıktan sonra toplam 78 hasta dahil edilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda (67 hastada) kontrol sonrası SII değerlerinde azalma olduğu görülmüştür. Yapılan değerlendirmede, başvuru anındaki SII değerlerinin kontrol dönemine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir ($Z = 6,69$; $p < 0,001$) (Tablo 16).

5. TARTIŞMA

Menenjit etkenleri; yaş, mevsim, coğrafi konum, ülkelerin sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi ve aşılama programlarına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Hastaların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımına ilişkin literatürde farklı çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Pires ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, çalışmaya dahil edilen 345 hastanın 205'inin (%59,5) erkek, 140'ının (%40,5) ise kız olduğu ve hastaların yaş ortalamasının 5,08 yıl olduğu bildirilmiştir (101). Çin'de gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise 285 hastanın 197'sinin (%69,1) erkek, 88'inin (%30,8) kız olduğu ve yaş ortalamasının 6,39 yıl olduğu rapor edilmiştir (102). 2000-2010 yılları arasında yapılan bir başka çalışmada 19 hastanın 11'inin (%58) erkek, 8'inin (%42) kız olduğu ve ortalama yaşın 10 ay olduğu belirlenmiştir (103). İran'da yürütülen bir çalışmada ise 50 hastanın 31'inin (%62) erkek, 19'unun (%38) kız olduğu ve yaş ortalamasının 76,2 ay olarak hesaplandığı bildirilmiştir (104).

Çalışmamızda ise incelenen 81 menenjit vakasının %67,9'unun erkek, %32,1'inin ise kız çocuklarından oluştuğu belirlenmiştir. Yaş dağılımı normal dağılmadığı için yaş verileri medyan (min-maks) değerleri ile ifade edilmiştir. Viral menenjit grubunda yaş medyanı 0,5 yıl (min:0,1–maks:13,7), bakteriyel menenjit grubunda ise 4,8 yıl (min:0,1–maks:17) olarak saptanmıştır. Elde edilen veriler, literatürde bildirilen bulgularla uyumlu bulunmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda, menenjitin farklı yaş gruplarında görülebileceği ve erkek çocuklarda kız çocuklarına kıyasla daha sık rastlandığı söylenebilir.

Antoniuk ve arkadaşlarının çalışmasında (105), 312 hastanın %45'inde aseptik menenjit, %19'unda bakteriyel menenjit saptanırken, %36'sında etiyoloji belirlenememiştir. 2012-2014 yılları arasında gerçekleştirilen başka bir araştırmada, incelenen tüm olgularda viral menenjit etkeni tespit edilmiştir(106). Filipinler'de

yapılan bir diğer çalışmada ise 102 hastadan 38'inde viral, 19'unda bakteriyel menenjit görülmüş, 3 hastada serebral apse saptanmış ve 42 hastada herhangi bir etken belirlenememiştir (107). Bizim çalışmamızda ise, değerlendirilen hastaların 61'inde (%75,3) viral menenjit etkeni belirlenirken, 20'sinde (%24,7) bakteriyel menenjit etkeni saptanmıştır. Viral menenjitin yaygın görüldüğü yönündeki bu bulgular, önceki çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Viral ve bakteriyel menenjit vakaları, genellikle benzer başlangıç semptomları ile kendini gösterir. Çoğunlukla hastalarda ateş, kusma, baş ağrısı ve bilinç değişiklikleri gibi belirtiler ortaya çıkar ve klinik seyir başlangıçta her iki etken grubunda da benzerlik gösterebilir (108). Sadeghi ve arkadaşları (104) tarafından yürütülen bir çalışmada, değerlendirilen 50 menenjit hastasının %48'inde febril konvülziyonlar tespit edilirken, %18'inde ateş ve baş ağrısı, %34'ünde ise kusma veya bilinç değişiklikleri gibi menenjite özgü diğer semptomlar saptanmıştır. Çin'de Chen P ve arkadaşları (109) tarafından 2014 yılında yapılan bir araştırmada, incelenen 209 hastanın %98,6'sında ateş, %72,7'sinde kusma, %31,6'sında baş ağrısı, %24,9'unda meningeal irritasyon, %3,3'ünde konvülziyon ve %1,4'ünde bilinç bulanıklığı olduğu bildirilmiştir. Öte yandan, Colorado'da Ansari A ve arkadaşları (110) tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada, 61 hastanın %56'sında ateş, %25'inde febril konvülziyon ve %11'inde deri döküntüsü gözlemlenmiştir. Çalışmamızda menenjit tanısı alan hastaların klinik bulguları değerlendirildiğinde, olguların %80,3'ünde ateş, %24,7'sinde kusma, %17,3'ünde baş ağrısı, %17,3'ünde nöbet, %6,2'sinde halsizlik ve %2,5'inde bilinç bulanıklığı tespit edilmiştir. Elde edilen bulgular doğrultusunda, menenjit vakalarında en sık gözlenen semptomların sırasıyla ateş, kusma ve nöbet olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızın sonuçları, mevcut literatürde bildirilen verilerle uyumlu bulunmuş olup, menenjitin klinik tanısında bu semptomların önemli tanısal kriterler arasında yer alabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda menenjit etkenlerinin mevsimlere göre dağılımı değerlendirildiğinde, vakaların kış ve yaz aylarında artış gösterdiği tespit edilmiştir. Viral menenjitin tüm mevsimlerde bakteriyel menenjitten daha sık görüldüğü belirlenmiş olup, özellikle yaz (%90,5) ve kış (%94,6) aylarında daha yüksek oranlara ulaştığı saptanmıştır. Öte yandan, bakteriyel menenjit olgularının en sık sonbahar (%36,8) ve ilkbahar (%33,3) aylarında görüldüğü gözlenmiştir. Ancak gruplar arasında

yapılan istatistiksel analiz sonucunda bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Tewabe ve arkadaşlarının Etiyopya’da gerçekleştirdiği çalışmada (111), menenjit vakalarının %30,2’sinin (n=54) yaz aylarında, %29,4’ünün (n=49) kış aylarında, %27,4’ünün (n=48) ilkbaharda ve %15,6’sının (n=28) sonbaharda görüldüğü bildirilmiştir. 2012 yılında yapılan başka bir araştırmada ise olguların Mayıs ve Ekim ayları arasında dağılım gösterdiği, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir mevsimsel farklılık saptanmadığı belirtilmiştir (102). Ülkemizde gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise menenjit vakalarının yaklaşık yarısının yaz aylarında görüldüğü rapor edilmiştir (112). Literatürde menenjit etkenlerinin mevsimsel farklılık gösterebileceğine dair bulgular mevcut olsa da, çalışmamızda istatistiksel anlamlılık saptanmamış olması, bu ilişkinin kesin olmadığını ve gözlemlenen dağılımın tesadüfi olabileceğini düşündürmektedir.

Bakteriyel ve viral menenjitin ayırt edilmesinde beyaz kan hücre sayısının önemi, çeşitli pediatrik çalışmalar kapsamında ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Dubos F. ve arkadaşlarının (113) yürüttüğü, 167 pediatrik menenjit vakasını içeren araştırmada, bakteriyel menenjitli hastalarda lökosit seviyelerinin viral menenjit vakalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde, İbrahim KA ve arkadaşları (114) tarafından yapılan çalışmada, 38 pediatrik menenjit olgusunun incelenmesi sonucunda, bakteriyel menenjitli hastalarda lökosit değerlerinin 11.400 ile 18.600 arasında değiştiği saptanmış olup, lökosit seviyesinin 15.000’in üzerinde olmasının bakteriyel menenjiti belirlemede %70 duyarlılık ve %66 özgüllüğe sahip olduğu ifade edilmiştir. Ulusoy ve arkadaşlarının (115) araştırmasında ise bakteriyel menenjit hastalarında ortalama lökosit seviyesinin 14.550 hücre/mm³, aseptik menenjit vakalarında ise 11.200 hücre/mm³ olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda, bakteriyel menenjit tanısı alan hastaların lökosit değeri medyan 17,72 ×10⁹/L (min:7,62 – maks:38,97), viral menenjit tanısı alan hastaların ise medyan 11,00 ×10⁹/L (min:3,61–maks:32,06) olarak belirlenmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda, bakteriyel menenjit vakalarının lökosit seviyelerinin viral menenjit vakalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, literatürde bildirilen verilerle uyumlu olup, lökosit seviyelerinin menenjit etiolojisinin belirlenmesinde önemli bir biyokimyasal parametre olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

Bakteriyel enfeksiyonlarda gözlenen mutlak nötrofil sayısındaki artışın, bakteriyel ve viral menenjit vakalarının ayrımında etkili bir biyomarker olup olmadığı farklı çalışmalarda araştırılmıştır. Dubos ve arkadaşlarının (113) yürüttüğü çalışmada, bakteriyel menenjit vakalarında nötrofil seviyelerinin viral menenjit vakalarına kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Öte yandan, ülkemizde gerçekleştirilen başka bir araştırmada, bakteriyel menenjit tanısı alan hastalarda ortalama nötrofil sayısının 8.850 hücre/mm³, viral menenjit tanısı alan hastalarda ise 7.400 hücre/mm³ olduğu saptanmıştır. Bu çalışma, nötrofil seviyelerinin bakteriyel menenjitin ayırt edilmesinde değerli bir parametre olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır(115). Çalışmamızda, bakteriyel menenjit vakalarında mutlak nötrofil sayısının viral menenjit vakalarına kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgu, nötrofil sayısının bakteriyel ve viral menenjit ayrımında önemli bir biyomarker olabileceğini düşündürmekte olup, literatürde bildirilen benzer çalışmalarla uyumlu bir sonuç olarak değerlendirilmektedir.

Lenfositlerin, özellikle viral enfeksiyonlarda bağışıklık yanıtında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Viral menenjitte BOS'ta lenfosit baskınlığı yaygın olarak bildirilmiş(116) olsa da, periferik kan lenfosit düzeylerine ilişkin veriler daha sınırlıdır. Çalışmamızda, viral menenjitli hastalarda periferik kan lenfosit sayısının bakteriyel menenjitli hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlenmiştir ancak periferik kan lenfosit artışına dair veri sınırlıdır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda monosit sayıları, bakteriyel menenjit grubunda viral menenjit grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Monositlerin inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığına dair bulgular mevcuttur. Xiong ve arkadaşlarının çalışmasında (117), monositlerin inflamasyon sürecinde nötrofil ve lenfosit etkileşimlerini modüle ettiği ve özellikle inflamasyonun ilerleyen aşamalarında önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda bakteriyel menenjit grubunda monosit seviyelerinin daha yüksek olması, bakteriyel enfeksiyonlarda monosit aracılı bağışıklık yanıtının daha belirgin olduğu yönündeki literatür bilgileriyle uyumludur ancak elde edilen farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması hastalığın erken döneminde değerlendirilip monosit yanıtının

henüz belirgin hale gelmemiş olmasından kaynaklanabilir. Bu nedenle, monositlerin bakteriyel menenjitteki tanısal ve prognostik rolünü daha iyi anlamak için farklı zaman dilimlerinde takip edilen, daha geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Akut bakteriyel menenjit vakalarında, BOS analizinde tipik olarak belirgin pleositoz, polimorfonükleer lökosit predominansı, artmış protein düzeyi ve kan glukoz seviyesine kıyasla %60'tan düşük BOS glukoz oranı saptanmaktadır. Buna karşın, viral menenjit olgularında BOS bulguları genellikle daha hafif seyretmekte olup, orta derecede hücresel artış, lenfosit baskınlığı ve protein seviyesinde minimal bir yükselme ile karakterizedir (116).

Demirci ve arkadaşlarının (118) gerçekleştirdiği çalışmada, aseptik menenjit tanılı hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri sonucunda %79,3'ünde BOS'un berrak, %20,7'sinde ise hafif bulanık olduğu belirlenmiştir. Mikroskopik değerlendirmede, üç hastada (%10,3) polimorfonükleer lökosit-lenfosit oranının polimorfonükleer lökosit lehine arttığı, geri kalan 26 hastada (%89,7) ise lenfosit predominansı olduğu saptanmıştır. BOS biyokimyasal analizlerinde hücre sayısı ortalama 198 hücre/mm³ (10-605 hücre/mm³ aralığında), glukoz seviyesi 65,9 mg/dL (50-83 mg/dL aralığında) ve protein düzeyi 52,1 mg/dL (20-136 mg/dL aralığında) olarak tespit edilmiştir.

Çiçek ve arkadaşlarının (106) viral menenjitli hastalar üzerinde yürüttüğü çalışmada, çoklu etken saptanan olgularda BOS'taki ortalama hücre sayısının 500 hücre/mm³, BOS protein seviyesinin ise 115 mg/dL olduğu; tek etken saptanan hastalarda ise hücre sayısının 500-1000 hücre/mm³, BOS protein düzeyinin 130 mg/dL olduğu bildirilmiştir. Önal ve arkadaşlarının (119) bakteriyel ve aseptik menenjit tanılı 30 hastayı içeren çalışmasında, bakteriyel menenjit tanısı alan 16 hastanın ortalama BOS protein değeri 154,8 mg/dL, BOS glukoz/kan glukoz oranı 0,47 olarak belirlenirken, aseptik menenjit tanısı alan 14 hastada bu değerler sırasıyla 37,8 mg/dL ve 0,7 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda, BOS örneklerinin direkt mikroskopik incelemesinde lökosit varlığı, bakteriyel menenjit olgularında anlamlı derecede daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Buna karşın, hiç hücre içermeyen BOS örneklerinde bakteriyel menenjit görülme sıklığı belirgin şekilde daha düşük bulunmuştur. Bakteriyel etkene

sahip hastalarda ortalama BOS glukoz /kan glukoz oranı 0,34 viral etkene sahip hastalarda 0,59 saptanmıştır. Ortalama BOS proteini bakteriyel vakalarda 219 mg/dl viral vakalarda 63 mg/dl saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen bulgular, bakteriyel ve viral menenjit vakalarında BOS analizinin tanısal değerini vurgulamakta olup, BOS glukoz/kan glukoz oranı ve protein düzeylerinin menenjit etiyojisinin belirlenmesinde önemli parametreler olarak değerlendirilebileceğini desteklemektedir.

Menenjit hastalarında akut faz reaktanlarında artış gözlenmesi beklenen bir durumdur. Mayah ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, bakteriyel menenjitli çocuklarda CRP ve prokalsitonin seviyelerinin aseptik menenjitli çocuklara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (120). Benzer şekilde, El Shorbagy ve arkadaşları, bakteriyel menenjit vakalarında viral menenjitli hastalara göre kan CRP ve prokalsitonin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu bildirmiştir (121). Emiroğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, çocukluk çağı menenjitinde ESR, CRP ve prokalsitonin seviyelerinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiş ve CRP >22,55 mg/L, ESR >36,5 mm/saat ve prokalsitonin>6,795 ng/mL düzeylerinin bakteriyel menenjit lehine olduğu bildirilmiştir (122). Çalışmamızda, bakteriyel etken saptanan hastalarda viral etken saptanan hastalara göre CRP, prokalsitonin ve ESR seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiş olup, bu bulgular mevcut literatür ile tutarlılık göstermektedir.

Çalışmamızda, klinik pratikte yaygın olarak kullanılan akut faz reaktanlarının yanı sıra, son yıllarda giderek daha fazla ilgi gören yeni biyobelirteçlerin tanısal ve prognostik değerini değerlendirmeyi amaçladık. Bu biyobelirteçler, hemogram parametrelerinden türetilen çeşitli inflamatuvar indekslerdir. Enfeksiyonun tipi, seyri ve hastanın immün yanıtına bağlı olarak lenfosit, nötrofil ve trombosit sayıları değişkenlik gösterebilir. Ancak, yalnızca tek bir hücresel parametreyi (örneğin, nötrofil, lenfosit veya trombosit) değerlendirmek yerine, bu hücrelerin birbirleriyle oranlanması sistemik inflamasyonu ve immün yanıtı daha bütüncül bir şekilde yansıttığı düşünülmektedir. Bu yaklaşım, bireysel değişkenliklerin etkisini azaltarak daha güvenilir ve kapsamlı bir biyolojik değerlendirme sağlamaktadır.

Nötrofil-lenfosit oranının çeşitli hastalıklarda inflamasyonun derecesini değerlendirmede etkili bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir

(123,124). Özellikle yüksek NLR seviyelerinin, artan inflamatuvar aktivite ve olumsuz klinik sonuçlarla bağlantılı olduğu rapor edilmiştir (125). Bu durum, NLR'nin hastalık şiddetini öngörmede ve inflamatuvar süreçlerin izlenmesinde değerli bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda, bakteriyel menenjit hastalarının NLR değerleri, viral menenjit hastalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, bakteriyel enfeksiyonlarda nötrofil aracılı inflamatuvar yanıtın belirgin şekilde arttığını ve NLR'nin bakteriyel ve viral menenjitin ayırımında tanısal bir parametre olarak değerlendirilebileceğini desteklemektedir.

Lenfosit-monosit oranı, monositlerin inflamatuvar aktivasyonu ile lenfositlerin immün yanıtı arasındaki ilişkiyi temsil eder. 2022 yılında, küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada, düşük LMR değerlerinin genel sağkalım süresinin kısalmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (126). Düşük LMR düzeyinin, inflamasyon şiddeti ile korele olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda bakteriyel etkene sahip hastaların LMR değeri viral etkene sahip hastaların LMR değerinden daha düşük olup literatürle uyumlu sonuçlanmıştır.

Trombosit-lenfosit oranı , tam kan sayımından hesaplanan ve inflamasyonun non-spesifik bir belirteci olarak kabul edilen hematolojik bir parametredir. Gujar ve arkadaşlarının raporunda, COVID-19 seyrinde mevcut inflamasyona bağlı hastaların durumunu tahmin etmede PLR'nin önemli bir tanısal değere sahip olduğu belirtilmiştir (127). Benzer şekilde Acar ve arkadaşları(128), COVID-19 hastalarında PLR değerlerinin sağ kalanlar ile sağ kalmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gösterdiğini saptamıştır. Çalışmamızda da bakteriyel menenjit hastalarının PLR değerleri, viral menenjit hastalarına kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, PLR'nin bakteriyel enfeksiyonlardaki inflamatuvar yükü yansıtmaya potansiyelini ve bakteriyel ile viral menenjit ayırımında yardımcı bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini desteklemektedir.

Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi, trombosit ve nötrofillerin inflamatuvar aktivitesi ile lenfositlerin immün yanıt kapasitesini birlikte değerlendirerek, organizmadaki genel inflamasyon yükünü yansıtır. İlk olarak Hu ve arkadaşları tarafından 2014 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, hepatoselüler karsinomun prognozunu belirlemedeki rolü incelenmiş ve kötü prognoza sahip hastalarda SII

düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (129). SII'nın hesaplanması, tam kan sayımı parametrelerine dayandığı için klinik uygulamada pratik ve maliyet-etkin bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Mevcut literatürde, ülseratif kolit hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, SII seviyelerinin hastalığın aktivitesi ve yayılım alanı ile anlamlı bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir. Aktif inflamasyon dönemlerinde SII değerlerinin remisyonadaki hastalara kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (130). Ayrıca, diyaliz hastalarında gerçekleştirilen bir araştırmada, yüksek SII seviyelerinin mortalite riskinin öngörülmesinde önemli bir prognostik faktör olduğu ortaya konmuştur (131). Mevcut literatür taramasına göre, bakteriyel ve viral menenjitin ayırıcı tanısında ve hastalık prognozunun değerlendirilmesinde SII'nın tanısal ve prognostik değerini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, bakteriyel ve viral menenjit ayırımında Sistemik İmmün-Inflamasyon İndeksi düzeylerinin tanısal gücü değerlendirilmiş ve ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alanın 0,813 olduğu belirlenmiştir. Bu değer, SII'nın hastalık ayırımında yüksek tanısal doğruluğa sahip bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Belirlenen 1 273 024 eşik değeri baz alındığında, SII'nın bakteriyel menenjiti viral menenjitten ayırt etmedeki duyarlılığı %80, özgüllüğü ise %67,2 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular, SII'nın özellikle yüksek duyarlılığı ile klinik karar süreçlerinde değerli bir tanısal araç olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

SII'nın prognoz açısından değerlendirilmesi amacıyla hem viral hem de bakteriyel menenjit hastalarında tedavinin 5-10. günleri arasında yapılan ölçümler, başvuru anındaki değerlerle karşılaştırılmış ve SII seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Bu bulgu, SII'nın yalnızca tanısal bir belirteç olarak değil, aynı zamanda hastalığın seyri ve tedaviye yanıtın izlenmesinde de prognostik bir gösterge olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi, inflamatuvar süreçleri değerlendirmek amacıyla nötrofil ve monositlerin inflamatuvar aktivitesini, lenfositlerin immün yanıt kapasitesiyle dengeleyerek sistemik inflamasyonun genel seviyesini yansıtan bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. İlk olarak 2016 yılında Qi ve çalışma arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, pankreas kanseri nedeniyle kemoterapi uygulanan hastalarda sağkalım süresinin öngörülmesinde prognostik bir gösterge

olarak kullanılmıştır (132). Söz konusu çalışmada, yüksek SIRS değerlerinin daha düşük sağkalım oranları ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda, Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi'nin bakteriyel ve viral menenjit ayrımında güçlü bir tanısal belirteç olduğu tespit edilmiştir. Bakteriyel menenjit tanısı alan hastalarda SIRS değerleri, viral menenjit grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ROC analizi sonuçlarına göre, SIRS'nın bakteriyel ve viral menenjiti ayırt etmede yüksek tanısal güce sahip olduğu belirlenmiş olup, AUC değeri 0,881 olarak hesaplanmıştır. Belirlenen 4133 eşik değeri baz alındığında, SIRS'nın duyarlılığı %85, özgüllüğü ise %73,8 olarak saptanmıştır. Bu bulgular, SIRS'nın yalnızca inflamasyonun şiddetini yansıtan bir biyobelirteç olmanın ötesinde, enfeksiyon etkeninin belirlenmesinde de klinik olarak değerli bir parametre olabileceğini göstermektedir.

CRP ve albümin seviyelerinin birlikte değerlendirilmesine dayanan CAR indeksi, son yıllarda inflamatuvar süreçlerin değerlendirilmesinde önemli bir parametre olarak öne çıkmış ve hastalık patogenezi ile inflamasyonun şiddetini belirleme amacıyla çeşitli klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır (133,134).

Çalışmamızda, CAR bakteriyel ve viral menenjit ayrımında güçlü bir tanısal belirteç olduğu tespit edilmiştir. ROC analizi sonuçlarına göre, CAR değerinin bakteriyel ve viral menenjiti ayırt etme gücü yüksek olup, AUC değeri 0,878 olarak hesaplanmıştır. Belirlenen 4,8 eşik değeri baz alındığında, CAR değerinin bakteriyel menenjiti saptamada %88 duyarlılık ve %72,2 özgüllüğe sahip olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, CAR'ın inflamatuvar yanıtın derecesini yansıtan güçlü bir biyobelirteç olduğunu ve özellikle bakteriyel menenjitte anlamlı düzeyde yükseldiğini göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, bakteriyel ve viral menenjitin ayırıcı tanısında kullanılan inflamatuvar belirteçlerin, özellikle SII, SIRS ve CAR'ın, anlamlı bir tanısal değere sahip olduğu gösterilmiştir. Elde edilen bulgular, SII ve SIRS'nın bakteriyel menenjit vakalarının erken tespitinde etkili olabileceğini ve bu biyobelirteçlerin hastaların klinik yönetimine katkı sağlayabileceğini ortaya koymuştur.

Gruplar arasındaki inflamasyon şiddetinin değerlendirilmesinde, lökosit, nötrofil, trombosit sayısı ve CRP gibi klasik inflamatuvar belirteçlerin yanı sıra yeni biyobelirteçlerin de anlamlı farklılıklar oluşturduğu saptanmıştır. Özellikle, hastaların başvuru sırasındaki SII değerlerinin, tedavi sürecindeki SII seviyelerine kıyasla belirgin şekilde yüksek olması, bu belirtecin hem tanı hem de prognoz açısından yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir.

Elde edilen veriler doğrultusunda, SII, SIRI ve CAR gibi yeni biyobelirteçlerin, menenjitin bakteriyel kökenli olup olmadığını erken dönemde belirlemek amacıyla rutin klinik pratiğe entegrasyonu önerilmektedir. Bununla birlikte, bu biyobelirteçlerin ve olası kombinasyonlarının bakteriyel menenjit virale menenjitten ayırt etmedeki etkinliğini değerlendiren daha geniş ölçekli, prospektif çalışmaların yapılması gerekliliği vurgulanmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamız bakteriyel ve viral menenjit ayrımında hem klasik hem de yeni biyobelirteçlerin tanısal değerini bir kez daha ortaya koymaktadır. Özellikle, SII, SIRI ve CAR gibi yeni biyobelirteçlerin klasik inflamasyon belirteçlerine ek olarak sağladığı katkı, literatüre önemli bir katkı sunmaktadır. Bu biyobelirteçlerin klinik pratiğe entegrasyonu, bakteriyel menenjit vakalarının erken tespiti ve uygun yönetim stratejilerinin geliştirilmesi açısından umut vaat etmektedir. Ayrıca, hem klasik hem de yeni biyobelirteçlerin kombinasyonlarının inflamasyon şiddetinin değerlendirilmesinde daha güçlü sonuçlar sağladığı gösterilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Kanra G, Ceyhan M, Kara A, Üniversitesi Tıp Fakültesi H, Profesörü P, Uzmanı SUMMARY P. Menenjit I: etiopatogenez. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi [Internet]. 2003 Jan 15 [cited 2025 Jan 12];46(1):57–66. Available from: <https://cshd.org.tr/article/view/611>
2. Kocagözoğlu SG, Özkaya Parlakay A, Eriş KH, Hastanesi D, Sağlığı Ç, Bölümü H, et al. Çocuklarda Akut Bakteriyel Menenjitlere Güncel Yaklaşım Current Approach to Acute Bacterial Meningitis in Children Derleme Review ÖZ.
3. Kliegman RM, St. Geme JW. Nelson Textbook Of Pediatrics, 21th Edition. Elsevier;
4. Batmaz SB. Simple markers for systemic inflammation in pediatric atopic dermatitis patients. Indian J Dermatol [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Dec 19];63(4):305–10. Available from: https://journals.lww.com/ijd/fulltext/2018/63040/simple_markers_for_systemic_inflammation_in.6.aspx
5. Song Y, Guo W, Li Z, Guo D, Li Z, Li Y. Systemic immune-inflammation index is associated with hepatic steatosis: Evidence from NHANES 2015-2018. Front Immunol [Internet]. 2022 Nov 18 [cited 2024 Dec 19];13:1058779. Available from: <https://www.>
6. Karakaya D, Güngör T, Cakıcı EK, Yazılıtaş F, Celikkaya E, Bulbul M. Determining the effectiveness of the immature granulocyte percentage and systemic immune-inflammation index in predicting acute pyelonephritis. Postgrad Med [Internet]. 2023 Feb 17 [cited 2025 Mar 12];135(2):155–60. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00325481.2022.2152970>
7. Güngör A, Göktuğ A, Yaradılmış RM, Güneylüoğlu MM, Öztürk B, Bodur İ, et al. Utility of the systemic immune-inflammation index to predict serious bacterial infections in infants with fever without a source. Postgrad Med [Internet]. 2022 Oct 3 [cited 2025 Mar 12];134(7):698–702. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00325481.2022.2091373>

8. Tekeli A, Çalışkan MB, Berkтуğ Bahadır G, Karadağ Ö. Evaluation of systemic immune-inflammation index efficacy in predicting complicated appendicitis in pediatric emergency department.
9. Tuomanen EI, Kaplan SL, Olarte L. Pneumococcal pneumonia in children - UpToDate [Internet]. 2024 [cited 2024 Dec 7]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pneumococcal-pneumonia-in-children>
10. Title) SW (No, 2010 undefined. Clinical neuroanatomy. cir.nii.ac.jp [Internet]. [cited 2024 Dec 19]; Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1130282271449293696>
11. Epstein FH, Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial Meningitis: Pathogenesis, Pathophysiology, and Progress. New England Journal of Medicine [Internet]. 1992 Sep 17 [cited 2024 Dec 7];327(12):864–72. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199209173271208>
12. Pardridge WM, Oldendorf WH, Cancilla P, Frank HJL. Blood-brain barrier: Interface between internal medicine and the brain. Ann Intern Med. 1986;105(1):82–95.
13. Kaplan SL. Bacterial meningitis in children older than one month: Clinical features and diagnosis - UpToDate [Internet]. 2023 [cited 2024 Dec 7]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-children-older-than-one-month-clinical-features-and-diagnosis>
14. Gültürk S, Imir G, Tuncer E. The Blood-Brain Barrier. Journal of Clinical Practice and Research [Internet]. 2007 [cited 2024 Dec 7];29(2):147–54. Available from: <https://jcpress.com/article/414>
15. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Tanır Basaranoglu S, Gurler N, Sali E, Keser Emiroglu M, et al. Multicenter Hospital-Based Prospective Surveillance Study of Bacterial Agents Causing Meningitis and Seroprevalence of Different Serogroups of Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae Type b, and Streptococcus pneumoniae during 2015 to 2018 in Turkey. mSphere [Internet]. 2020 Apr 29 [cited 2024 Dec 7];5(2). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/msphere.00060-20>
16. Hviid A, Melbye M. The epidemiology of viral meningitis hospitalization in childhood. Epidemiology [Internet]. 2007 Nov [cited 2024 Dec 7];18(6):695–

701. Available from:
https://journals.lww.com/epidem/fulltext/2007/11000/the_epidemiology_of_viral_meningitis.8.aspx
17. Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C, Daikos GL, Lagona E, Douridas P, et al. Aseptic Meningitis in Children: Analysis of 506 Cases. PLoS One [Internet]. 2007 Aug 1 [cited 2024 Dec 7];2(8):e674. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0000674>
 18. Outbreaks of aseptic meningitis associated with echoviruses 9 and 30 and preliminary surveillance reports on enterovirus activity--United States, 2003 - PubMed [Internet]. [cited 2024 Dec 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12917581/>
 19. Hasbun R, Wootton SH, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, Chung J, Duff S, et al. Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in Infants and Children in the United States, 2011–2014. Pediatric Infectious Disease Journal [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Dec 7];38(1):37–41. Available from: https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2019/01000/epidemiology_of_meningitis_and_encephalitis_in.9.aspx
 20. Muzumdar D, Vedantam R, Chandrashekhar D. Tuberculosis of the central nervous system in children. Child's Nervous System [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 Dec 7];34(10):1925–35. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00381-018-3884-9>
 21. Guarnera A, Moltoni G, Dellepiane F, Lucignani G, Rossi-Espagnet MC, Campi F, et al. Bacterial Meningoencephalitis in Newborns. Biomedicines [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2024 Dec 7];12(11):2490. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/12/11/2490/htm>
 22. Oordt-Speets AM, Bolijn R, Van Hoorn RC, Bhavsar A, Kyaw MH. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Dec 7];13(6):e0198772. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0198772>
 23. CG. P. Central nervous system infections. The textbook of pediatrics [Internet]. 2000 [cited 2024 Dec 8];16:757–60. Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1572824500243945856>

24. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Hance LF, Reithinger R, et al. Systematic Evaluation of Serotypes Causing Invasive Pneumococcal Disease among Children Under Five: The Pneumococcal Global Serotype Project. PLoS Med [Internet]. 2010 Oct [cited 2024 Dec 8];7(10):e1000348. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000348>
25. Corcoran M, Mereckiene J, Cotter S, Murchan S, Cunney R, Humphreys H. Invasive Streptococcus pneumoniae Infections and Vaccine Failures in Children in Ireland from the Postvaccine Era from 2007 to 2018. Pediatric Infectious Disease Journal [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Dec 8];39(4):339–44. Available from: https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2020/04000/invasive_streptococcus_pneumoniae_infections_and.17.aspx
26. Lonks JR, Medeiros AA. The growing threat of antibiotic-resistant streptococcus pneumoniae. Medical Clinics of North America. 1995 Jan 1;79(3):523–35.
27. Kaplan SL, Mason EO. Management of Infections Due to Antibiotic-Resistant Streptococcus pneumoniae. Clin Microbiol Rev [Internet]. 1998 [cited 2024 Dec 8];11(4):628–44. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/cmr.11.4.628>
28. Solmaz MA. Menenjitte sebep olan bakteriyel ajanlar ve neisseria meningitidis, haemophilus influenzae type b ve streptococcus pneumoniae'nin farklı serogruplarının prevalansı. 2017 Jan 18 [cited 2024 Dec 8]; Available from: <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/706791>
29. Gilsdorf JR, Marrs CF, Foxman B. Haemophilus influenzae: Genetic Variability and Natural Selection To Identify Virulence Factors. Infect Immun [Internet]. 2004 May [cited 2024 Dec 8];72(5):2457–61. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/iai.72.5.2457-2461.2004>
30. Butler DF, Myers AL. Changing Epidemiology of Haemophilus influenzae in Children. Infect Dis Clin North Am [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Dec

- 8];32(1):119–28. Available from: <http://www.id.theclinics.com/article/S0891552017301009/fulltext>
31. Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2010 Sep 8 [cited 2024 Dec 8];(9). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004405.pub3/full>
 32. Boisson C, Arnaud S, Vialet R, Martin C. Severe community-acquired meningitis. *Crit Care* [Internet]. 1999 Aug 6 [cited 2024 Dec 8];3(4):1–11. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/cc356>
 33. Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2006 Jan [cited 2024 Dec 8];19(1):142–64. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/cmr.19.1.142-164.2006>
 34. Stephens DS. Conquering the Meningococcus. *FEMS Microbiol Rev* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2024 Dec 8];31(1):3–14. Available from: <https://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6976.2006.00051.x>
 35. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2024 Dec 8];39(9):1267–84. Available from: <https://dx.doi.org/10.1086/425368>
 36. Prevention and Control of Meningococcal Disease on JSTOR [Internet]. [cited 2024 Dec 8]. Available from: <https://www.jstor.org/stable/24832547>
 37. Castellazzi ML, Marchisio P, Bosis S. *Listeria monocytogenes* meningitis in immunocompetent and healthy children: A case report and a review of the literature. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2018 Dec 29 [cited 2024 Dec 8];44(1):1–5. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13052-018-0595-5>
 38. Heath PT, Balfour GF, Tighe H, Verlander NQ, Lamagni TL, Efstratiou A. Group B streptococcal disease in infants: a case control study. *Arch Dis Child* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2024 Dec 8];94(9):674–80. Available from: <https://adc.bmj.com/content/94/9/674>
 39. Murdoch DR, Barth Reller L. Antimicrobial Susceptibilities of Group B Streptococci Isolated from Patients with Invasive Disease: 10-Year Perspective.

- Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2001 [cited 2024 Dec 8];45(12):3623–4. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.45.12.3623-3624.2001>
40. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi; 1999. 901–912 p.
41. Rotbart HA. Viral meningitis. Semin Neurol. 2000;20(3):277–92.
42. Red Book Enfeksiyon Hastalıkları Komitesi Raporu 2021 2024 32. Baskı Ankara Nobel Tıp Kitabevi.
43. Tunkel RA, Scheld WM. Acute Meningitis. Ed: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005; 23(3):1189-1228.
44. Corey L. Herpes Simplex Virus. Ed: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005; 1943-1962.
45. Hanley DF, Johnson RT, Whitley RJ. Yes, Brain Biopsy Should Be a Prerequisite for Herpes Simplex Encephalitis Treatment. Arch Neurol [Internet]. 1987 Dec 1 [cited 2024 Dec 9];44(12):1289–90. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/587057>
46. Nahmias AJ, Whitley RJ, Visintine AN, Takei Y, Alford CA. Herpes Simplex Virus Encephalitis: Laboratory Evaluations and Their Diagnostic Significance. J Infect Dis [Internet]. 1982 Jun 1 [cited 2024 Dec 9];145(6):829–36. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/145.6.829>
47. Whitley RJ, Kimberlin DW. Herpes simplex: Encephalitis children and adolescents. Semin Pediatr Infect Dis. 2005 Jan 1;16(1):17–23.
48. Kimberlin DW. Acyclovir Dosing in the Neonatal Period and Beyond. J Pediatric Infect Dis Soc [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2024 Dec 9];2(2):179–82. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jpids/pis138>
49. Agut H, Bonnafe P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2015 [cited 2024 Dec 9];28(2):313–35. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/cmr.00122-14>

50. Pruksananonda P, Hall CB, Insel RA, McIntyre K, Pellett PE, Long CE, et al. Primary Human Herpesvirus 6 Infection in Young Children. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1992 May 28 [cited 2024 Dec 9];326(22):1445–50. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199205283262201>
51. Birnbaum T, Padovan CS, Sporer B, Rupprecht TA, Ausserer H, Jaeger G, et al. Severe meningoencephalitis caused by human herpesvirus 6 type B in an immunocompetent woman treated with ganciclovir. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2005 Mar 15 [cited 2024 Dec 9];40(6):887–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1086/427943>
52. Sampathkumar P, Drage LA, Martin DP. Herpes Zoster (Shingles) and Postherpetic Neuralgia. *Mayo Clin Proc*. 2009 Mar 1;84(3):274–80.
53. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the Management of Herpes Zoster. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2024 Dec 9];44(Supplement_1):S1–26. Available from: <https://dx.doi.org/10.1086/510206>
54. Ritter BS. Mumps meningoencephalitis in children. *J Pediatr*. 1958;52(4):424–33.
55. Nakao T, Miura R. Mumps Meningoencephalitis in Children. *Pediatrics International* [Internet]. 1970 Jun 1 [cited 2024 Dec 10];12(1):9–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1442-200X.1970.tb02801.x>
56. Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. *The Lancet* [Internet]. 2008 Mar 15 [cited 2024 Dec 10];371(9616):932–44. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673608604195/fulltext>
57. McDonald E, Martin SW, Landry K, Gould C V., Lehman J, Fischer M, et al. West Nile virus and other domestic nationally notifiable arboviral diseases — United States, 2018. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Dec 10];19(10):2949–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.15589>
58. Sawanyawisuth K, Chotmongkol V. Eosinophilic meningitis. *Handb Clin Neurol*. 2013 Jan 1;114:207–15.

59. Daniel B, Grace G, Natrajan M. Tuberculous meningitis in children: Clinical management & outcome. *Indian Journal of Medical Research* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 Dec 10];150(2):117–30. Available from: https://journals.lww.com/ijmr/fulltext/2019/50020/tuberculous_meningitis_in_children__clinical.4.aspx
60. Bacterial meningitis in children older than one month: Treatment and prognosis - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Dec 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-children-older-than-one-month-treatment-and-prognosis>
61. Cassady, K.A. and R.J. Whitley, *Viral infections of the central nervous system. Clinical Virology*: Wiley, 2016.
62. Kim KS. Pathogenesis of bacterial meningitis: from bacteraemia to neuronal injury. *Nature Reviews Neuroscience* 2003 4:5 [Internet]. 2003 [cited 2024 Dec 10];4(5):376–85. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrn1103>
63. Johansson Kostenniemi U, Norman D, Borgström M, Silfverdal SA. The clinical presentation of acute bacterial meningitis varies with age, sex and duration of illness. *Acta Paediatr* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2024 Dec 10];104(11):1117–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.13149>
64. Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, Simel DL, Klassen T. Clinical Features Suggestive of Meningitis in Children: A Systematic Review of Prospective Data. *Pediatrics* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2024 Dec 10];126(5):952–60. Available from: [/pediatrics/article/126/5/952/65336/Clinical-Features-Suggestive-of-Meningitis-in](https://pediatrics/article/126/5/952/65336/Clinical-Features-Suggestive-of-Meningitis-in)
65. Singhi, P., D.E. Griffin, and C.R. Newton, *Central nervous system infections in childhood*. 2014: Mac Keith Press London.
66. Vasilopoulou VA, Karanika M, Theodoridou K, Katsioulis AT, Theodoridou MN, Hadjichristodoulou CS. Prognostic factors related to sequelae in childhood bacterial meningitis: Data from a Greek meningitis registry. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2011 Aug 10 [cited 2024 Dec 11];11(1):1–12. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/1471-2334-11-214>

67. Migeon CJ, Kenny FM, Hung W, Voorhess ML. Study Of Adrenal Function In Children With Menengitis. *Pediatrics* [Internet]. 1967 Aug 1 [cited 2024 Dec 11];40(2):163–83. Available from: <https://dx.doi.org/10.1542/peds.40.2.163>
68. Long, S. S., Prober, C. G., & Fischer, M. (Eds.). (2023). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (6th ed.). Elsevier.
69. Best J, Hughes S. Evidence behind the WHO Guidelines: Hospital Care for Children—What are the Useful Clinical Features of Bacterial Meningitis Found in Infants and Children? *J Trop Pediatr* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2024 Dec 17];54(2):83–6. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmn013>
70. Weber MW, Herman J, Jaffar S, Usen S, Oparaugo A, Omosigho C, et al. Clinical predictors of bacterial meningitis in infants and young children in The Gambia. *Tropical Medicine & International Health* [Internet]. 2002 Sep 1 [cited 2024 Dec 17];7(9):722–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-3156.2002.00926.x>
71. Brouwer MC, Tunkel AR, Van De Beek D. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2010 [cited 2024 Dec 17];23(3):467–92. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/cmr.00070-09>
72. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2024 Dec 17];22:S37–62. Available from: <http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198743X16000203/fulltext>
73. Kneen R, Michael BD, Menson E, Mehta B, Easton A, Hemingway C, et al. Management of suspected viral encephalitis in children – Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines. *Journal of Infection*. 2012 May 1;64(5):449–77.
74. Fastle, R.K. and J. Bothner, Lumbar puncture: Indications, contraindications, technique, and complications in children. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, 2017.

75. R. F. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. Textbook of pediatric infectious diseases [Internet]. 1981 [cited 2024 Dec 17];293–308. Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1573950399688396672>
76. Byington CL, Reynolds CC, Korgenski K, Sheng X, Valentine KJ, Nelson RE, et al. Costs and Infant Outcomes After Implementation of a Care Process Model for Febrile Infants. Pediatrics [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2024 Dec 17];130(1):e16–24. Available from: [/pediatrics/article/130/1/e16/29898/Costs-and-Infant-Outcomes-After-Implementation-of](#)
77. Dunbar SA, Eason RA, Musher DM, Clarridge JE. Microscopic Examination and Broth Culture of Cerebrospinal Fluid in Diagnosis of Meningitis. J Clin Microbiol [Internet]. 1998 [cited 2024 Dec 17];36(6):1617–20. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jcm.36.6.1617-1620.1998>
78. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, Van De Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. The Lancet [Internet]. 2012 Nov 10 [cited 2024 Dec 17];380(9854):1684–92. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673612611854/fulltext>
79. Yamamoto Y. PCR in Diagnosis of Infection: Detection of Bacteria in Cerebrospinal Fluids. Clinical and Vaccine Immunology [Internet]. 2002 [cited 2024 Dec 17];9(3):508–14. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CDLI.9.3.508-514.2002>
80. Liesman RM, Strasburg AP, Heitman AK, Theel ES, Patel R, Binnicker MJ. Evaluation of a commercial multiplex molecular panel for diagnosis of infectious meningitis and encephalitis. J Clin Microbiol [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Dec 17];56(4). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jcm.01927-17>
81. Examining the Link Between Viral Genotype and Disease Phenotype Using Clinical Cases of HSV-1 and a Human Neuronal Model - ProQuest [Internet]. [cited 2024 Dec 17]. Available from: <https://www.proquest.com/openview/d815c3a33b8acd3a1685704a34069adf/1?pq-origsite=gscholar&cbl=18750&diss=y>
82. Cecilia Di Pentima, M., Viral meningitis in children: Epidemiology, pathogenesis, and etiology.

83. Mann K, Jackson MA. Meningitis. *Pediatr Rev* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2024 Dec 17];29(12):417–30. Available from: </pediatricsinreview/article/29/12/417/33979/Meningitis>
84. Fleisher, G.R. and S. Ludwig, Textbook of pediatric emergency medicine. 2010: Lippincott Williams & Wilkins.
85. Rennick G, Shann F, De Campo J. Cerebral herniation during bacterial meningitis in children. *Br Med J* [Internet]. 1993 Apr 10 [cited 2024 Dec 17];306(6883):953–5. Available from: <https://www.bmj.com/content/306/6883/953>
86. Durbin WJ. Pneumococcal Infections. *Pediatr Rev* [Internet]. 2004 Dec 1 [cited 2024 Dec 17];25(12):418–24. Available from: </pediatricsinreview/article/25/12/418/75731/Pneumococcal-Infections>
87. Sahoo H, Garg RK, Rizvi I, Malhotra HS, Kumar N, Jain A, et al. Extra-central nervous system tuberculosis in HIV-uninfected patients of tuberculous meningitis: A prospective evaluation. *J Infect Public Health*. 2020 Aug 1;13(8):1101–6.
88. Maconochie IK, Bhaumik S. Fluid therapy for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014 May 5 [cited 2024 Dec 17];2014(5). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004786.pub4/full>
89. Obaro S, Hassan-Hanga F, Medugu N, Olaosebikan R, Olanipekun G, Jibir B, et al. 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* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Dec 19];23(1):1–11. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12879-023-08645-7>
90. Türel Ö, Yıldırım C, Yılmaz Y, Külekçi S, Akdaş F, Bakır M. Introduction Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Childhood Bacterial Meningitis: A Multicenter Study BALKAN MEDICAL JOURNAL. *Balkan Med J* [Internet]. 2013 [cited 2024 Dec 19];30:80–4. Available from: www.balkanmedicaljournal.org

91. Roine I, Peltola H, Fernández J, Zavala I, Mata AG, Ayala SG, et al. Influence of admission findings on death and neurological outcome from childhood bacterial meningitis. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2008 Apr 15 [cited 2024 Dec 19];46(8):1248–52. Available from: <https://dx.doi.org/10.1086/533448>
92. Arditi M, Mason EO, Bradley JS, Tan TQ, Barson WJ, Schuze GE, et al. Three-Year Multicenter Surveillance of Pneumococcal Meningitis in Children: Clinical Characteristics, and Outcome Related to Penicillin Susceptibility and Dexamethasone Use. *Pediatrics* [Internet]. 1998 Nov 1 [cited 2024 Dec 19];102(5):1087–97. Available from: [/pediatrics/article/102/5/1087/61992/Three-Year-Multicenter-Surveillance-of](https://pediatrics/article/102/5/1087/61992/Three-Year-Multicenter-Surveillance-of)
93. Lebel MH, McCracken GH. Delayed Cerebrospinal Fluid Sterilization and Adverse Outcome of Bacterial Meningitis in Infants and Children. *Pediatrics* [Internet]. 1989 Feb 1 [cited 2024 Dec 19];83(2):161–7. Available from: [/pediatrics/article/83/2/161/55235/Delayed-Cerebrospinal-Fluid-Sterilization-and](https://pediatrics/article/83/2/161/55235/Delayed-Cerebrospinal-Fluid-Sterilization-and)
94. Pelkonen T, Roine I, Monteiro L, Correia M, Pitkäranta A, Bernardino L, et al. Risk factors for death and severe neurological sequelae in childhood bacterial meningitis in Sub-Saharan Africa. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2009 Apr 15 [cited 2024 Dec 19];48(8):1107–10. Available from: <https://dx.doi.org/10.1086/597463>
95. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper –February 2019 – Vaccins antipneumococciques conjugués chez les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans: note de synthèse de l’OMS – février 2019 [Internet]. [cited 2024 Dec 19]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/310970>
96. Nuorti J, Whitney C. Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children --- Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine [Internet]. [cited 2025 Mar 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5911a1.htm>
97. Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J, Edelstein M, et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in

- England. New England Journal of Medicine [Internet]. 2020 Jan 23 [cited 2024 Dec 19];382(4):309–17. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901229>
98. National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America; American Society for Blood and. cir.nii.ac.jp [Internet]. [cited 2025 Mar 27]; Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1574231874928123264>
 99. Gardner P. Prevention of Meningococcal Disease. N Engl J Med [Internet]. 2006 Oct 5 [cited 2024 Dec 19];355(14):1466–73. Available from: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMcp063561>
 100. Rheumatology P, Üniversitesi SB, Eğitim Ü, Hastanesi A, Kliniği R, Kliniği K, et al. ORIGINAL RESEARCH Multisystemic inflammatory syndrome in children; evaluation of the relationship between inflammatory markers and prognosis. 2023 [cited 2025 Mar 16]; Available from: www.umraniyepediatrici.com
 101. Pires FR, Franco ACBF, Gilio AE, Troster EJ. Comparison of enterovirus detection in cerebrospinal fluid with Bacterial Meningitis Score in children. *einstein* (São Paulo) [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 Mar 8];15(2):167–72. Available from: <https://www.scielo.br/j/eins/a/PXyVkwRJyLrzxX48pkyK9hs/?lang=en&format=html>
 102. Ai J, Xie Z, Liu G, Chen Z, Yang Y, Li Y, et al. Etiology and prognosis of acute viral encephalitis and meningitis in Chinese children: A multicentre prospective study. BMC Infect Dis [Internet]. 2017 Jul 14 [cited 2025 Mar 8];17(1):1–7. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12879-017-2572-9>
 103. Tavasoli A, Khas LA, Edraki A. Frequency of Meningitis in Children Presenting with Febrile Seizures at Ali-Asghar Children's Hospital. Iran J Child Neurol [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2025 Mar 8];8(4):51. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4308616/>
 104. Sadeghi F, Talebi-Nesami M, Barari-Savadkouhi R, Bijani A, Ferdosi-Shahandashti E, Yahyapour Y. Human enteroviruses in cerebrospinal fluid of children with suspected aseptic meningitis: A study in northern Iran. Caspian J

- Intern Med [Internet]. 2017 [cited 2025 Mar 8];8(2):112. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5494046/>
105. Antoniuk SA, França MZ, Tahan TT, Oliveira Rossoni AM, Dal-Ri Moreira S, Rodrigues Cruz C, et al. [Study of 312 children with meningitis treated at a University Hospital in the South of Brazil]. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2025 Mar 12];69(1 Pt 1):127–32. Available from: <https://europepmc.org/article/med/19240011>
 106. Çiçek C, Pullukçu H, Kalfaoğlu H, Kahraman H, Ulaş Saz E, Üniversitesi Tıp Fakültesi E, et al. Akut Menenjit Kliniği ile Başvuran Hastaların BOS Örneklerinde Viral Etkenlerin Erken Tanısı Early Diagnosis of Viral Pathogens in Cerebrospinal Fluid from Patients with Acute Meningitis. *Flora*. 2015;20(4):174–81.
 107. Sutinen J, Sombrero L, Paladin FJE, Julkunen I, Leinikki P, Hernandez E, et al. Etiology of central nervous system infections in the Philippines and the role of serum C-reactive protein in excluding acute bacterial meningitis. *International Journal of Infectious Diseases*. 1999 Jan 1;3(2):88–93.
 108. Chandran A, Herbert H, Misurski D, Santosham M. Long-term sequelae of childhood bacterial meningitis: An underappreciated problem. *Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 2011 [cited 2025 Mar 8];30(1):3–6. Available from: https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2011/01000/long_term_sequelae_of_childhood_bacterial.4.aspx
 109. Chen P, Lin X, Liu G, Wang S, Song L, Tao Z, et al. Analysis of enterovirus types in patients with symptoms of aseptic meningitis in 2014 in Shandong, China. *Virology*. 2018 Mar 1;516:196–201.
 110. Ansari A, Li S, Abzug MJ, Weinberg A. Human Herpesviruses 6 and 7 and Central Nervous System Infection in Children1. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2004 [cited 2025 Mar 8];10(8):1450. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3320425/>
 111. Tewabe T, Fenta A, Tegen A, Mezgebu M, Fentie T, Zeleke T. Clinical Outcomes and Risk Factors of Meningitis among Children in Referral Hospital, Ethiopia, 2016: A Retrospective Chart Review. *Ethiop J Health Sci* [Internet].

- 2018 Sep 1 [cited 2025 Mar 9];28(5):563–70. Available from: <https://www.ajol.info/index.php/ejhs/article/view/186343>
112. Akkaya O, Guvenc H, Yuksekkaya S, ... AOC, 2017 undefined. Real-time PCR detection of the most common bacteria and viruses causing meningitis. europepmc.orgO Akkaya, HI Guvenc, S Yuksekkaya, A Opus, A Guzelant, M Kaya, MG Kurtoglu, N KayaClinical laboratory, 2017•europepmc.org [Internet]. [cited 2025 Mar 9]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/28397477>
 113. Dubos F, Moulin F, Gajdos V, De Suremain N, Biscardi S, Lebon P, et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr*. 2006 Jul 1;149(1):72–6.
 114. Ibrahim K, ... AAWJJ of the, 2011 undefined. Diagnostic value of serum procalcitonin levels in children with meningitis: a comparison with blood leukocyte count and C-reactive protein. academia.eduKA Ibrahim, AA Abdel-Wahab, AS IbrahimJPMA-Journal of the Pakistan Medical Association, 2011•academia.edu [Internet]. [cited 2025 Mar 10]; Available from: https://www.academia.edu/download/36336539/1-Serum_procalcitonin_in_children_with_meningitis--original_paper-2698-JPMA-April-2011.pdf
 115. Ulusoy E. Ulusoy, E., et al., Bakteriyel Menenjitin Erken Tanısında Klinik ve Laboratuvarın Yeri. *Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi*, 2020. 7(3): p. 117 121. [Internet]. [cited 2025 Mar 8]. Available from: https://jag.journalagent.com/cayb/pdfs/CAYB-35119-RESEARCH_ARTICLE-DUMAN.pdf
 116. Posadas E, Fisher J. Pediatric bacterial meningitis: an update on early identification and management. *Pediatr Emerg Med Pract* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2025 Mar 8];15(11):1–20. Available from: <https://europepmc.org/article/med/30358380>
 117. Xiong H, Pamer EG. Monocytes and infection: Modulator, messenger and effector. *Immunobiology*. 2015 Feb 1;220(2):210–4.
 118. Demirci A, Macar T, Öztürk Z, Gök ÇÇ, Erkum IT, Hatipoğlu S. Children with aseptic menengitis in a summer in our clinic. *Medical Journal of Bakirkoy*

- [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2025 Mar 8];11(1):9. Available from: <https://openurl.ebsco.com/contentitem/doi:10.5350%2FBTDMJB201511103?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:doi:10.5350%2FBTDMJB201511103>
119. Önal Z, Önal H, Şiraneci R. A New Parameter in the Diffenticy Diagnosis of Bacterial and Viral Menengitis. 17(4):220–5.
 120. Mayah W, El-Yamany S, Jiman-Fatani A, El Saadany S, Hassanien M, Hasan A, et al. Study of different diagnostic markers used to differentiate septic from aseptic meningitis. J Microsc Ultrastruct [Internet]. 2013 [cited 2025 Mar 11];1(1):35. Available from: https://journals.lww.com/jmcu/fulltext/2013/01010/study_of_different_diagnostic_markers_used_to.8.aspx
 121. El shorbagy HH, Barseem NF, Abdelghani WE, Suliman HA, Al-shokary AH, Elsadek AE, et al. The value of serum procalcitonin in acute meningitis in children. Journal of Clinical Neuroscience. 2018 Oct 1;56:28–33.
 122. Emiroglu M, Kesli R, Kilicaslan M. Diagnostic Value of Clinical and Laboratory Findings in Childhood Meningitis. J Pediatr Infect Dis [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Mar 11];15(2):79–85. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0039-3400960>
 123. Nepal Health Research Council eLibrary: C-reactive Protein Versus Neutrophil/lymphocyte Ratio in Differentiating Bacterial and Non-bacterial Pneumonia in Children [Internet]. [cited 2025 Mar 11]. Available from: <https://elibrary.nhrc.gov.np/handle/20.500.14356/1682>
 124. Atan D, Apaydın E, Özcan KM, Dere H. New diagnostic indicators in chronic otitis media with effusion: neutrophil to lymphocyte ratio and thrombocyte lymphocyte ratio. ENT Updates [Internet]. 2016 Jan 29 [cited 2025 Mar 11];6(1):12–5. Available from: <https://ojs.ukscip.com/index.php/ENTU/article/view/621>
 125. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratislava Medical Journal [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Mar 11];122(7):474. Available from:

https://openurl.ebsco.com/contentitem/doi:10.4149%2FBLL_2021_078?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:doi:10.4149%2FBLL_2021_078

126. Çavdar E, Yolcu A, İriağaç Y. Yaygın Evre Küçük Hücreli Akciğer Kanseriinde Lenfosit/Monosit Oranının Prognostik Önemi. Ahi Evran Medical Journal [Internet]. 2022 Sep 10 [cited 2024 Dec 7]; Available from: <https://doi.org/10.46332/aemj.886928>
127. Kumar Gujar R, Meena A, Singh Chouhan S, Likhar K, Kumar Gujar - R. Hematological profiles of COVID-19 patients at the Ratlam district, Madhya Pradesh State, India. Bioinformation [Internet]. 2021 Jul 31 [cited 2025 Mar 12];17(7):686. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8882073/>
128. Acar E, Demir A, Yıldırım B, Kaya MG, Gökçek K. The role of hemogram parameters and C-reactive protein in predicting mortality in COVID-19 infection. Int J Clin Pract [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Mar 12];75(7):e14256. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijcp.14256>
129. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. Clinical Cancer Research [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2025 Mar 12];20(23):6212–22. Available from: </clincancerres/article/20/23/6212/13952/Systemic-Immune-Inflammation-Index-Predicts>
130. Adanır H, Akıncıoğlu P. Sistemik immün-inflamasyon indeksinin ülseratif kolitteki önemi. Dicle Medical Journal [Internet]. 2022 Sep 2 [cited 2025 Mar 12];49(3):521–8. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/dicletip/issue/72461/1170395>
131. Kawalec A, Stojanowski J, Mazurkiewicz P, Choma A, Gaik M, Pluta M, et al. Systemic Immune Inflammation Index as a Key Predictor of Dialysis in Pediatric Chronic Kidney Disease with the Use of Random Forest Classifier. Journal of Clinical Medicine 2023, Vol 12, Page 6911 [Internet]. 2023 Nov 3 [cited 2025 Mar 12];12(21):6911. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/21/6911/htm>

132. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer* [Internet]. 2016 Jul 15 [cited 2025 Mar 12];122(14):2158–67. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.30057>
133. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LCP, Park M. C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts 90-Day Mortality of Septic Patients. *PLoS One* [Internet]. 2013 Mar 12 [cited 2025 Mar 12];8(3):e59321. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0059321>
134. Fairclough E, Cairns E, Hamilton J, Kelly C. Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *Clinical Medicine*. 2009 Feb 1;9(1):30–3.

8. EKLER

8.1. OLGU RAPOR FORMU

DEMOGRAFİK BİLGİLER	
Hasta adı-soyadı	
Hasta No	
Doğum tarihi	
Yaşı	
Cinsiyeti	
Başvuru Semptomları	
Başvuru Öncesi Antibiyotik Almış mı?	

LABORATUVAR VERİLERİ	
Lökosit Sayısı (/mm ³)	
Nötrofil Sayısı (/mm ³)	
Lenfosit Sayısı (/mm ³)	
Monosit Sayısı (/mm ³)	
Trombosit Sayısı (/mm ³)	
CRP (mg/dL)	
Sedimentasyon (mm/h)	
Prokalsitonin (ng/mL)	
Albümin (g/dl)	
Bos biyokimyası	
Bos kültürü	
Bos PCR	