



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI MENENJİT VE ENSEFALİT
TANISINDA MULTİPLEX PCR YÖNTEMİNİN ETKİNLİĞİ**

Dr. YUSUF SERHAT KARAKEÇİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2025



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI MENENJİT VE ENSEFALİT
TANISINDA MULTİPLEX PCR YÖNTEMİNİN ETKİNLİĞİ**

**Dr. YUSUF SERHAT KARAKEÇİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. KAMİL YILMAZ
DİYARBAKIR-2025**

ÖNSÖZ

İyi bir hekim olmak hayaliyle çıktığım bu uzun ve zor yolda, uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgilerini ve kıymetli zamanını benimle paylaşan, desteğini her zaman hissettiğim ve tezimin hazırlanmasında katkıları olan başta çok değerli danışman hocam Doc. Dr. Kamil YILMAZ'a,

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, disiplinli ve düzenli çalışmayı bana aşıl原因 Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Alper AKIN hocama,

Anabilim Dalında görev yapan kıymetli hocalarım Prof.Dr. Murat SÖKER, Prof.Dr. Ayfer Gözü PİRİNÇÇİOĞLU, Prof.Dr. Mustafa TAŞKESEN, Prof.Dr. İlyas YOLBAŞ, Prof.Dr. Velat ŞEN, Prof.Dr. Sabahattin ERTUĞRUL, Prof.Dr. Fesih AKTAR, Doç.Dr. Edip ÜNAL, Doç.Dr. Mehmet TÜRE, Doç.Dr. Halil KOCAMAZ, Dr.Öğr.Üyesi Veysiye Hülya ÜZEL, Dr. Öğr. Üyesi Asuman AKAR DEĞER hocalarıma teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Akademik anlamda gelişmem ve bu yolda ilerlemem için her zaman destek olan çok değerli Dr. Öğr. Üyesi Rojan İPEK, Dr.Öğr.Üyesi Ahmet KAN ve Doç.Dr. Müsemma KARABEL hocalarıma teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Klinik tecrübelerinden faydalandığım Uz.Dr. Şeyhmus METE, Uz.Dr. Barış KOLBAŞI, Uz.Dr. Seçkin İLTER abilerime ve Uz.Dr. Duygu UÇ ablama teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimi boyunca birlikte çalıştığım başta eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerimize ve emektar personellerimize teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamımın her döneminde olduğu gibi uzmanlık eğitim sürecinde de yanımda olan her zaman beni destekleyen annem, babam ve kardeşlerime, bu zorlu yolda beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan canım eşim Hilal'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Yusuf Serhat Karakeçi

ÖZET

Amaç: Menenjit meninks zarlarının iltihaplanması sonucu oluşan, yüksek morbiditeye ve ciddi komplikasyonlara neden olan bir merkezi sinir sistemi enfeksiyonudur. Enfeksiyöz ve non- enfeksiyöz olmak üzere birçok nedeni vardır. Bu çalışma hızlı tanı ve duyarlılığı yüksek olan multiplex PCR gibi moleküler testleri kullanarak, bu testlerin etkinliğini araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 1 Ocak 2020/1 Kasım 2024 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran 0-18 yaş arası, BOS multiplex PCR’da üremesi olan menenjit ve ensefalit tanısı alan 26 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları retrospektif olarak hastane sisteminden ve hastaların dosyalarındaki bilgilerden elde edildi.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması $5,42 \pm 4,25$ yıl olup, %65,4’ü 5 yaş üstüydü. Hastaların %61,5’i erkekti ve en yüksek vaka oranları yaz ve kış mevsimlerinde görüldü. En sık başvuru şikâyetleri ateş(%84,6) ve kusma(%76,9) idi. BOS multiplex PCR ile bakteriyel etkenler %46,1, viral etkenler %53,9 oranında tespit edildi; en sık Streptococcus pneumoniae (%75) ve Enterovirüsler (%57,2) izole edildi. Tedavide en çok Vankomisin + 3. Kuşak SS (%42,3) kullanıldı. Viral menenjitlerde trombosit, albümin ve kalsiyum düzeyleri yüksek, bakteriyel menenjitlerde tedavi süresi daha uzun bulundu($p<0.05$). Komplikasyon gelişen hastalarda beyin MRG’de patoloji saptandı($p<0.05$). Konvülsiyon geçiren hastaların kan kültüründe üreme görüldü($p<0.05$). Tüm laboratuvar değerleri arasında korelasyon yapıldı. Yapılan lineer regresyon analizinde ise BOS Glukoz ile BOS Protein, BOS Glukoz ile Glukoz (BOS/Serum), Glukoz (BOS/Serum) ile tedavi süresi arasında anlamlı korelasyon saptandı($p<0.05$).

Sonuç: Multiplex PCR testi, menenjit tanısında hızlı ve hassas sonuçlar sağlayarak enfeksiyon etkenini kısa sürede belirler. Geleneksel yöntemlere göre düşük miktardaki patojenleri tespit edebilir, gereksiz antibiyotik kullanımını önler ve tedaviyi hızlandırarak komplikasyon riskini azaltır.

Anahtar Kelimeler: Menenjit, Ensefalit, Çocuk, BOS multiplex PCR

ABSTRACT

Objective: Meningitis is a central nervous system infection caused by inflammation of the meningeal membranes, leading to high morbidity and serious complications. It has many causes including infectious and non-infectious. This study aims to investigate the efficacy of molecular tests such as multiplex PCR, which have high sensitivity and rapid diagnosis.

Materials and Methods: Between January 1, 2020 and November 1, 2024, 26 patients aged 0-18 years with meningitis and encephalitis diagnosed by CSF multiplex PCR who were admitted to Dicle University Medical Faculty Hospital were included in the study. Demographic characteristics, presenting complaints, laboratory and imaging results were obtained retrospectively from the hospital system and patients' files.

Results: The mean age of the patients was 5.42 ± 4.25 years and 65.4% were over 5 years old. 61.5% of the patients were male and the highest incidence rates were observed in summer and winter seasons. The most common presenting complaints were fever (84.6%) and vomiting (76.9%). Bacterial and viral agents were detected by CSF multiplex PCR in 46.1% and 53.9% of cases, respectively; *Streptococcus pneumoniae* (75%) and Enteroviruses (57.2%) were most frequently isolated. Vancomycin + 3rd generation SS (42.3%) was most commonly used in treatment. Platelet, albumin and calcium levels were higher in viral meningitis and treatment duration was longer in bacterial meningitis ($p < 0.05$). Brain MRI revealed pathology in patients with complications ($p < 0.05$). Growth was observed in blood cultures of patients with convulsions ($p < 0.05$). Correlation was made between all laboratory values. In the linear regression analysis, there was a significant correlation between CSF Glucose and CSF Protein, CSF Glucose and Glucose (CSF/Serum), Glucose (CSF/Serum) and treatment duration ($p < 0.05$).

Conclusion: Multiplex PCR test provides rapid and sensitive results in the diagnosis of meningitis and identifies the infectious agent in a short time. It can detect low amounts of pathogens compared to traditional methods, prevents unnecessary antibiotic use and reduces the risk of complications by accelerating treatment.

Keywords: Meningitis, Encephalitis, Child, CSF multiplex PCR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	İV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLO DİZİNİ.....	İX
ŞEKİL DİZİNİ.....	XI
KISALTMA DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Menenjit Tanımı.....	2
2.2 Menenjit Tarihçesi.....	2
2.3 Anatomi.....	3
2.4 Epidemiyoloji ve Etyoloji.....	4
2.5 Bakteriyel Menenjit Etkenleri.....	5
2.5.1 Streptococcus Pneumoniae.....	6
2.5.2 Neisseria meningitidis.....	6
2.5.3 Haemophilus Influenzae.....	7
2.5.4 Listeria Monocytogenes.....	7
2.5.5 Escherichia Coli.....	8
2.5.6 Streptococcus Agalactiae.....	8
2.6 Viral Menenjit Etkenleri.....	8
2.6.1 Enterovirüsler.....	8
2.6.2 Herpes Simpleks Tip1 ve Tip2.....	9
2.6.3 Varicella Zoster Virüsü.....	9
2.6.4 Cytomegalovirüs.....	9
2.6.5 Epstein-Barr Virüs.....	10
2.6.6 Human Herpesvirüsü 6.....	10
2.7 Fungal Menenjit Etkenleri.....	11
2.8 Eozinofilik Menenjit.....	11
2.9 Tüberküloz Menenjit.....	11
2.10 Aseptik Menenjit.....	11
2.11 Klinik Bulgular.....	12

2.12 Tanı.....	13
2.12.1 Kan Tetkikleri.....	13
2.12.2 BOS İncelenmesi.....	13
2.12.3 Nöroradyolojik Görüntüleme.....	15
2.13 Ayırıcı Tanı.....	15
2.14 Tedavi.....	15
2.14.1 Antibiyotik tedavisi.....	16
2.14.2 Deksametazon tedavisi.....	16
2.14.3 Destek tedavisi.....	17
2.15 Komplikasyonlar.....	17
2.16 Korunma	17
2.16.1 Profilaksi.....	17
2.16.2 Aşılar.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1 Çalışma Verilerinin Toplanması.....	20
3.2 Çalışma Verilerinin Değerlendirilmesi.....	20
3.3 İstatistik Yöntemi.....	20
3.4 Etik Kurul Onayı.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR.....	52
7.KAYNAKLAR.....	54

TABLO DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Yaşa göre bakteriyel menenjit etkenleri.....	5
Tablo 2. Demografik Özelliklerin Dağılımı.....	23
Tablo 3. Başvuru Şikayetleri ve Fizik Muayene Bulgularının Dağılımı.....	25
Tablo 4. Başvuru Anındaki Hemogram Parametrelerinin Dağılımı.....	26
Tablo 5. Başvuru Anındaki Biyokimya Parametrelerinin Dağılımı.....	27
Tablo 6. BOS Multipleks PCR’da Saptanan Mikroorganizmaların Dağılımı.....	28
Tablo 7. Yaş Gruplarına Göre Etkenlerin Dağılımı.....	29
Tablo 8. BOS Tetkik Sonuçlarının ve Tedavi Sürelerinin Dağılımı.....	29
Tablo 9. Kültür Sonuçlarının ve Nöroradyolojik Görüntüleme Bulgularının Dağılımı.....	30
Tablo 10. Etiyolojik Nedenlerin ve Klinik İzlem Özelliklerinin Dağılımı.....	31
Tablo 11. Tedavi Ajanlarının Dağılımı.....	32
Tablo 12. Komplikasyon ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişkisi.....	32
Tablo 13. Konvülsiyon ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişki.....	33
Tablo 14. LP Öncesi Antibiyotik Kullanımı Parametreler Arasındaki İlişki.....	33
Tablo 15. Ense Sertliği ve BOS Laboratuvar Sonuçları Arasındaki İlişki (T-Testi).....	34
Tablo 16. Fontanel Bombeliği ve BOS Laboratuvar Sonuçları Arasındaki İlişki (T-Testi).....	35
Tablo 17. Kültür Sonuçları ile BOS Laboratuvar Sonuçları Arasındaki İlişki (T-Testi).....	36
Tablo 18. Kültür Sonuçları ile BOS Laboratuvar Sonuçları Arasındaki İlişki (T-Testi).....	37
Tablo 19. Cinsiyet ile BOS Laboratuvar Sonuçları Arasındaki İlişki (T-Testi).....	38
Tablo 20. Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi (Pearson Korelasyonu).....	39
Tablo 21. BOS Eritrosit ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Lineer Regresyon Analizi.....	40

Tablo 22. BOS Lökosit ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Lineer Regresyon Analizi.....	40
Tablo 23. BOS Protein ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Lineer Regresyon Analizi.....	40
Tablo 24. BOS Glukoz ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Lineer Regresyon Analizi.....	41
Tablo 25. Glukoz (BOS/Serum) ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Lineer Regresyon Analizi.....	41



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Cinsiyet Dağılımı.....	24
Şekil 2. Yaş Gruplarına Göre Dağılım.....	24
Şekil 3. Mevsimlere Göre Dağılım.....	24
Şekil 4. Mevsimlerin Etkenlere Göre Dağılımı.....	34



KISALTMA DİZİNİ

ABM	: Akut Bakteriyel Menenjit
Amp.	: Ampisilin
AOM	: Akut Otitis Media
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C- reaktif protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DaBT-İPA-Hib	: Difteri, aselüler boğmaca, tetanoz, inaktif polio, H. Influenzae tip b (Hib) aşısı
DIK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DT	: Difteri Toksoidi
EBV	: Epstein-Barr Virüs
EVD	: Ekstra ventriküler drenaj
GBS	: Grup B Streptokok
HBLV	: İnsan B Lenfotropik Virüsü
HHV-6	: Human Herpes Virüs 6
Hib	: Haemophilus Influenzae tip b
HSV	: Herpes Simplex Virüs
HPeV	: Human Parechovirüs
KİBAS	: Kafa içi basınç artışı
LCMV	: Lenfositik Koryomenenjit Virüsü
LP	: Lomber Ponksiyon
MIK	: Minimum inhibitör konsantrasyonu
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Multiple Sklerozda
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PCV	: Pnömonokok konjuge aşıları
PRP	: Poliribozil ribitol fosfat
RNA	: Ribonükleik asit
SS	: Sefalosporin
TBM	: Tüberküloz menenjit

TT	: Tetanoz toksoidi
V/P	: Ventriküloperitoneal
VZV	: Varicella Zoster Virüs
WNV	: Batı Nil virüsü
yy	: Yüzyıl



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Menenjit, beyin ve omuriliği çevreleyen meninks zarlarının iltihaplanması sonucu oluşan ciddi bir hastalıktır(1). Genellikle çocukluk çağında yüksek morbiditeye ve ciddi komplikasyonlara neden olan bir merkezi sinir sistemi enfeksiyonudur. Etiyolojisinde bir çok faktör rol oynar(2). Menenjitin enfeksiyöz ve non- enfeksiyöz bir çok nedeni vardır. Çoğunlukla görülen menenjit türleri enfeksiyöz nedenlidir. Enfeksiyöz nedenler arasında viral, bakteriyel, fungal ve paraziter patojenler yer alırken non-enfeksiyöz nedenler arasında otoimmün hastalıklar, travmalar, cerrahi operasyonlar gibi bir çok neden bilinmektedir(1,2,3).

Çocuklarda menenjit bulguları yaşa göre farklılık gösterebilir. Yenidoğan ve bebeklerde ateş, huzursuzluk, sürekli ağlama, beslenme güçlüğü, emmeme, kusma, letarji (aşırı uyku hali), irritabilite, fontanelde (bıngıldakta) kabarıklık, nöbetler gibi belirtiler görülmekte iken büyük çocuklarda ise şiddetli baş ağrısı, ense sertliği (boynu öne eğmede zorluk), ateş, bulantı, kusma, bilinç bulanıklığı, sersemlik, fotofobi (ışığa hassasiyet), deri döküntüleri (özellikle meningokoksemi durumunda), nöbetler, halsizlik ve iştahsızlık görülür(4). Mortalitesi yüksek olan bu hastalığın tanısı hızlıca konulmalıdır. Tanı klinik değerlendirme, beyin omurilik sıvısının incelenmesi, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak konulur. Tanıda altın standart yöntem BOS kültüründe etkenin tespit edilmesidir. Ancak geleneksel olarak kullanılan bu yöntemlerin duyarlılığı ve spesifikliği kısıtlıdır. Bu nedenle hızlı tanıda Moleküler testler (multiplex polimeraz zincir reaksiyonları) daha sık kullanılır. Moleküler testler virüslerin, kültürde zor üreyen bakterilerin, mantarların ve parazitlerin erken tanısında ve hızlı tedaviye başlanılmasında önemli rol oynar(5).

Retrospektif olarak yürütülen bu çalışma, menenjit ve ensefalit klinik şüphesi olan hastaların, hızlı tanı ve duyarlılığı yüksek olan multiplex PCR gibi moleküler testleri kullanarak, bu testlerin etkinliğini araştırmayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Menenjit Tanımı

Menenjit, beyin ve omuriliği sararak koruyan meninks olarak adlandırılan zarların, enflamasyonu ile oluşan bir hastalıktır(1). Meninksler sırasıyla pia, araknoid ve duramater şeklinde beyni sarmaktadır. Bu zarların enflamasyonu, beyin omurilik sıvısında (BOS) hücresel ve biyokimyasal değişikliklere neden olup farklı nörolojik klinik bulgularla karşımıza çıkar. Menenjit, enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenlerle olabilir. Enfeksiyöz nedenlerden en çok viral etkenler görülür. Bakteriyel, paraziter, fungal gibi birden fazla etken de menenjite neden olabilir(1,2,3). Viral etkenler arasında çoğunlukla Enterovirüs, Herpes Simplex Virüs (HSV), Epstein-Barr Virüs (EBV), Varicella Zoster Virüs (VZV), Cytomegalovirüs (CMV), Herpes virüs ailesi, Kızamık virüsü, Kabakulak virüsü, Adenovirüs ve Rubella virüsü görülmektedir. Bakteriyel etkenler arasında da en sık Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza, Neisseria meningitidis görülür(4,5). Menenjitler klinik olarak akut, subakut ve kronik seyirli olabilir.

2.2. Menenjit Tarihçesi

Menenjit kavramı, tarih boyunca bir çok arkeolojik yazıtlarda bahsedilmiş hatta Hipokrat bile bir eserinde beyin iltihabını anlatmıştır. Literatürde ilk menenjit klinik vakası, 1768 yılında Robert Whytt tarafından bildirilmiş. Beyinde su toplanması gözlemiyle yaptığı çalışmada, tüberküloz menenjitinden bahsetmiştir(6). Daha sonra 1805 yılında Cenevrede bir salgın sırasında Gaspard Vieusseux ilk klinik tanımlamayı yapmıştır. Theodor Klebs, 1875'te menenjit nedeniyle ölen hastaların beyin omurilik sıvısını inceleyip, bakteriyel kokları gözlemlemiştir. Viyanalı bir patolog olan Anton Weichselbaum 1885-1887 yılları arasında bakterilerinin menenjit etkeni olduğunu farketmiş ve menenjit tanımlamasını yapmıştır(7). Henrich Quincke 1842-1922 yılları arasında BOS'un daha hızlı incelenmesi için geliştirdiği lomber ponksiyon tekniğini uygulamıştır(8). 19. yy'da Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis ve Haemophilus influenzae gibi bazı bakteriyel mikroorganizmalar menenjit etkeni olarak bildirilmiştir. Vladimir Mikhailovich Kernig ve Josef Brudzinski, adlarını taşıyan klinik bulguları 1882 ve 1909 yıllarında bildirdiler(9). 1906'da Simon Flexner intratekal serum tedavisini, menenjit tedavisinde ilk defa kullanmıştır ve menenjit kaynaklı ölümleri azaltmıştır. 20.yy'da sülfonamid ve penisilin gibi antibiyotikler tedavide kullanılmış. Daha sonra aşılama kullanılmış ve günümüze kadar da kullanımı devam etmiştir(6).

2.3. Anatomi

Beyin ve omurilik, meninks olarak adlandırılan üç zar tabakasıyla sarılmıştır. Beyni saran kısım, kranial meninks olarak tanımlanır. Bu üç zar tabakası yüzeyden derine doğru sırasıyla dura mater, araknoid mater ve pia mater olarak adlandırılır. Latince 'mater' kelimesi anne anlamına eş değer olup bu üç zar tabakasının ardında mater kelimesi kullanılmaktadır(10).

1. **Epidural aralık:** Yüzeyde ligamentum flavum altta dura mater arasında kalan aralığa denir. Bu bölgede yağ dokusu bağ dokusu, sinirsel, lenfatik ve damarsal yapılar yoğundur(10,11).
2. **Dura mater:** En dış zar tabakası olan dura mater, diğer meningeal zarlara göre çok sert ve sağlam bir yapıya sahiptir. Bu zar tabakası kranial bölgede iki segmentte sahipken, kalvaryum içindeki periostal segmenti sonlanıp spinal bölgede tek segment ile devam eder. Araknoid zarı dıştan sarıp, beynin venöz sinüslerini destekleyen ve koruyan bir tabakadır.
3. **Subdural aralık:** Yüzeyde dura mater altta araknoid mater arasında bulunur. Epidural aralık gibi sadece anatomik olarak bulunan bu aralık, patolojik durumlarda ortaya çıkmaktadır.
4. **Araknoid mater:** Yüzeyde dura mater altta pia mater arasında bulunan meningeal zardır. İnce ve saydam bir zar tabakası olan araknoid mater beynin yüzel kıvrımsal yapılarını takip etmez. Bu özellik piamaterde farklıdır. Araknoid mater damarlandan yoksun olup, BOS metabolizmasında önemli görevi olan bir tabakadır.
5. **Subaraknoid aralık:** Bu aralık araknoid mater ve pia mater arasında bulunur. Beyin omurilik sıvısı bu aralığı doldurmaktadır(11).
6. **Pia mater:** Meningeal zarlar arasında yüzeyden derine doğru sıralandığında en altta bulunan zar tabakasıdır. İki tabakası olan pia mater araknoid materden farklı olarak beynin tüm kıvrımsal yapılarını kesintisiz sarıp takip eder. Pia mater, subaraknoid aralıktan beyin parankimine uzanan vasküler yapıların etrafını saran kılıflar oluşturur. Pia mater ve araknoid mater birlikteliğine Leptomeninks denir(11,12).
7. **Beyin omurilik sıvısı (BOS):** Serebrospinal sıvı olarak da adlandırılan BOS, şeffaf veya renksiz görünümde olup beyin içindeki ventriküllerde bulunan koroid pleksuslar tarafından üretilmektedir. BOS; beyni sarsıntılara karşı korur, kafa içi basıncı düzenler, beyin ve spinal kordu besler. Günde 500 mililitre(ml)

BOS üretilmektedir. Beynin içinde dört tane ventrikül bulunmaktadır. Bunlar lateral ventrikül(iki), üçüncü ventrikül ve dördüncü ventrikül olarak adlandırılır. Her ventrikül içinde koroid plexus kistleri bulunur. Kroid plexus kistleri tarafından BOS üretilir. Lateral ventriküllerde üretilen BOS foramen interventriculare(foramen monro) aracılığıyla üçüncü ventriküle geçer. Üçüncü ventrikülden aqueductus serebriyle (Sylvius kanalı) dördüncü ventriküle geçiş yapar. Dördüncü ventrikülden Apertura mediana (foramen magendi) ve Apertura lateralis (foramen luschka) kanallarıyla subaraknoid aralığa ve santral kanala açılır(13).

- 8. Kan beyin bariyeri:** Kan beyin bariyeri seçici ve yarı geçirgen özellikte bir bariyerdir. Beynin kapiller endotel hücreleri, diğer organlardaki endotel hücrelerinden farklı olarak tight junction adı verilen sıkı bağlantılarla bağlıdır. Bu bağlantılar beyni zararlı maddelere ve toksinlere karşı korur. Bazı küçük moleküllerin pasif difüzyonla geçişine izin verir. Bu bariyer hem fiziksel hemde metabolik bir bariyer görevi görür(14,15).

2.4. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Menenjit, çocukluk çağında yüksek morbiditeye ve ciddi komplikasyonlara neden olabilen bir merkezi sinir sistemi enfeksiyonudur. Bireysel ve çevresel olmak üzere bir çok faktör menenjit epidemiyolojisinde rol oynar. Bu faktörler başlıca; cinsiyet, yaş, mevsim, iklim, yaşadığı bölge, immünolojik durumu, anatomik bozukluklar (beyin travmaları, nöral tüp defektleri), enfeksiyonlar(üst solunum yolu enfeksiyonları) ve sosyoekonomik durumlardır(16,17). En sık viral kaynaklı ikinci sıklıkla bakteriyel kaynaklı menenjitler görülmektedir. Erkeklerde kızlara oranla daha fazla görülür. Bütün küresel menenjit vakalarının 2019 yılıyla beraber 2.51 milyon olduğu ve tüm dünya genelinde insidansının 32,4/100.000 kişi olduğu düşünülmektedir(18).

Akut Bakteriyel Menenjitte (ABM), yaş göre neden olan etkenler değişkenlik göstermektedir. ABM'ye çoğu bakteri neden olabilmektedir. Fakat en sık görülen etkenler Neisseria meningitidis(%56.8), Streptococcus pneumoniae(%22.5) ve Haemophilus influenza(%20.5) olarak tespit edilmiş(19). Yenidoğan bebekler ve 2 ay altındaki bebekler menenjit açısından riskli grupta yer almaktadır. Bu dönemde en sık görülen etkenler Grup B Streptokoklar(GBS), Escherichia Coli (E.Coli) ve Listeria Monocytogenes'dir(20). Bir aydan büyük bebek ve tüm çocuklarda en sık görülen

etkenler *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*'dir. *Haemophilus influenza* tüm yaş gruplarında görülmesine rağmen en sık 5 yaşından küçük çocuklarda görülür(20,21). *Haemophilus Influenzae* tip b (Hib) ve pnömokok konjuge aşılı 1990-2000 yıllarda tanıtılıp kullanıma başlanmasıyla menenjit insidansı önemli ölçüde azalmıştır(22,23).

Viral menenjit, tüm yaş gruplarındaki çocuklarda görülmekle birlikte yaş arttıkça görülme sıklığı azalmaktadır. Yılın tüm aylarında viral menenjitler görülür. Fakat sonbahar ve yaz aylarında sıklığı daha fazladır. Konjuge Pnömonokok aşılama oranlarının artmasıyla viral menenjitler bakteriyel menenjitlerden daha fazla görülmeye başlandı. İnsidansı 0,26-17/100.000 vaka olarak tahmin edilmektedir. Enterovirüs, viral menenjit etkenleri arasında en sık görülenidir. Menenjite neden olan diğer viral etkenler; HSV 1 ve 2, VZV, CMV, EBV, HHV-6, Adenovirüs, İnfluenza, Parainfluenza, Kabakulak, Arbovirüsler (Batı Nil Virüsü), Human Parechovirüs (HPeV) ve Lenfositik Koryomenenjit Virüsü (LCMV) görülmektedir(24,25).

2.5. Bakteriyel Menenjit Etkenleri

Bakteriyel menenjit etkenleri, yaş grubuna ve coğrafi bölgeye göre değişiklik gösterir. Yaşa göre üç aydan küçük bebeklerde en sık GBS (*Streptococcus Agalactiae*) ve *E.coli* en sık görülen etkenlerdir. Enterik gram negatif basiller, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria Monocytogenes*, A grubu Streptokoklar ve *Haemophilus Influenzae* daha nadir olarak bu yaş grubunda nadir görülen bakteriyel menenjit etkenleridir. Büyük bebeklerde ve çocuklarda çoğunlukla *Neisseria meningitidis* ve *Streptococcus pneumoniae* en sık görülen etkenlerdir(26,27).

Tablo1: Yaşa göre bakteriyel menenjit etkenleri(26,27)

Yenidoğan	• <i>Streptococcus Agalactiae</i> • <i>Escherichia Coli</i> • <i>Klebsiella pneumoniae</i> • <i>Listeria Monocytogenes</i>
1-3 ay	• <i>Streptococcus Agalactiae</i> • <i>Escherichia Coli</i> • <i>Klebsiella pneumoniae</i> • <i>Neisseria meningitidis</i> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Haemophilus Influenzae</i> tip b (Hib) • <i>Enterococcus</i> • <i>Listeria Monocytogenes</i>

3 ay-5 yaş	• Neisseria meningitidis • Streptococcus pneumoniae • Haemophilus İnfluenzae tip B(Hib)
5 yaş ve üstü	• Neisseria meningitidis • Streptococcus pneumoniae

2.5.1. Streptococcus Pneumoniae

S. Pneumoniae, ilk defa 1881 yılında Louis Pasteur ile kuduz olan bir hastanın salgısında görülmüş ve tanımlanmıştır. 0.5 - 1 µm büyüklüğünde, birbirlerine bakan kenarlarının düz diğer uç bölgelerinin sivri olmasından dolayı mum alevi yada lanset şeklindedir. Boyları enlerinden uzun diplokoklar olarak da ifade edilir. Bu diplokoklar gram pozitif, hareketsiz ve kapsüllüdür. Kanlı agarda ürerler. İki çeşit antijeni vardır. Bunlardan biri Kapsül antijeni olup diğeri somatik antijendir. Kapsül antijeni haptan özelliği gösterip polisakkarit yapıdadır. Kapsül antijeni, pnömokoklar için önemli bir virülans faktörüdür. Aynı zamanda insan vücudu için de patojeniktir(28).

S. Pneumoniae, çoğunlukla nazofarenkste kolonize olur ve çeşitli bölgelerine yayılıp fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilir. İnsanlar arasında yakın temas ve inhalasyon ile bulaşmaktadır. Pnömoni, sepsis, menenjit ve orta kulak iltihabı gibi klinik durumlara yol açabilir(29).Pnömokoklar, tüm dünyada bakteriyel menenjitin önemli bir etkeni olarak gösterilir. 2020 yılında yapılan bir çalışmada pnömokok hastalığı için 100 farklı serotip tanımlanmıştır(30). Dünya genelinde artan invaziv pnömokok hastalığı yükünü azaltmak için pnömokok konjuge aşıları (PCV) geliştirildi. İlk geliştirilen aşılar da çok sık görülen serotipleri(4,6B,9V,14,18C,19F ve 23F) hedef alındı. 2000’li yıllarda Amerika’da ve Avrupada onaylanan ilk aşı, yedi valanlı (PVC7) aşıydı. 2009 yılında üç serotip(1,5,7F) daha eklenip 10 valanlı (PVC10) aşısı elde edildi. Bu aşıya ek olarak üç serotip(3,6A,19A) daha eklenip on üç valanlı(PVC13) aşısı elde edilip Ulusal Bağışıklama Programlarında yerini aldı. Son 20 yıl gözönüne alındığında Ulusal Bağışıklama Programlarında kullanılan konjuge pnömokok aşlarıyla pnömokok hastalıklarına bağlı hastalık ve ölümler azalmıştır(31).

Pnömokoklar için mevcut standart tedavi olarak, penisilinler ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin kombinasyonu kullanılmaktadır(32).

2.5.2. Neisseria meningitidis

N. Meningitidis, meningokok olarak da bilinen gram negatif diplokoklardır. 0,7-1 mikron çapında, çiftler halinde görülen bitişik kenarları düz görünümde hareketsiz

bakterilerdir. Dış kısmında pililer (fimbria) bulunur. Katalaz ve oksidaz pozitifdir. Aerobik ve fakültatif anaerobik olan bu bakteriler glikoz ve maltozu kullanarak asit üretirler(33). Fagositözu inhibe edip ve kan dolaşımına ve merkezi sinir sistemine invaze olmasını sağlayan polisakkarit kapsülü bulunur. Polisakkarit kapsülü, önemli bir virülans faktörüdür. Aynı zamanda bakterilerin kategorizasyonunda ve serogruplarının sınıflanmasında rol oynar. 12 serogrubu (A,B,C,E,H,I,K,L,X,W,Y ve Z) bulunur. Bu serogruplardan A,B,C,W,X,Y invaziv meningokok hastalığına yol açar(34). Çocukluk çağıının en sık menenjit etkeni olarak bilinen N. Menenjitidis'in tek konağı insanlardır. Diğer bir virülans faktörü olan pili (fimbria), nazofarenksin mukozal epitellerinde tutunur ve invaze olur. Böylece üst solunum yollarında asemptomatik olarak kolonizedirler(35). Bulaş damlacık yolu, solunum yolu sekresyonları ve doğrudan temasıdır. Klinik olarak meningokoklar çoğunlukla menenjit ve sepsis şeklinde karşımıza çıkar. Bunun yanında pnömoni, septik artrit, perikardit, ve epiglottit gibi tutulumları da daha az görülür(34). Tedavide penisilin G veya seftriakson/sefotaksim kullanılır. Hastayla son bir hafta içerisindeki temaslarda rifampisin veya seftriakson profilaktik olarak verilebilir(36).

2.5.3. Haemophilus İnfluenzae

H. İnfluenzae, haraketsiz fakültatif aneorobik bir kokobasildir. İki tip suşu vardır. Bunlar sınıflandırılabilen kapsüllü suşlar ve sınıflandırılmayan kapsülsüz suşlardır. Kapsüllü suşlar'ın altı serotipi (a,b,c,d,e,f) vardır. En virülan olan serotipi H. İnfluenzae tip b'dir. Damlacık yolu ve solunum yolu salgılarıyla bulaş olmaktadır. Yalnızca insanlarda enfeksiyon oluşturabilen H. İnfluenzae, genellikle üst sonum yollarında, daha az olarak da konjonktiva ve genital sistemde kolonize olur. Menenjit, otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni, septik artrit ve selülit gibi enfeksiyonlara neden olur. İnvaziv hastalığa neden olan H. İnfluenzae enfeksiyonlarının tanısında kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılır(37).

2.5.4. Listeria Monocytogenes

L. Monocytogenes, çoğunlukla tek olarak bazen de kısa zincirler şeklinde görüle, hücre içi gram pozitif çomaklardır. Aerobik ve fakültatif anaerobik olan bu bakteriler spor oluşturmazlar. Listeria'yı üretmek için +4° ile +10 °C'de soğuk zenginleştirme tekniği kullanılır. Genellikle hareketli olan L. Monocytogenes, 37°C'de hareketsizdir. Kanlı agarda karakteristik bir görünüm olan küçük berrak beta hemoliz bölgelerini oluşturur. L. Monocytogenes, yenidoğan menenjitine neden olan en sık mikroorganizmalardandır(38,39).

2.5.5. Escherichia Coli

E.Coli, Enterobacteriaceae ailesinin Escherichia cinsi içinde bulunan gram negatif, fakültatif aneorobik, sporsuz, hareketli bir basildir. Somatik (O), flagellar (H) ve kapsül (K) yüzeyel antijenleridir. Yüzeyinde bulunan antijenik yapılar, alt türlerinin serotiplendirilmesinde kullanılır. Bu serotiplendirmeyi ilk defa Kaufmann tanımlamıştır. Yenidoğan menenjit ve sepsis, idrar yolu enfeksiyonu, enterit gibi enfeksiyonlara neden olur. K1 antijeni fagositozu önler ve yenidoğan menenjitinde klinik rol oynar(40).

2.5.6. Streptococcus Agalactiae

Grup B Streptokok olarak da bilinen S. Agalactiae gram pozitif bir koktur. Polisakkarit yapıdaki kapsülü sayesinde serotipleri sınıflandırılmıştır. Annenin vaginal bölgesine kolonize olan asemptomatik grup B streptokoklar, erken yenidoğan döneminde menenjit ve sepsise neden olabilir. Erken başlangıçlı grup B streptokok enfeksiyonları için maternal taşıyıcılık, intrauterin zarların yırtılması, uzamış doğum, prematür doğum ve intrapartum ateş önemli risk faktörlerindendir. Erken başlangıçlı yenidoğan enfeksiyonlarını önlemenin yolu doğumdan en az 4 saat önce uygulanan antibiyotik profilaksisidir. Profilakside penisilin veya ampisilin kullanılır. Uygulanan profilaksiyle anneden bebeğe dikey geçiş önlenmiş olur(41).

2.6. Viral Menenjit Etkenleri

Çocuklarda daha sık görülen viral menenjit, yaş arttıkça görülme sıklığı azalmaktadır. Aşılama oranının iyi olduğu gelişmiş ülkelerde viral menenjit daha yaygın görülmektedir. Bir çalışmada viral menenjitin prevalansının 0,26-17/100.000 kişi arasında olduğu bildirilmiştir. Ilıman iklimlerde yaz ve sonbaharda daha fazlayken, tropikal ve subtropikal bölgelerde tüm mevsimlerde görülür(42). Viral menenjit etkenlerinden enterovirüsler (coxsackie ve echovirüs) tüm yaşlarda en sık görülen viral menenjit nedenidir. Herpesvirüslerden HSV-1 ve 2, VZV, CMV, EBV, Human Herpes Virüs -6 (HHV-6) viral menenjit nedenlerindendir(43). Diğer viral menenjit etkenleri; adenovirüs, lenfosittik koryomenenjit virüsü(LMCV), influenza, parainfluenza, kabakulak ve arbovirüslerdir(44). Arbovirüsler; Batı Nil virüsü (WNV), zika, chikungunya, dang humması, LaCross, Saint Louise ensefaliti, Powassan ve doğu at ensefaliti virüsleri olarak görülür(45).

2.6.1. Enterovirüsler

Enterovirüsler, viral menenjite neden olan en sık etkindir. Picornaviridae ailesinden, tek zincirli RNA genomları içeren, zarfsız, ikosahedral yapıda kapsitleri olan

virüslerdir. Enterovirüslerin 12 alt tipi (A,B,C,D) sınıflandırılmıştır. Daha çok üst solunum yolu enfeksiyonu gibi klinik bulgularla karşımıza çıkar. Diğer bazı alt tipleri menenjit, poliomyelit, miyoperikardit, alt solunum yolu enfeksiyonu, hemorajik konjonktivit, hepangina, el ayak ağız hastalığı gibi enfeksiyonlara da yol açar. Orofarenks ve bağırsak mukozasında üremesi olduğundan, oral salgılarda ve rektal sürüntülerde virüs görülebilir. Enfeksiyon bittikten 1 ay sonra bile dışkı ile atılımı devam eder(46,47,48).

2.6.2. Herpes Simpleks Tip1 ve Tip2

Herpes Simpleks virüs, çift zincirli düz şekilli DNA virüsüdür. Alphaherpesvirinae familyasına aittir. Herpes Simpleks Tip1'in (HSV-1) dünya genelinde yaygınlığı %67, Tip2'inin (HSV-2) ise %13'tür. Bu virüsler insanlarda yaygın patojeniteye sahiptir. 2016 yılında yapılan bir çalışmada 3,7 milyar insanın HSV-1, 500 milyon insanın da HSV-2 seropozitifliği tahmin edilmektedir(49). Bu iki virüsün bulaşı yakın temasla olur. HSV-1 ağız ve dudak gibi bölgeleri tutar oral salgılarla bulaşır. HSV-2 genital bölge tutulumu yapar ve cinsel yolla bulaşır. Bu virüsler ilk enfeksiyondan sonra vücutta latent kalır. Daha sonradan reaktif olabilir. Her yaş grubunda HSV, menenjit ve herpes simpleks ensefaliti gibi invaziv enfeksiyonlar yapar(50,51).

2.6.3. Varicella Zoster Virüsü

VZV, herpesviridae ailesinden çift ipliği olan, zarflı DNA virüsüdür. Human herpes virüs 3 olarak da bilinir. Virüs enfekte solunum yolu damlacıkları ve veziküllerdeki sıvının temasıyla olur. VZV, genellikle immün sistemi yetersiz olan hastalarda primer enfeksiyonunu suçiçeği olarak geçirir. Daha sonra dorsal kök ganglionlarında latent kalır. Reaktif olduklarında zona hastalığı (herpes zoster) olarak karşımıza çıkar. Menenjit, ensefalit, serebellit gibi MSS enfeksiyonu klinik durumlara neden olur(52,53).

2.6.4. Cytomegalovirüs

CMV, herpesviridae ailesine ait ikosahedral şekilli, 150-200 nm çapında, zarflı çift iplikli DNA virüsüdür. Herpesvirüs ailesinin en büyük virüsüdür. Human herpes virüs 5 olarak da bilinir(54). Yaygınlığı yaşla birlikte artmaktadır. Kalabalık ve sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda seroprevalansı yüksektir. CMV enfekte bireylerin gözyaşı, idrar, tükürük gibi salgılar ve vücut sıvılarıyla temas sonrası bulaşır. Organ ve doku nakli, kan transfüzyonları, anneden bebeğine vertikal geçiş gibi yollarla da bulaş olur. Sağlıklı immün yetmezliği olmayan bir insanda CMV enfeksiyonu

asemptomatik olur. Fakat ateş, lenfadenopati ve lenfositoz gibi enfeksiyöz mononükleoz tarzı klinik bulgularla da karşımıza çıkar. Virüs primer enfeksiyon oluştuktan sonra endotel hücreleri, epitel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblastlar gibi hücrelerde latent kalır. İmmünyetmezliği olan hastalarda virüs replike olur. Pnömoni, menenjit, retinit, kolit gibi klinik hastalıklara yol açar(55). Yenidoğan döneminde konjenital CMV enfeksiyonları da görülür(55,56).

2.6.5. Epstein-Barr Virüs

EBV, gamaherpervirüs ailesinden, human herpes 4 olarak da bilinen, çift iplikli DNA virüsüdür. 1964 yılında ilk olarak burkitt lenfomada daha sonra diğer lenfoma tiplerinde keşfediliyor. İlk insan tümör virüsü olarak literatüre geçmiştir(57,58). Bir çalışmada Amerikadaki 6-19 yaş arası çocuk ve adölesanlarda EBV yaygınlığı %66,5 olarak bildirilmiştir. EBV enfeksiyonu kadınlarda daha sık, sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerin çocuklarında da daha fazla oranda görülmektedir(57). Bulaş, daha çok tükürük yoluyla olur. Anne sütü, vücut salgıları, EBV pozitif doku ve organ nakilleriyle de bulaş bildirilmiştir. EBV'nin vücuttaki döngüsü diğer herpesvirüslerdeki gibi sırasıyla primer enfeksiyon, latentlik ve reaktivasyon şeklindedir. Virüs ilk önce farinksteki epitel hücrelerini, daha sonra ana hedef olarak da B hücrelerini enfekte eder. Enfekte olan hücreler hafıza B hücreleriyle insanda ömür boyu kalıcılık sağlar ve latentlik oluşturur. Oluşan hafıza B hücreleri çeşitli faktörlerle (immün yetmezlik, genetik mutasyonlar) reaktive olabilirler(58,59). Çocuklarda primer enfeksiyonlar asemptomatik olmakla birlikte ateş, boğaz ağrısı, lenfadenopati gibi klinik semptomlarla da seyreder. Bazen de bu virüs menenjit, ensefalit, Guillain Barre sendromu, transvers miyelit, otoimmün hemolitik anemi, dalak rüprütürü ve miyokardit gibi nadir görülen ciddi hastalıklara da yol açmaktadır(57).

2.6.6. Human Herpesvirüsü 6

HHV-6 betaherpervirüs ailesinden çift iplikli DNA virüsüdür. İlk olarak 1986 yılında AIDS'li ve lenproliferatif bozukluğu olan hastalarda üretildi. Daha sonra elektron mikroskopuyla birlikte insan B-lenfotropik virüsü (HBLV) olarak tanımlandı. 1992 yılında HHV-6A ve HHV-6B adıyla iki alt tip olarak sınıflandırıldı. Daha sonra bu iki tipin aynı tür olduğu anlaşıncaya ortak isimle adlandırıldı (60). Bulaş daha çok tükürük yoluyla olur. Daha nadir olarak anneden bebeğine vertikal geçişle de bulaş olmaktadır. Ateş, lenfadenopati, roseola olarak da adlandırılan ekzantem subitum (ateş sonrası vücutta gövde ve boyunda başlayan döküntü) gibi primer enfeksiyonlara yol açar. Bazen hepatosplenomegali, aseptik menenjit, fulminan hepatit ve fatal dissemine

enfeksiyonlar gibi ciddi primer enfeksiyonlara da yol açabilir. İmmün yetmezlik durumunda latent kalan virüs reaktif olur(61,62).

2.7. Fungal Menenjit Etkenleri

Cryptococcus türleri fungal etkenler arasında esas patojenlerdendir. En sık görülen etken cryptococcus neoformans'tır. Diğer fungal menenjit etkenleri; blastomyces, histoplasma, coccidioides, aspergillus ve candidadır(63). İmmün yetmezlikli hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olur. Bu enfeksiyonlar son derece hayatidir. Bağışıklı problemi olmayan hastalarda nadir görülür(64).

2.8. Eozinofilik Menenjit

Beyin omurilik sıvısında, enflamasyon ve %10'dan fazla eozonofilik pleositozun olmasıyla tanımlanır. Eozinofilik menenjite, en sık paraziter enfeksiyonlar yol açmaktadır. Angiostrongylus cantonensis, Gnathostoma spinigerum, Taenia solium ve Toxocara canis başlıca parazit kaynaklarıdır. Tropikal iklime sahip ülkelerde daha yaygındır(65).

2.9. Tüberküloz Menenjit

Tüberküloz menenjit (TBM) tanımı, ilk defa 'beyinde su toplanması' üzerine yapılan vaka çalışmalarında Robert Whytt tarafından yapılmıştır(66). Tüberküloz menenjit, beyindeki zarların mycobacterium tuberculosis basili ile olan akciğer dışı enfeksiyonudur(67). 2015 yılındaki bir veri analizinde dünya genelinde 10,4 tüberküloz vakasının olduğu bildirilmiştir. Tüberkülozlu hastaların yalnızca %1-2 'si tüberküloz menenjitidir(68). Dört yaşın altındaki çocuklarda TBM görülme sıklığı daha fazladır.(69) Tüberküloz enfeksiyonu, basillerin damlacık yoluyla akciğere inhale edilmesiyle distal hava yollarına ulaşır. Alveolar makrafajı enfekte edip lenf düğümlerine ardından kan dolaşımına geçer. Kan dolaşımıyla, ventrikül ve subaraknoid aralığın etrafında birikip granülom oluşuma neden olur. Bu gronülomlar bulundukları konuma göre sinir felci, vaskülit ve hidrocefali gibi komplikasyonlara yol açabilir(70). TBM'in klinik semptomları 1gün ile 6 ay arasında değişmektedir. Bu nedenle akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırılır. Tanıda beyin omurilik sıvısının analizi, nöroradyolojik görüntüleme, nükleik asit amplifikasyon testi ve kültür kullanılır(71). BOS analizinde; renksiz ve berrak BOS, lenfosittik pleositoz, artmış protein, azalmış glikoz görülür(69,71). Tedavide antitüberküloz ilaç rejimleri kullanılır.

2.10. Aseptik Menenjit

Aseptik menenjit, antibiyotik kullanmadan alınan BOS numunesinin kültüründe üreme olmaması sonucu meningeal zarların enflamasyonu olarak bilinir. Aseptik

menenjit tanımı ilk defa 1925 yılında Wallgren tarafından kullandı. O zamandan günümüze bir çok etkenin sebep olduğu düşünülmüş fakat çoğu etiyolojinin sebebi aydınlatılamamıştır(72). Günümüzde aseptik menenjitin en sık nedeni virüslerdir. Virüslerin de %90'nı enterovirüs %10'u VZV, CMV, herpes simplex, ve kabakulak virüsü kaynaklıdır. Mikobakteriler, spiroketler, mantarlar (cryptococcus), ilaçlar (seroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, trimetoprim-sülfamataksazol, amoksisilin), otoimmün hastalıklar(Behçet) ve çeşitli maligniteler (dermoid kist) diğer aseptik menenjit etkenleri arasındadır(73).

2.11. Klinik Bulgular

Menenjitin klinik bulguları hastanın yaşına, enfeksiyonun etkenine, hastalığın süresine ve immün yanıtı göre değişmektedir. Viral ve bakteriyel menenjit klinik bulguları genellikle aynıdır. Sadece viral menenjitin klinik şiddeti bakteriyel göre daha azdır(74).

Yenidoğan döneminde huzursuzluk, beslenme yetersizliği, kusma, ishal, solunum sıkıntısı, döküntü gibi non-spesifik semptomlar görülür. Bu semptomlardan solunum sıkıntısı çoğunlukla menenjitik ilk semptomlarından biridir. Bu dönemde ön fontanel gerginliği ve ense sertliği fizik muayene bulgularındandır. Çok az hastada ateş ve nöbetler de görülmektedir(75,76).

Çocuklarda ve adölesanlarda ateş, baş ağrısı, kusma, ense sertliği ve ışıktan rahatsız olma gibi semptomlar görülür. Ateş, bilinç bulanıklığı ve ense sertliği bu hastalığın teşhis triadını oluşturur. Menenjit vakalarının çoğunda bu triad görülür(75).

Meninks irritasyon bulguları (ense sertliği, kerning belirtisi, brudzinski belirtisi) hastaların genelinde pozitif görülür. Ense sertliği, çenenin göğüse değdirilememesine ve boyunda olan fleksiyon hareketinin kısıtlılığına denir. Kerning belirtisi, sırtüstü yatar pozisyondayken, kalça ve diz 90° fleksiyondayken dizini daha fazla ekstansiyona getirememesi veya karşı dizde de fleksiyonun olmasıdır. Brudzinski belirtisi, hasta sırtüstü yatar pozisyondayken boyuna uygulanan fleksiyonla kalça ve dizlerin fleksiyon hareketinin olmasıdır(17).

Akut bakteriyel menenjit klinik seyri yavaş ve fulminan olmak üzere iki şekilde olur. Yavaş seyirli menenjitte, ilk semptom ateştir meninks enflamasyonu kliniği birkaç gün sonra olur. Fulminan seyirli menenjit, klinik olarak hızlı ilerler. Hızlı ilerleyen bu tip şok, sepsis, beyin ödemi, artmış kafaiçi basıncı, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), ekstremitelerde gangren ve adrenal bezlerde kanamaya (Waterhouse-Friderichsen sendromu) yol açabilir. Bazı hastalarda artrit ve miyalji gibi sistemik

tutulmalar görülür. Meningokok menenjitli hastalarda peteşi ve purpura gibi cilt bulguları görülmektedir(17,77).

2.12. Tanı

Menenjitin tanısı iyi bir öykü, fizik muayene, kan tetkikleri, BOS bulguları ve nöroradyolojik görüntülerin birlikte değerlendirilmesiyle konulur.

Hastalar genellikle ateş, baş ağrısı, kusma ve bilinç değişiklikleri şikayetiyle başvurur. Yenidoğan dönemindeki bebeklerde huzursuzluk, iştahsızlık, beslenme bozukluğu, ateş, ense sertliği gibi bulgular görülür(75,76,78). Bu şikayetler menenjit ön tanısında uyarıcıdır. Alınan öyküde bazı klinik durumlar tanıya yönelik önemli ipuçları sağlar. Örneğin; N. Meningitidis menenjitinde, önceden ateş, kusma, kas ağrısı gibi üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularla başlar. Hızlı ilerleyen klinik seyri olur. Makülopapüler, basmakla solmayan, peteşiyel ve purpurik döküntüler de görülebilir. Akut otitis media (AOM), mastoidit, koklear implant gibi klinik durumlarda S.Pneumoniae menenjitinden şüphelenilir(78). Klinik olarak şüphe duyulan hastalardan alınan öyküde bağışıklık durumu, beyindeki anatomik bozukluklar, geçirilmiş beyin cerrahisi öyküsü, internal ve eksternal şant öyküsü, işitme cihazı öyküsü, antibiyotik kullanım ve aşılama öyküsü gibi durumlar mutlaka sorgulanmalıdır(79).

Fizik muayenede vital bulgular, genel dış görünüm, meninks irritasyon bulguları (ense sertliği, kerning belirtisi, brudzinski belirtisi), nörolojik ve deri muayenesi gibi değerlendirmeler yapılır. Meninks irritasyon bulgusunun tanıda önemli bir bulgudur, fakat bu bulgunun görülmemesi menenjit tanısını dışlamaz(17).

2.12.1. Kan Tetkikleri

Kan tetkiklerinde ilk önce kan kültürü, tam kan sayımı, inflamatuvar belirteçler (C-reaktif protein(CRP), procalcitonin), biyokimya(glukoz, üre, kreatinin, elektrolitler), koagülasyon ve laktat düzeyine bakılır(16,17,80). İnflamatuvar belirteçlerden CRP ve procalcitonin, bakteriyel olanla ve diğer menenjit etkenlerini ayırmada kullanılmış fakat bu belirteçlerin spesifikliğı net değildir. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir(81). Ateşi olan bir yaşımdan küçük menenjit şüpheli hastalarda ek olarak idrar kültürüne bakılmalıdır. Bu yaş grubundaki hastalarda üriner sistem enfeksiyonu etkenin, menenjitin primer kaynağı olabileceğı unutulmamalıdır(82).

2.12.2. BOS İncelenmesi

Menenjit düşündüren durumlarda kesin tanı lomber ponksiyon (LP) yapıp alınan BOS numunesinin incelenmesiyle konulur(83). LP, subaraknoid boşluğa özel iğnelerle steril bir şekilde girilmesi işlemidir. Genellikle lomber vertebralar (L3-L4

seviyesi) bu işlem için tercih edilir(84). LP yapılmadan önce bazı özel durumlarda nöroradyolojik görüntüleme yapmak gerekir. İmmün yetmezlik, intrankranial kitle, serebrovasküler olaylar, akut başlangıçlı nöbetler, papil ödem, ve fokal nörolojik defisit olduğu durumlarda mutlaka kranial görüntüleme yapılmalıdır. (85). Kafa içi basıncını artıran durumlar, işlem yapılacak yerdeki lokalize enfeksiyonlar ve apse, platelet düşüklüğü, kanama bozuklukları, şok ve solunum sıkıntısı gibi durumlar LP konrendikasyonlarını oluşturur(84). BOS incelemesinde görünüm, açılış basıncı, renk, hücre sayımı, biyokimyasal parametreler (glukoz, protein, globülin, laktat, adenoazin deaminaz), kültür, gram boyama, serolojik ve moleküler tanı testlerine bakılır(86).

Normal özellikteki BOS'un görünümü berrak ve temiz, hücre sayısı 5/ μ L'den az, basınç 6-14 mmHg arasında, protein 20-45mg/dL, glukoz 50 mg/dL fazla, BOS glukozu/kan glukozu 0,6'ya eşit ve büyük, gram boyamada mikroorganizma görülmemeli ve sitolojide atipi olmamalıdır(87,88,89,90). Bakteriyel menenjitte BOS pürülan görünümde ve nötrofil hakimiyetindedir. Viral, fungal, tüberküloz menenjitinde erken dönemde nötrofil hakimiyeti olabilir fakat genellikle lenfosit hakimiyeti görülür(91). Gram boyama kültür sonuçlanmadan tanı koymada özgüllüğü yüksek hızlı ve ucuz bir tetkikdir. Spesifikliğı %97 civarında olup, boyanmaları bakterilerin miktar olarak fazla olmasına bağlıdır(92). BOS'un biyokimyasal analizi rutin yapılmalıdır. Menenjitin hem tanısında hem de ayırıcı tanısında önemli parametrelerdendir. BOS proteini (>45 mg/dL) merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında, beyin kanamasında, tümörlerde, multipl sklerozda (MS) ve Gullian Bare Sendromu gibi çeşitli durumlarda yükselir. Akut bakteriyel menenjitte BOS proteini yüksektir. Bunun sebebi kan beyin bariyerindeki hasar ve enflamasyondur. BOS proteinini arttıran bir durum da travmatize yapılmış LP'dir(74,93,94). Biyokimyasal parametrelerden BOS glukozu diğer bir önemli parametredir. Normalde BOS glukozu >50 mg/dL'dir. Akut bakteriyel ve fungal menenjitli hastalarda etken glukozu kullandığından BOS glukozu genellikle düşüktür. Viral menenjitli olgularda bu durum gözlenmez. Bazı menenjitli olgularda, normal BOS bulguları da görülebilmektedir(91,95). BOS kültürde üremenin olması, akut bakteriyel menenjitli hastalarda altın standart bir tetkikdir. Fakat LP yapılmadan önce antibiyotik kullanan hastalarda bu tetkiğin spesifikliğı azalmaktadır. LP ile alınan BOS örneğinden (en az 1 ml kadar) bakterilerin izole edilebilmesi için koyun kanlı agar, eosin metilen blue agar ve çikolata agar besiyerine aerop ve %5 CO₂'li ortamlarda ekimi yapılır. Beraberinde kan kültürü de alınmalıdır(96). BOS kültüründen bakterinin izole edilmesi en az 48 saat sürmektedir. Bu süre tedavi için uygun bir süre değildir(97). Etkenin geç

tespit edilmesi ve bazen de tespit edilemediği bu geleneksel yöntemlerin dezavantajından sonra son zamanlarda BOS'un moleküler tanısı kullanılmaya başlandı. BOS moleküler incelenmesinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılır. PCR, menenjitin erken tanısında duyarlılığı yüksek bir tetkiktir. Bu yöntemle az miktarda BOS'la bakteriyel, viral ve fungal etkenler izole edilebilmektedir. Bu tetkiğin avantajı hızlı ve az miktarda numune ile çalışılmasıyken de javantajı maliyetinin yüksek olmasıdır. Viral menenjitlerin tanısında oldukça etkilidir(98,99).

2.12.3. Nöroradyolojik Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi (BT), menenjitli hastalarda hızlı ve ayrıntılı görüntü sağlayan, çoğunlukla ayırıcı tanıda kullanılan acil servislerde çekilen görüntüleme yöntemidir. Akut bakteriyel menenjitli hastalarda genellikle kafa içi basıncı (KİBAS) artmıştır. Beyinde orta hat kaymaları, ventikül bozuklukları, beyindeki kalsifikasyonlar, kalvaryum ve kafatabanı bozukluklarıyla ilişkili enfeksiyonlar ve sulkusların silinmesi gibi durumlar BT'de görülebilir(100). Genellikle LP yapmadan önce beyindeki herniasyonu ekarte etmek için BT çekilir. Fakat BT'de, akut başlayan beyin herniasyonları neredeyse hiç görülmez. Menenjitli hastalarda LP yapılmadan önce BT çekilmesi, BOS elde edilmesi için gereken süreyi uzatıp tedaviyi geciktirmektedir(101).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) menenjitli hastalarda hidrosefali, apse, kranial sinir lezyonu, kranial trombüs ve enfarkt gibi komplikasyonların tanısında ve takibinde kullanılmaktadır(102).

2.13. Ayırıcı Tanı

Menenjitli hastaların ateş, ense sertliği ve bilinç bulanıklığı klasik klinik triadı oluşturmaktadır(17,75). Bu klinik semptomlara sahip bir çok neden vardır. BOS incelenmesi ve kültür ile menenjitli hastalar diğer nedenlerden dışlanır. Akut otitis media (AOM), farenjit, boyunda LAP'ı olan üst solunum yolu enfeksiyonları ve herpangina çocuklarda ateş yapabilir. Travma (klavikular kırık, subaraknoid kanama, servikal yaralanmaları ve subluksasyonları), enfeksiyonlar (retrofarengeal apse, vertebral osteomyelit, MSS enfeksiyonları, akciğer üst lob pnömonisi, viral miyozitler), kranial ve omurilik tümörleri, tortikolis ve sandifer sendromu gibi durumlar ense sertliği yapabilir(17,103).

2.14. Tedavi

Menenjit hızlı tanı konulup, erken tedaviye başlanması gereken bir hastalıktır. Bu hastalar genel olarak şüphe duyulduğunda, bakteriyel menenjitmiş gibi düşünülüp, diğer tanılar dışlanana kadar bu şekilde yönetilmelidir(97).

2.14.1. Antibiyotik tedavisi

Menenjit öntanısı olan hastalara hızlıca LP yapılır. Alınan BOS numunesiyle etken izole edilene kadar geçen sürede ampirik tedaviye başlanmalıdır. Etken izole edildikten sonra antibiyogram sonucuna göre tedavi revizyonu yapılabilir. Çocuğun yaşı, seçilen antibiyotığın kan beyin bariyerine geçme özelliği, *S. Pneumoniae*'nin penisilin ve üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlılığının bölgelere göre azalma durumu gibi nedenler ampirik antibiyotik seçimini etkilemektedir. Bir aydan küçük bebeklerde ampirik antibiyotik tedavisinde amoksisilin/ampisilin/penisilin + sefotaksim veya amoksisilin/ampisilin + aminoglikozid kullanılır. Bu dönemdeki bebeklerde *Listeriae monocytogenes* nedenli menenjit riski olduğundan tedaviye ampisilin eklenir(76,104). Bir aydan büyük tüm çocuklarda *S. Pneumoniae* duyarlılığının azalma durumu olduğunda vankomisin veya rifampisin tedaviye eklenmelidir. Bazı çalışmacılar minimum inhibitör konsantrasyonun (MIK) 2 mg/dL'den büyük olduğu üçüncü kuşak sefalosporin direncinin olmadığı durumlarda vankomisin/rifampisin yerine seftriakson/sefotaksim kullanılmasını tavsiye etmektedir(76,105). Kültür sonuçlarıyla antibiyotikler etkene göre düzenlenmeye başlanır. Etken sonucuna göre yenidoğan döneminde *L.monocytogenes* menenjitinde ampisilin + gentamisin en az 21 gün, Grup B streptokok menenjitinde penisilin veya ampisilin 14 gün, gram negatif basil menenjitinde ampisilin + sefalosporin en az 21 gün verilmelidir(106). Üç aydan büyük çocuklarda menenjit şüphesi olanlarda LP sonrası BOS örneğinden gram boyama yapılır. Gram negatif kokobasil ve gram negatif diplokoksa 3. kuşak sefalosporin, gram pozitif diplokok ve etken yoksa 3. kuşak sefalosporin + vankomisin başlanır. Kültür sonucuna göre *S. Pneumoniae* menenjitinde penisilin duyarlılığı varsa vankomisin tedavisi kesilir. Penisilin dirençli sefalosporin duyarlıysa (MIK<2 mg/dL) vankomisin kesilir 3. kuşak sefalosporinle devam edilir. Penisilin ve sefalosporin dirençliyse (MIK>2 mg/dL) vankomisin + 3. kuşak sefalosporinle devam edilir(76,107,108). *N. Meningitidis* ve *H. Influenzae* tip b menenjitinde seftriakson veya sefotaksim gibi 3. kuşak sefalosporinler kullanılır. Tedavi süreleri; *S. Pneumoniae* 10-14 gün, *N.meningitidis* 5-7 gün, *H. Influenzae* tip b 7-10 gün'dür(76,97,107,108).

2.14.2. Dekametazon tedavisi

Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda deksametazon tedavisinin menenjitte inflamatuvar yanıtı ve işitme kaybı komplikasyonları azaltmakta faydalı olduğu gösterilmiştir. Bu tedavinin mortalite üzerine etkisi yoktur. Tıbbi bakımın iyi olduğu ülkelerde kullanılır. Yenidoğan döneminde kullanımı yoktur. Tedavinin zamanlaması

ilk verilen antibiyotik tedavisi ile aynı anda yada ilk dört saat içinde başlanabilir. Gelişmiş ülkelerde çocuklarda 4 x 0,15mg/kgdoz olarak 4 gün boyunca verilebilir. Aksi öneriler olmasına rağmen yaygın görüş bakteriyel menenjit tespit edilmediğinde, yada H. İnfluenzae tip b veya S. Pneumoniae dışı etken tespit edildiğinde deksametazon tedavisi kesilmelidir(76,109).

2.14.3. Destek tedavisi

Genellikle viral menenjitli olgularda semptomatik ve destek tedavisi şeklindedir. Bu hastalarda yeterli sıvı, ateş kontrolü, hemodinamik instabilite ve ağrı kontrolünü sağlamak gerekir. Bazı viral etkenlere yönelik antiviral tedavi verilebilir. Enterovirüs kaynaklı menenjitlerde hastalık zamanla kendini sınırlar ve ek tedaviye ihtiyaç duyulmayabilir. HSV ve VZV menenjitlerinde asiklovir, CMV menenjitinde gansiklovir, HHV-6 menenjitinde gansiklovir ve foskarnet tedavisi verilebilir(110,111).

2.15. Komplikasyonlar

Antibiyotik ile tedavi edilen bakteriyel menenjitli hastalarda, genellikle klinik iyileşme sağlanır. Fakat dünya genelinde %2-30 oranında mortal seyreden bulaşıcı ve yıkıcı bir hastalık olarakta görülebilir. Hastalarda komplikasyon oluşma ve mortaliteyle sonuçlanabilme durumu hastanın yaşı, etken, hastalığın erken dönemdeki şiddeti ve süresi, antibiyotik tedavisine başlamada gecikme ve altta yatan ek patolojilerle ilişkilidir(112). Hastalığın klinik takiplerinde nörolojik ve sistemik komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Bu komplikasyonlar takip eden klinik hekimi tarafından dikkate alınmalıdır. Hastanın klinik seyrinde kötüleşme olması durumunda komplikasyonlar akla gelmeli, nöroradyolojik görüntüleme ve ek tetkikler yapılmalıdır(76). Erken dönemde nöbet, fokal nörolojik defisit ve subdural efüzyon uzun dönemde işitme kaybı, hidrosefali, öğrenme zorluğu, bilişsel gelişimde azalma ve epilepsi gibi komplikasyonlarla karşılaşılır(113). Beyin apsesi, hidrosefali, subdural ampiyem ve intrakranial kanama gibi komplikasyonlar cerrahi müdahale gerektirir. Çocuklarda sonradan gelişen işitme kayıplarının en yaygın nedeni menenjittir. Hastanın klinik takiplerinde işitme testi (otoakustik emisyon) mutlaka yapılmalıdır(76).

2.16. Korunma

2.16.1. Profilaksi

Menenjit yaşamı tehdit eden bir hastalık olduğundan, sağlıklı hastaların toplumda hastalığın yayılmasına neden olan ilk vakayla yakın teması halinde kemoprofilaktik antibiyotik tedavisi alarak korunması amaçlanır. Aynı evde yaşayan bireyler, aynı odada kalan öğrenciler ve askerler, aynı kreşte son yedi gün içinde temas

halinde olan çocuklar ve en az 8 saat süren yolculuk öyküsü olanlara kemoprofilaksi verilme endikasyonu vardır. Hastane personelinin hastanın salgılarıyla teması ve ağız yoluyla yapılan pulmoner resüsitasyon işlemi haricinde kemoprofilaksi verilmemektedir. Genellikle N. Meningitidis ve H. İnfluenzae bakterilerine kemoprofilaksi verilmektedir. Diğer bir bakteriyel menenjit etkeni olan S. Pneumoniae menenjitinde kemoprofilaksi tedavisi önerilmemektedir(114).

H. İnfluenzae etkenli kemoprofilaksi tedavisinde, Rifampisin (günde 20 mg/kg tek doz şeklinde, oral yolla, 4 günlük tedavi) verilir.

N. Meningitidis etkenli kemoprofilaksi tedavisinde, Rifampisin yenidoğan dönemindeki (ilk 30 gün) bebeklerde 5 mg/kg/doz (günde 2 defa oral yolla, 12 saat arayla, 2 gün) olarak verilir. 30 günden büyük bebeklerde ve çocuklarda 10 mg/kg/doz (günde 2 defa oral yolla, 12 saat arayla, 2 gün, maximum doz 600 mg) olarak verilir. Seftriakson, 15 yaşında ve altındaki risk grubuna 125 mg(tek doz, intramüsküler yolla), 15 yaş üstündeki risk grubuna 250 mg (tek doz, intramüsküler yolla) olarak yapılır. Florokinolon grubu antibiotiklerden siprofloksasin gebeler dışındaki erişkinlerde tek doz 500 mg oral yolla kullanılabilir(108,115,116).

2.16.2. Aşılar

Akut bakteriyel menenjit, dünya çapında önemli bir insan sağlığı sorunudur. Bu nedenle menenjitten korunma yolu olarak aşılama yapılmaktadır. İki yaşın altındaki çocuklarda immünolojik yanıtın yetersizliği nedeniyle H. İnfluenzae, N. Meningitidis, S. Pneumoniae kaynaklı akut bakteriyel menenjit görülme sıklığı fazladır. Bu bakteriyel etkenleri ortak özellikleri kapsüllerinin olmasıdır. Kapsüllere karşı geliştirilen konjuge aşılar, vücuttaki T hücre yanıtını oluşturup immüniteyi sağlamaktadır(117,118).

H. İnfluenzae tip b (Hib) aşısı, ilk defa 1985 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde rutin kullanıma girmiş ve 18 aydan büyük bebeklerde kullanılmış. Kullanılan bu aşı ilk saf polisakkarit aşısı olup 18 aydan küçük bebeklerde immünite oluşturamamış. Bakterinin polisakkarit kapsül proteini olan poliribozil ribitol fosfata (PRP) taşıyıcı proteinlerin bağlanmasıyla konjuge aşılar bulundu. Konjuge aşılar 18 yaş altında T hücre immünitesini arttırarak güçlü bir yanıt oluşturdu(118,119,120). 2006 yılında ulusal aşı programımıza dahil edilen Hib konjuge aşısı, 2008 yılında beşli karma aşıya (DaBT-IPA-Hib = difteri, aselüler boğmaca, tetanoz, inaktif polio, H. İnfluenzae tip b (Hib) aşısı) dahil edilmiştir. Aşı takviminde 2,4,6 aylarında 3 doz ve 18. ayda ek doz olmak üzere 3+1 doz şeklinde intramüsküler olarak yapılmaktadır(121,122).

Pnömonokok aşısı, *S. Pneumoniae*'nin neden olacağı invaziv hastalıkları önlemek için yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda 100 farklı serotipinin olduğu bildirilmiştir. Pnömonokok konjuge aşıları (PCV), en çok görülen serotipleri hedeflenerek geliştirildi. Önce 7 valanlı PVC7, sonra 10 valanlı PVC10, daha sonra da 13 valanlı PVC13 aşısı elde edildikten sonra Ulusal Bağışıklama Programımıza dahil edildi(30,31). Ülkemizde ilk olarak 2009 yılında PVC7 aşısı yapıldı. 2019 yılında PVC13 aşısı, 2+1 doz şeklinde (2.4. aylar normal doz ve 12 ayda hatırlatıcı doz) düzenlenip ücretsiz olarak yapılmaya devam edildi. Dünya sağlık örgütü verilerine göre üç doz yapılan pnömonokok konjuge aşısını invaziv hastalıklardan koruma etkinliği %97'dir(122,123).

N. Meningitidis'in, hastalık yapma ve patogeneze sorumlu polisakkarit kapsülü bulunmaktadır. Bu kapsüllere göre 12 farklı (A,B,C,E,H,I,K,L,X,W,Y ve Z) serogrup tanımlanmıştır. Bu serogruplardan A,B,C,W,X,Y invaziv meningokok hastalığına yol açar(34,124). Polisakkarit ve konjuge polisakkarit yapıda aşılar olmak üzere iki çeşit meningokok aşıları bilinmektedir. İlk olarak polisakkarit aşılar kullanılmıştır. Bu aşıların bivalan (grup A ve C), trivalan (grup A,C ve W) ve quadrivalan (grup A,C,Y ve W) formları bulunmaktaydı. Polisakkarit aşıların iki yaş altında yetersiz immünite oluşturma etkisinden dolayı konjuge aşılar (Men) kullanılmaya başlandı. Polisakkarit yapıdaki kapsüle konjuge proteinlerin bağlanmasıyla güçlü immün yanıtlar elde edildi. Böylece konakta nazofarengeal kolonizasyon da azalmış oldu. Ülkemizde dört değerlikli polisakkarit yapılara (MenACWY) bağlanmış konjuge proteinler (TT- tetanos toksoidi, DT- difteri toksoidi, CRM- difteri toksoidinin toksil olmayan mutanı) bulunur. Günümüzde kullanılan üç farklı (MenACWY-TT:Nimenrix, MenACWY-DT:Menectra, MenACWY-CRM:Menveo) konjuge aşı bulunmaktadır. Yapılan birçok çalışmaya rağmen MenB aşısı geliştirilemedi. Bunun nedeni MenB polisakkarit protein yapısının insan vücudundaki sinir hücrelerine benzerliğinden dolayı otoimmünite oluşturmaya bağlıdır. Yapılan son çalışmalarla 2014-2015 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri 2 farklı tip serogrup B aşısının (MenB-FHbp:Trumenba, MenB-C:Bexsero) lisansını almış ve kullanıma girmiştir(124,125).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Verilerinin Toplanması

Yapılan bu tez çalışmasında, 1 Ocak 2020- 1 Kasım 2024 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Menenjit ve Ensefalit tanıları ile yatırılıp tedavi alan 0-18 yaş arası hastaların retrospektif olarak taraması yapıldı. Bu hastalardan, BOS multiplex PCR’da üremesi olan 26 hasta araştırmaya dahil edildi.

18 yaşından büyük hastalar, menenjit ve ensefalit tanısı alıp tedaviyi reddedenler, BOS multiplex PCR’da üremesi olmayan ve eksik verileri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamız retrospektif olarak tarandığından ailelerden onam alınmadı.

3.2. Çalışma Verilerinin Değerlendirilmesi

Hastanemizde menenjit ve ensefalit tanısı ile yatırılan ve BOS multiplex PCR’da üremesi olan hastaların demografik bilgileri (yaş ve cinsiyet), başvuru zamanı (ay ve mevsim), başvuru sırasındaki yakınmaları, özgeçmişi (geçirilmiş cerrahi, travma, şant, implant, nöral tüp defekti ve aşılama öyküsü) ve klinik muayene bulguları (ense sertliği, meniks irritasyon bulguları, döküntü) detaylı sorgulandı.

Tam kan sayımı, biyokimya, BOS multiplex PCR, BOS biyokimyası(glukoz ve protein), BOS mikroskopisi, BOS kültürü, kan kültürü, idrar kültürü, solunum yolu viral paneli, BOS/serum glukozu, nöroradyolojik görüntüleme gibi laboratuvar parametreleri ve işitme testi sonuçları, göz dibi incelemesi, tedavi süreleri, ampirik antibiyotik tedavi ajanları, tedavide steroid kullanımı, yoğun bakımda yatış ve nöbet geçirme öyküsü gibi klinik izlemleri dijital kayıtlardan elde edildi.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde, BOS multiplex PCR tetkiki mikrobiyoloji anabilim dalında panel (Menenjit/Ensefalit RT-qPCR MX-17S Panel, Bio Speedy kiti) olarak çalışılmaktadır. Bu panelde 17 farklı patojen (*Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Escherichia coli* K1, *Streptococcus agalactiae*, Enterovirüs, Cytomegalovirüs, Varicella zoster virüs, Parechovirüs, Human herpes virüs-6, Human herpes virüs-7, Human herpes virüs-8, Herpes simplex virüs-1, Herpes simplex virüs-2, *Cryptococcus gatti*, *Cryptococcus neoformans*) çalışılmaktadır.

3.3. İstatistik Yöntemi

Çalışma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD), Medyan, Minimum değer, Maksimum değer, korelasyon katsayısı (r),

varyasyon katsayısı (CV%), %95 güven aralığı (%95 CI), tutarlılık oranı ve ağırlıklı kappa (κ) ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunulacaktır. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına Shapiro-Wilk testi ile bakılacaktır. Değişkenler arasındaki ilişki için Pearson/spearman korelasyon analizi yapılacaktır. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-kare (χ^2) testi, Yates Chi-kare (χ^2) testi, Fisher Chi-kare (χ^2) testi, analizi kullanılması planlanmaktadır. İhtiyaç durumunda başka ilave istatistik analizleri yapılacaktır. Hipotezler çift yönlü alınacak, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edilecektir.

3.4. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından .../11/2024 tarihinde sayı nolu karar ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, 16 erkek (% 61,5) ve 10 kız (%38,5) olmak üzere toplam 26 hasta dahil edildi. Cinsiyet dağılımında bakteriyel ve viral menenjit grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,422$).

Olguların yaş ortalaması $5,42\pm4,25$ yıl (Min:3 ay – Maks:15 yıl) olup medyan 6 yıldır. Viral menenjit grubunda ortalama yaş ($5,71\pm4,81$) bakteriyel menenjit grubundan daha yüksek bulunmuştur fakat gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,714$).

En yüksek vaka oranları yaz aylarında %34,6 (n=9), ardından kış aylarında %30,8 (n=8) gözlenmiştir. Bakteriyel menenjitler yaz ve kış mevsimlerinde eşit şekilde dağılırken (%41,7), viral menenjitler yaz ve ilkbahar mevsimlerinde daha fazla görülmüştür (%28,6). Bakteriyel ve viral menenjit olgularının mevsimsel dağılımında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,196$).

Haziran (%19,2) ve Aralık (%15,4) aylarında daha fazla vaka görülmüştür. Bakteriyel ve viral menenjit olgularının aylar arasındaki dağılımında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,221$).

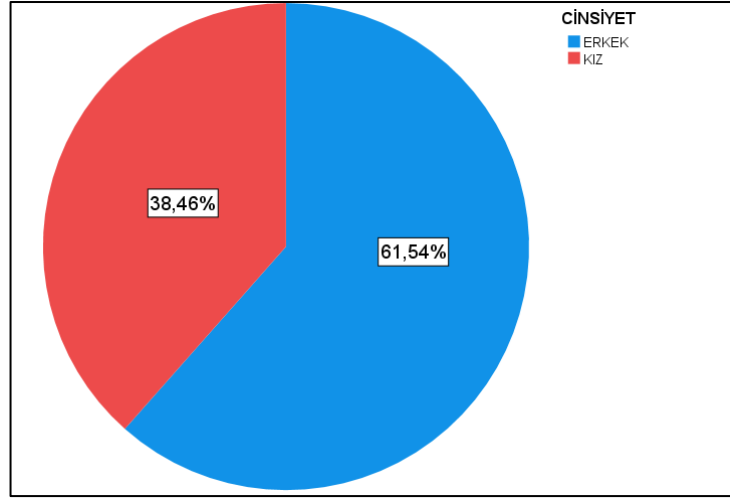
Olguların 17'si (%65,4) 5 yaş üstü çocuklardan oluşmaktadır. Yaş grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,131$). Olguların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Demografik Özelliklerin Dağılımı

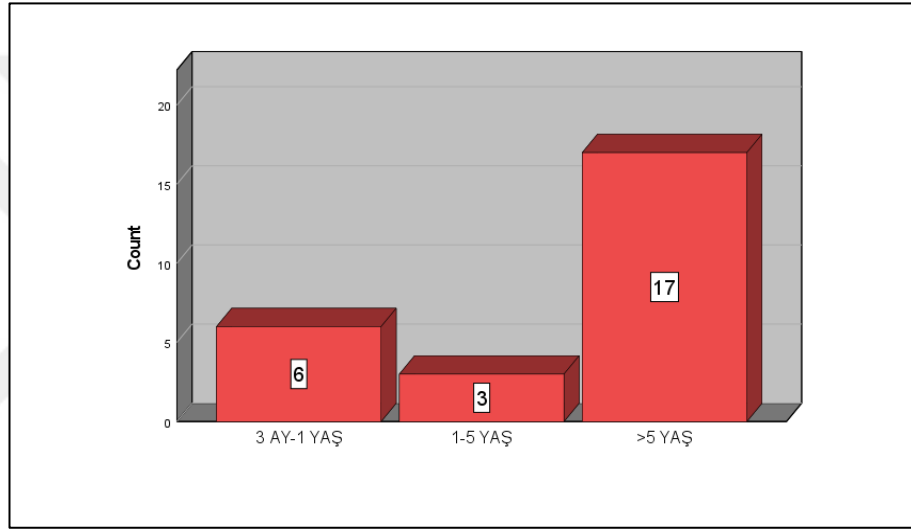
		n/N Total (%)	Bakteriyel N (%)	Viral N (%)	P
Yaş(yıl)	<i>Medyan(Min-Maks)</i>	6 (3 ay-15)	5,5 (4 ay-10)	6 (3 ay-15)	0,714
	<i>Ort±Ss</i>	5,42±4,25	5,08±3,67	5,71±4,81	
Cinsiyet	Erkek	16/26 (61,5)	6/12 (50)	10/14 (71,4)	0,422
	Kız	10/26 (38,5)	6/12 (50)	4/14 (28,6)	
Mevsim	Yaz	9/26 (34,6)	5/12 (41,7)	4/14 (28,6)	0,196
	Kış	8/26 (30,8)	5/12 (41,7)	3/14 (21,4)	
	Sonbahar	5/26 (19,2)	2/12 (16,7)	3/14 (21,4)	
	İlkbahar	4/26 (15,4)	0/12 (0)	4/14 (28,6)	
Ay	Haziran	5/26 (19,2)	1/12 (8,3)	4/14 (28,6)	0,221
	Aralık	4/26 (15,4)	3/12 (25)	1/14 (7,1)	
	Ağustos	3/26 (11,5)	3/12 (25)	0/14 (0)	
	Nisan	3/26 (11,5)	0/12 (0)	3/14 (21,4)	
	Ocak	3/26 (11,5)	1/12 (8,3)	2/14 (14,3)	
	Eylül	2/26 (7,7)	1/12 (8,3)	1/14 (7,1)	
	Kasım	2/26 (7,7)	1/12 (8,3)	1/14 (7,1)	
	Ekim	1/26 (3,8)	0/12 (0)	1/14 (7,1)	
	Mayıs	1/26 (3,8)	0/12 (0)	1/14 (7,1)	
	Temmuz	1/26 (3,8)	1/12 (8,3)	0/14 (0)	
	Şubat	1/26 (3,8)	1/12 (8,3)	0/14 (0)	
	Mart	0/26 (0)	0/12 (0)	0/14 (0)	
Yaş	3 ay-1 yaş	6/26 (23,1)	2/12 (16,7)	4/14 (28,6)	0,131
Grupları	1 yaş- 5 yaş	3/26 (11,5)	3/12 (25)	0/14 (0)	
(yıl)	5 yaş üstü	17/26 (65,4)	7/12 (58,3)	10/14 (71,4)	

Min: Minimum değer , Maks: Maksimum değer, Ort: Ortalama değer, Ss: Standart sapma

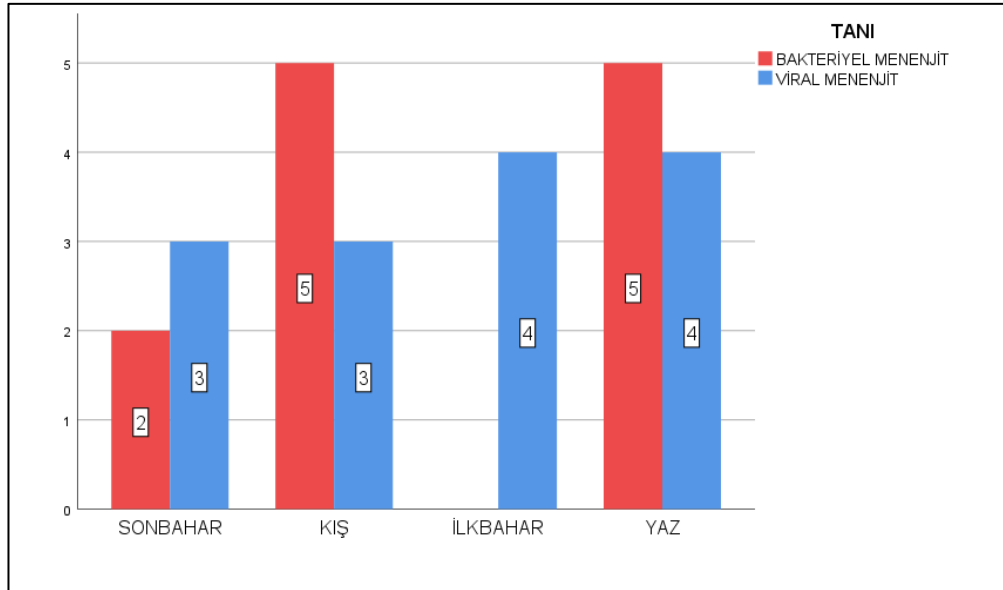
Pearson Chi-Square Tests *= $p \leq 0.05$, **= $p \leq 0.01$, ***= $p \leq 0.001$



Şekil 1. Cinsiyet Dağılımı



Şekil 2. Yaş Gruplarına Göre Dağılım



Şekil 3. Mevsimlere Göre Dağılım

Tablo 3. Başvuru Şikayetleri ve Fizik Muayene Bulgularının Dağılımı

Parametreler	n/N Total (%)	Bakteriyel	Viral	P
		n/N Total (%)	n/N Total (%)	
Ateş	22/26 (84,6)	10/12 (83,3)	12/14 (85,7)	1,000
Kusma	20/26 (76,9)	10/12 (83,3)	10/14 (71,4)	0,652
Baş Ağrısı	16/26 (61,5)	7/12 (58,3)	9/14 (64,3)	1,000
Huzursuzluk	6/26 (23,1)	1/12 (8,3)	5/14 (35,7)	0,170
Bilinç Bulanıklığı	3/26 (11,5)	1/12 (8,3)	2/14 (14,3)	1,000
İshal	2/26 (7,7)	2/12 (16,7)	0/14 (0)	0,203
Ense Sertliği	15/26 (57,7)	7/12 (58,3)	8/14 (57,1)	1,000
Kernig, Brudzinski	12/26 (46,2)	6/12 (50)	6/14 (42,9)	1,000
Fontanel Bombeliği	5/26 (19,2)	1/12 (8,3)	4/14 (28,6)	0,330
Döküntü	2/26 (7,7)	1/12 (8,3)	1/14 (7,1)	1,000

Pearson Chi-Square Tests *= $p \leq 0.05$, **= $p \leq 0.01$, ***= $p \leq 0.001$

Ateş en yaygın semptom olarak, olguların %84,6'sında (n=22) görülmüştür.

Bakteriyel (%83,3) ve viral (%85,7) menenjit grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=1,000).

Kusma olguların %76,9'unda (n=20) görülmüş olup bakteriyel (%83,3) ve viral (%71,4) menenjit grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,652).

Ense sertliği en yaygın fizik muayene bulgusu olarak, olguların %57,7'sinde (n=15) görülmüştür. Bakteriyel (%58,3) ve viral (%57,1) menenjit grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=1,000).

Kernig ve Brudzinski olguların %46,2'sinde pozitif bulunmuştur. Bakteriyel (%50) ve viral (%42,9) menenjit grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=1,000).

Bilinç bulanıklığı ve döküntü her iki grupta da eşit dağılım göstermiştir. Olguların başvuru şikayetleri ve fizik muayene bulguları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Başvuru Anındaki Hemogram Parametrelerinin Dağılımı

Parametreler (referans)	Ort±Ss (Min-maks)	Bakteriyel	Viral	P
		Ort±Ss	Ort±Ss	
WBC (3,7-10,1x10 ³ /UL)	16,55±6,32 (5,7-33,3)	17,62±5,91	15,64±6,73	0,436
RBC (4,06-4,69 x10 ⁶ /UL)	4,39±0,70 (2,2-5,5)	4,40±0,49	4,38±0,86	0,943
HGB (12,9-14,2 gr/dL)	11,58±1,57 (7,0-13,7)	11,63±1,01	11,55±1,96	0,896
HCT (37,7-53,7(%))	34,80±4,73 (20,8-40,3)	34,93±3,33	34,69±5,80	0,900
MCV (81,1-96 fL)	79,70±4,76 (73,4-95,9)	79,46±3,75	79,90±5,61	0,822
MCH (27-31,2 pg)	26,56±2,03 (22,6-32,3)	26,50±1,88	26,60±2,23	0,905
MCHC (31,8-35,40 gr/dL)	33,32±1,25 (30,3-34,8)	33,35±1,40	33,30±1,16	0,933
RDW (11,5-14,5 (%))	13,84±1,72 (11,8-18,9)	13,90±1,79	13,80±1,73	0,886
Trombosit (150-400x10 ³ /UL)	352,38±120,14 (140,0-634,0)	302,91±81,76	394,78±133,82	0,043*
MPV (6,9-10,6 fL)	9,52±0,84 (8,1-12,1)	9,83±0,97	9,26±0,63	0,086
PCT (0,0-9,99 (%))	0,33±0,10 (0,2-0,6)	0,29±0,07	0,36±0,12	0,109
PDW (0,0-99,9 (%))	9,58±1,92 (7,8-17,5)	10,55±2,50	9,32±1,00	0,105
Lenfosit (1,09-2,99 x10 ³ /UL)	2,65±2,03 (0,6-7,4)	2,88±2,24	2,44±1,88	0,592
Monosit (0,24-0,79 x10 ³ /UL)	1,10±0,61 (0,3-2,6)	1,25±0,70	0,98±0,52	0,275
Basofil (0,0-0,08 x10 ³ /UL)	0,02±0,02 (0,0-0,1)	0,03±0,02	0,02±0,02	0,365
Nötrofil (1,63-6,96x10 ³ /UL)	12,74±6,77 (1,5-30,9)	13,47±6,39	12,12±7,26	0,622
Eozinofil (1,09-2,99x10 ³ /UL)	0,05±0,08 (0,0-0,3)	0,04±0,09	0,06±0,08	0,692

WBC: Beyaz Kan Hücresi, RBC: Kırmızı Kan Hücresi, HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobini, MCHC: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu, RDW: Kırmızı Kan Hücrelerinin Dağılım Genişliği ,MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, PCT: Prokalsitonin ,PDW: Trombosit Dağılım Genişliği

Student T testi *= $p \leq 0.05$, **= $p \leq 0.01$, ***= $p \leq 0.001$

Olguların başvuru anındaki hemogram parametreleri referans aralığına göre değerlendirildiğinde trombosit sayısı 352,38±120,14 x10³/UL'di (Min:140,0-Maks:634,0). Trombosit sayısı viral menenjit grubunda anlamlı derecede daha yüksek (394,78±133,82 x10³/UL) görülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,043*). WBC bakteriyel menenjit grubunda (17,62±5,91x10³/UL) daha yüksek olmasına rağmen viral menenjit grubuyla arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,436). (Tablo 4)

Tablo 5. Başvuru Anındaki Biyokimya Parametrelerinin Dağılımı

Parametreler (referans)	Ort±Ss (Min-maks)	Bakteriyel Ort±Ss	Viral Ort±Ss	P
Glukoz (60-100 mg/dL)	108,65±26,01(71,0-159,4)	109,89±31,78	107,60±21,07	0,828
Üre (10,8-38,4 mg/dL)	22,58±9,88 (8,6-56,7)	24,60±13,33	20,85±5,51	0,379
Kreatinin (0,45-0,77 mg/dL)	0,35±0,29 (0,1-1,6)	0,38±0,40	0,32±0,17	0,637
Total Protein (66-83 gr/dL)	6,38±0,78 (4,7-7,4)	6,15±0,64	6,58±0,85	0,167
Albumin (3,5-5,2 gr/dL)	3,80±0,56 (2,5-4,7)	3,55±0,55	4,01±0,49	0,034*
Total Bilirubin (0,3-1,2 mg/dL)	0,63±0,51 (0,2-2,5)	0,68±0,44	0,59±0,58	0,695
Direkt Bilirubin (0-0,2 mg/dL)	0,12±0,08 (0,1-0,4)	0,14±0,08	0,11±0,08	0,418
İndirekt Bilirubin (0-1,5 mg/dL)	0,50±0,43 (0,1-2,1)	0,53±0,37	0,48±0,49	0,758
ALT (0-35 U/L)	20,63±20,90 (4,2-88,9)	20,64±21,93	20,62±20,81	0,998
AST (0-30 U/L)	38,77±59,08 (10,0-323,0)	20,43±10,94	49,35±79,69	0,334
ALP (74-390 U/L)	227,87±275,69 (71,6-1533,0)	162,66±78,59	283,76±365,59	0,273
GGT (2-42 U/L)	42,80±105,29 (6,5-545,0)	57,90±153,72	29,87±30,56	0,510
LDH (0-248 U/L)	280,32±87,85(134,3-539,0)	281,40±84,88	279,40±93,50	0,955
CK (22-200 U/L)	96,69±69,90 (16,4-287,0)	99,00±7,28	94,70±63,79	0,879
Ürik Asit (3,5-7,2 mg/dL)	3,85±1,97 (0,1-9,6)	4,32±2,37	3,44±1,54	0,266
Kalsiyum (8,8-10,6 mg/dL)	9,51±1,97 (8,1-10,8)	9,17±0,53	9,79±0,50	0,005**
Fosfor (2,5-4,5 mg/dL)	3,88±1,01 (2,4-6,3)	3,52±0,88	4,18±1,04	0,097
Magnezyum (1,9-2,5 mg/dL)	1,98±0,22 (1,5-2,4)	1,96±0,27	1,99±0,17	0,722
Sodyum (136-146 mmol/L)	133,46±4,01 (126,8-142,2)	133,12±4,31	133,76±3,88	0,694
Potasyum (3,5-5,1 mmol/L)	4,25±0,60 (2,6-5,3)	4,03±0,77	4,44±0,32	0,116
Klor (101-109 mmol/L)	101,71±5,23 (91,0-114,0)	101,10±4,33	102,23±6,00	0,594
CRP (0-5 mg/l)	33,38±55,31 (0,1-199,8)	57,66±73,07	12,57±18,82	0,059

ALT:Alanin Aminotransferaz, AST:Aspartat Aminotransferaz, ALP:Alkalen Fosfataz, GGT:Gama Glutamil Transferaz, LDH:Laktat Dehidrogenaz, CK: Kreatinin Kinaz, CRP:C Reaktif Protein

Student T testi *= $p \leq 0.05$, **= $p \leq 0.01$, ***= $p \leq 0.001$

Olguların başvuru anındaki biyokimya parametreleri referans aralığına göre değerlendirildiğinde albümin seviyesi 3,80±0,56 gr/dL (Min:2,5- Maks:4,7) ve kalsiyum seviyesi 9,51±1,97 mg/dL'di (Min:8,1- Maks:10,8).

Albumin seviyesi viral menenjit grubunda anlamlı derecede daha yüksek ($4,01 \pm 0,49$ gr/dL) görülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,034^*$).

Kalsiyum seviyesi viral menenjit grubunda anlamlı derecede daha yüksek ($9,79 \pm 0,50$ mg/dL) görülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005^{**}$). (Tablo 5)

Tablo 6. BOS Multipleks PCR’da Saptanan Mikroorganizmaların Dağılımı

	Mikroorganizmalar	n/N Total (%)
Bakteri	Streptococcus Pneumoniae	9/12 (75)
	Neisseria Meningitidis	1/12 (8,3)
	Haemophilus Influenzae	1/12 (8,3)
	Listeria Monocytogenes	1/12 (8,3)
Virüs	Enterovirüs	8/14 (57,2)
	HHV-6	3/14 (21,4)
	CMV	2/14 (14,2)
	VZV	1/14 (7,1)

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı, PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu, HHV6: Human Herpes Virüs 6, CMV: Cytomegalovirüs, VZV: Varicella Zoster Virüs

BOS multiplex PCR sonuçlarında saptanan bakteriyel menenjit etkenlerinde en sık görülen mikroorganizma %75 (n=9) Streptococcus Pneumoniae iken viral menenjit menenjit etkenlerinde en sık görülen mikroorganizma %57,2 (n=8) oranıyla Enterovirüs’tür.(Tablo 6)

Tablo 7. Yaş Gruplarına Göre Etkenlerin Dağılımı

	3 ay -1 yaş n (%)	1-5 yaş n (%)	5 yaş üstü n (%)	P
Streptococcus Pneumoniae	1(16,7)	2(66,7)	6(35,3)	0,142
Neisseria Meningitidis	0(0)	0(0)	1(5,9)	
Haemophilus İnfluenzae	1(16,7)	0(0)	0(0)	
Listeria Monocytogenes	0(0)	1(33,3)	0(0)	
Enterovirüs	1(16,7)	0(0)	7(41,2)	
HHV-6	2(33,3)	0(0)	1(5,9)	
CMV	1(16,7)	0(0)	1(5,9)	
VZV	0(0)	0(0)	1(5,9)	
Toplam	6(100)	3(100)	17(100)	

Pearson Chi-Square Tests *= $p \leq 0.05$, **= $p \leq 0.01$, ***= $p \leq 0.001$

Olguların 3 ay -1 yaş grubu arasındaki dağılımında en sık %33,3 (n=2) oranıyla HHV-6, 1-5 yaş grubu arasında %66,7 (n=2) oranıyla en sık Streptococcus Pneumoniae, 5 yaş üstü grupta %41,2 (n=7) oranıyla en sık Enterovirüs görülmüştür. Yaş grupları arasında etkenlerin dağılımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,142$). (Tablo 7)

Tablo 8. BOS Tetkik Sonuçlarının ve Tedavi Sürelerinin Dağılımı

Parametreler	N	Ort± Ss (Min-Maks)	Bakteriyel Ort±Ss	Viral Ort±Ss	P
Lökosit (mm ³ te)	22	104,08±206,28 (0-1050)	144,58±293,56	69,36±78,12	0,365
Eritrosit (mm ³ te)	18	4508,62±19579,99 (0-100000)	120,33±245,64	8270,0±26536,7	0,299
BOS Glukoz (mg/dL)	26	54,28±27,38 (0,3-115,9)	49,15±33,74	58,67±20,81	0,388
BOS Protein (mg/dL)	26	141,92±169,96 (19-719)	178,83±207,95	110,28±128,95	0,315
Glukoz(BOS/Serum)	26	0,54±0,27 (0-1)	0,49±0,33	0,59±0,21	0,382
Tedavi Süresi (Gün)	26	10,81±6,57 (1-28)	13,83±5,68	8,21±6,33	0,027*

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

Student T testi *= $p \leq 0.05$, **= $p \leq 0.01$, ***= $p \leq 0.001$

Olguların ortalama tedavi süresi 10,81±6,57 gündür (Min:1- Maks:28). Bakteriyel menenjit grubundaki tedavi süresi (13,83±5,68 gün) viral menenjit

grubundaki tedavi süresine ($8,21\pm6,33$ gün) göre daha uzun görülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,027^*$).

Diğer BOS parametreleri arasında (Eritrosit, Lökosit, BOS Glukoz, BOS Protein, Glukoz BOS/Serum) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 8)

Tablo 9. Kültür Sonuçlarının ve Nöroradyolojik Görüntüleme Bulgularının Dağılımı

Parametreler		N/N Total (%)	Bakteriyel	Viral	P
			n/N Total (%)	n/N Total (%)	
Bos Kültürü	Üreme var	4/ 26 (15,4)	3/12 (25)	1/14 (7,1)	0,306
Kan Kültürü	Üreme var	7/ 26 (26,9)	4/12 (33,7)	3/14 (21,4)	0,665
İdrar Kültürü	Üreme var	0/ 26 (0)	0/12 (0)	0/14 (0)	
Beyin BT	Bulgu var	0/ 26 (0)	0/26 (0)	0/14 (0)	
Beyin MRG	Bulgu var	3/ 7 (42,8)	3/4 (75)	0/3 (0)	0,114
Solunum Yolu PCR	Üreme var	4/ 9 (44,4)	2/5 (40)	2/4 (50)	0,749

BT: Bilgisayarlı Tomografi, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme,

Olguların BOS Kültüründe üreme oranı %15,4 ($n=4$), kan kültüründe üreme oranı %26,9 ($n=7$) olup kültür sonuçlarının bakteriyel menenjit ve viral menenjit gruplarıyla karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,306$, $p=0,665$).

Yapılan nöroradyolojik görüntüleme yöntemlerinden beyin MRG 7 hastaya çekildi. 3 olguda (%42,8) patolojik bulgu saptandı. Bakteriye menenjit grubunda bulgu saptanma oranı (%75) daha fazlaydı fakat iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,114$) (Tablo 9)

Tablo 10. Etiyolojik Nedenlerin ve Klinik İzlem Özelliklerinin Dağılımı

Parametreler		n/N Total (%)	Bakteriyel	Viral	P
			n/N Total (%)	n/N Total (%)	
Geçirilmiş Cerrahi Öyküsü	Var	6/ 26 (23,1)	2/12 (16,7)	4/14 (28,6)	0,652
Travma Öyküsü	Var	2/ 26 (7,7)	2/12 (16,7)	0/14 (0)	0,203
Şant Katater	Var	5/ 26 (19,2)	2/12 (16,7)	3/14 (21,4)	1,000
Koklear İmplant	Var	0/ 26 (0)	0/12 (0)	0/14 (0)	
Nöral Tüp Defekti	Var	3/ 26 (11,5)	2/12 (16,7)	1/14 (7,1)	0,580
Meningokok Aşısı	Var	0/ 26 (0)	0/12 (0)	0/14 (0)	
Rutin Aşılama	Tam	24/ 26 (92,3)	11/12 (91,7)	13/14 (92,9)	1,000
LP Öncesi Antibiyotik Kullanma	Var	10/ 26 (38,5)	7/12 (58,3)	3/14 (21,4)	0,105
Yoğun Bakımda Yatış	Var	6/ 26 (23,1)	4/12 (33,3)	2/14 (14,3)	0,365
Göz Dibi	Papil ödem var	2/ 26 (7,7)	1/12 (8,3)	1/14 (7,1)	1,000
İşitme Testi	İşitme kaybı var	2/ 12 (16,7)	2/12 (16,7)	0/14 (0)	0,222
Konvülsiyon	Var	3/ 26 (11,5)	2/12 (16,7)	1/14 (7,1)	0,580
Komplikasyonlar	Var	2/ 26 (7,7)	2/12 (16,7)	0/14 (0)	0,203
Tedavide Steroid Kullanımı	Var	2/ 26 (7,7)	1/12 (8,3)	2/14 (14,3)	1,000

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu, LP: Lomber Ponksiyon

Olgular değerlendirildiğinde geçirilmiş cerrahi öyküsü olan toplam 6 hasta (%23,1) tespit edildi. Hastaların 5'i meningomiyelosel nedeniyle, 1'i konjenital kalp hastalığı nedeniyle opere edilmiş. Travma öyküsü olan 2 hastanın (%7,7) biri yüksekten düşme diğeri araç dışı trafik kazasıydı. Şant katateri olan 5 hasta (%19,2) vardı. Şant kataterlerinin 4'ü V/P (ventriküloperitonal) şant, 1'i EVD (eksternal ventriküler drenaj) şanttı. LP öncesi antibiyotik kullanımı olan 10 hasta (%38,5) vardı. Hastaların 9'una oral penisilin türevi antibiyotikler, 1'ine intravenöz antibiyotik tedavisi verilmişti. Yoğun bakımda yatışı olan 6 hasta vardı. Hastalar hastane yatışının ilk dört gününde yoğun bakıma transfer edilmişti. Yatan hastalarda mortalite izlenmedi. İşitme testi yatak başında 12 hastaya yapıldı. 2 hastada (%16,7) işitme kaybı tespit edildi. İşitme kaybı sensörinöral tipte olup hastalarda etken olarak Streptococcus Pneumoniae saptandı. 14

hastaya işitme testi için randevu alındı. Konvülsiyon saptanan 3 hasta (%11,5) vardı. Konvülsiyonlar afebril olarak hastane yatışının ilk dört gününde gerçekleşti. 2 hastada (7,7) komplikasyon gelişti. Komplikasyonların biri kronik miyopati diğeri nörojen mesaneydi. Tedavide 2 hastada (%11,5) steroid kullanıldı. Steroid işitme kaybı olan hastalarda komplikasyonları azaltılmak için kullanıldı.

Bakteriyel ve viral menenjit grupları arası dağılımda hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 10)

Tablo 11. Tedavi Ajanlarının Dağılımı

Antibiyotikler	n	%
Vankomisin+3. Kuşak SS	11	42,3
Vankomisin+Meropenem	3	11,5
Vankomisin+3. Kuşak SS+ Asiklovir	3	11,5
Seftriakson+Asiklovir	2	7,7
Amp.Sülbaktam+3. Kuşak SS	1	3,8
Tekli 3. Kuşak SS	4	15,4
Amp.Sülbaktam +Gentamisin + Meropenem	1	3,8
Meropenem+ Gansiklovir	1	3,8
	26	100

SS: Sefalosporin, Amp: Ampisilin

Tedavi ajanlarından en sık kullanılan kombinasyon %42,3 (n=11) oranında vankomisin + 3. Kuşak SS tedavisiydi.(Tablo 11)

Tablo 12. Komplikasyon ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişkisi

Parametreler		Komplikasyon Var n/N Total (%)	Komplikasyon Yok n/N Total (%)	P
Beyin MRG	Bulgu var	2/2(100)	1/24 (4,1)	0,000***
Kan Kültürü	Ürüne var	1/2 (50)	6/24 (25)	0,444
BOS Kültürü	Ürüne var	1/2 (50)	3/24 (12,5)	0,158

Pearson Chi-Square Tests *= $p\leq 0.05$, **= $p\leq 0.01$, ***= $p\leq 0.001$

Komplikasyonu olan olguların %100'ünde beyin MRG bulguları saptanırken komplikasyonu olmayan olguların yalnızca %4,1'inde beyin MRG bulgusu saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,000***$).

Kan kültürü ve BOS kültürü pozitifliği ile komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır($p>0,05$). (Tablo 12)

Tablo 13. Konvülsiyon ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişki

		Konvülsiyon Var	Konvülsiyon Yok	P
		n/N Total (%)	n/N Total (%)	
Beyin MRG	Bulgu var	1/3 (33,3)	2/23 (8,7)	0,242
Kan Kültürü	Ürüne var	3/3 (100)	4/23 (17,4)	0,002**
BOS Kültürü	Ürüne var	1/3 (33,3)	3/23 (13)	0,360
Cerrahi Geçirme	Var	1/3 (33,3)	5/23 (21,7)	0,654

Pearson Chi-Square Tests *= $p\leq 0.05$, **= $p\leq 0.01$, ***= $p\leq 0.001$

Konvülsiyonu olan tüm hastaların %100'ünde ($n=3$) kan kültüründe üreme tespit edildi. Konvülsiyonu olmayan hastaların %17,4'ünde ($n=2$) üreme görülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,002**$).

Beyin MRG, BOS kültürü ve cerrahi geçirme öyküsü ile konvülsiyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır($p>0,05$). (Tablo 13)

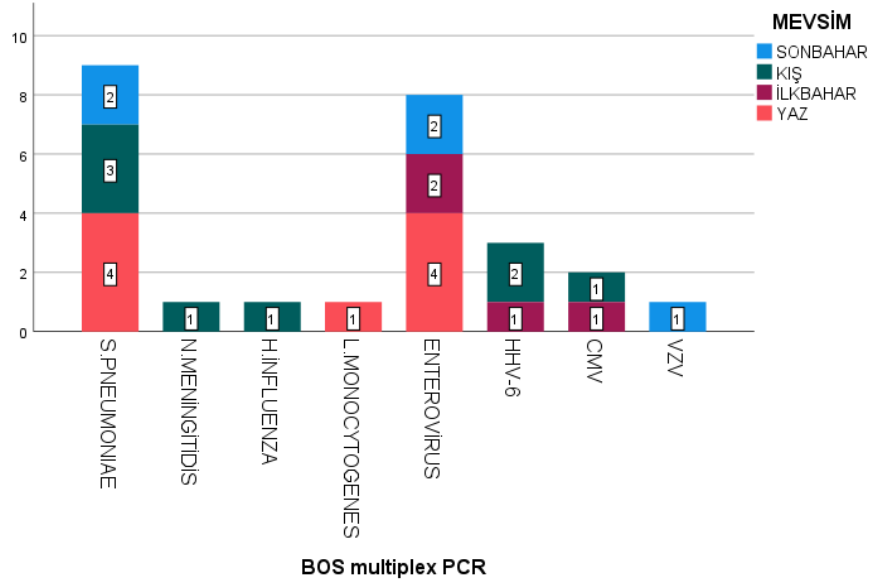
Tablo 14. LP Öncesi Antibiyotik Kullanımı Parametreleri Arasındaki İlişki

		LP Öncesi Antibiyotik Kullanımı Var	LP Öncesi Antibiyotik Kullanımı Yok	P
		n/N Total (%)	n/N Total (%)	
Kan Kültürü	Ürüne var	1/10 (10)	6/16 (37,5)	0,124
BOS Kültürü	Ürüne var	1/10 (10)	3/16 (18,7)	0,547
Yoğun Bakımda Yatış	Var	2/10 (20)	4/16 (25)	1,000

Pearson Chi-Square Tests *= $p\leq 0.05$, **= $p\leq 0.01$, ***= $p\leq 0.001$

LP öncesi antibiyotik kullanan olguların %10'unun kan kültüründe, %10'unun BOS kültüründe üreme tespit edilmiş, %20'sinin de yoğun bakıma yatışı

gerçekleşmiştir. LP öncesi antibiyotik kullanımı ile parametreler arasında anlamlı fark bulunmamıştır($p>0,05$). (Tablo 14)



Şekil 4. Mevsimlerin Etkenlere Göre Dağılımı

Tablo 15. Ense Sertliği ve BOS Laboratuvar Sonuçları Arasındaki İlişki (T-Testi)

	Ense Sertliği	Ort±Ss	P
Lökosit (mm ³ 'te)	Var	130,30±202,56	0,019*
	Yok	30,47±38,43	
Eritrosit (mm ³ 'te)	Var	4480,0±19273,62	0,393
	Yok	652,47±969,71	
BOS Glukoz(mg/dL)	Var	58,44±25,84	0,635
	Yok	54,62±27,84	
BOS Protein(mg/dL)	Var	120,88±145,50	0,781
	Yok	133,68±162,97	
Glukoz (BOS/Serum)	Var	0,57±0,25	0,904
	Yok	0,56±0,28	

Student T testi *= $p\leq 0.05$, **= $p\leq 0.01$, ***= $p\leq 0.001$

Ense sertliği olanlarda BOS direk bakısındaki lökosit sayısı (mm^3 'te) ortalama $130,30 \pm 202,56$ 'ydı. Ense sertliği olmayanlarda BOS direk bakısındaki lökosit sayısı (mm^3 'te) ortalama $30,47 \pm 38,43$ 'tü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,019^*$).

BOS eritrosit sayısı (mm^3 'te), BOS protein, BOS glukoz ve Glukoz (BOS/Serum) parametreleriyle ense sertliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 15)

Tablo 16. Fontanel Bombeliği ve BOS Laboratuvar Sonuçları Arasındaki İlişki (T-Testi)

	Fontanel Bombeliği	Ort $\pm$ Ss	P
Lökosit (mm^3'te)	Var	56,75 $\pm$ 41,99	0,545
	Yok	95,87 $\pm$ 178,74	
Eritrosit (mm^3'te)	Var	1217,50 $\pm$ 1271,19	0,728
	Yok	3253,13 $\pm$ 16274,58	
BOS Glukoz(mg/dL)	Var	36,42 $\pm$ 21,27	0,014*
	Yok	61,16 $\pm$ 25,60	
BOS Protein(mg/dL)	Var	229,87 $\pm$ 211,64	0,144
	Yok	104,34 $\pm$ 128,68	
Glukoz (BOS/Serum)	Var	0,40 $\pm$ 0,25	0,048*
	Yok	0,60 $\pm$ 0,25	

Student T testi *= $p \leq 0.05$, **= $p \leq 0.01$, ***= $p \leq 0.001$

Olgularda fontanel bombeliği olanların BOS Glukozu ortalama $36,42 \pm 21,27$ mg/dL, fontanel bombeliği olmayanlarda BOS Glukozu ortalama $61,16 \pm 25,60$ mg/dL'ydı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,014^*$).

Fontanel bombeliği olanlarda Glukoz (BOS/Serum) ortalama $0,40 \pm 0,25$ mg/dL, fontanel bombeliği olmayanlarda Glukoz (BOS/Serum) ortalama $0,60 \pm 0,25$ mg/dL'ydı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,048^*$).

BOS lökosit, BOS eritrosit ve BOS proteini parametreleriyle fontanel bombeliği arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 16)

Tablo 17. Kültür Sonuçları ile BOS Laboratuvar Sonuçları Arasındaki İlişki (T-Testi)

	BOS Kx	Ort±Ss	P
Lökosit (mm³'te)	reme Var	109,43±102,48	0,725
	reme Yok	85,41±173,06	
Eritrosit (mm³'te)	reme Var	72,29±89,98	0,588
	reme Yok	3406,49±16036,61	
BOS Glukoz(mg/dL)	reme Var	39,30±52,76	0,342
	reme Yok	60,01±17,93	
BOS Protein(mg/dL)	reme Var	373,57±245,58	0,020*
	reme Yok	81,76±65,53	
Glukoz (BOS/Serum)	reme Var	0,35±0,51	0,236
	reme Yok	0,60±0,17	

*Student T testi *= $p \leq 0.05$, **= $p \leq 0.01$, ***= $p \leq 0.001$*

Olgularda BOS kültüründe üreme olanların BOS Proteinini ortalama 373,57±245,58 mg/dL, BOS kültüründe üreme olmayanların BOS Proteinini ortalama 81,76±65,53 mg/dL'ydi. BOS kültüründe üreme olanların BOS Proteinini yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,020*$).

BOS lökosit, BOS eritrosit, BOS Glukoz ve Glukoz (BOS/Serum) parametreleriyle BOS kültürü arasında anlamlı fark bulunmamıştır($p>0,05$). (Tablo 17)

Tablo 18. Kültür Sonuçları ile BOS Laboratuvar Sonuçları Arasındaki İlişki (T-Testi)

	Kan Kx	Ort±Ss	P
Lökosit (mm³'te)	Üreme Var	197,45±295,37	0,143
	Üreme Yok	55,00±69,09	
Eritrosit (mm³'te)	Üreme Var	10958,36±29797,89	0,266
	Üreme Yok	366,20±775,26	
BOS Glukoz(mg/dL)	Üreme Var	42,84±30,08	0,043*
	Üreme Yok	61,26±24,00	
BOS Protein(mg/dL)	Üreme Var	235,09±236,08	0,075
	Üreme Yok	91,94±94,17	
Glukoz (BOS/Serum)	Üreme Var	0,43±0,31	0,057
	Üreme Yok	0,61±0,24	

*Student T testi *= $p \leq 0.05$, **= $p \leq 0.01$, ***= $p \leq 0.001$*

Olgularda kan kültüründe üremesi olanların BOS Glukozu ortalama 42,84±30,08 mg/dL, kan kültüründe üremesi olmayanların BOS Glukozu ortalama 61,26±24,00 mg/dL'ydı. Kan kültüründe üreme olanlarda BOS Glukoz düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,043*).

BOS lökosit, BOS eritrosit, BOS Protein ve Glukoz (BOS/Serum) parametreleriyle kan kültürü arasında anlamlı fark bulunmamıştır(p>0,05). (Tablo 18)

Tablo 19. Cinsiyet ile BOS Laboratuvar Sonuçları Arasındaki İlişki (T-Testi)

	Cinsiyet	Ort±Ss	P
Lökosit (mm³'te)	Erkek	105,00±196,15	0,394
	Kız	61,88±81,88	
Eritrosit (mm³'te)	Erkek	1007,41±2623,13	0,397
	Kız	6126,12±24193,39	
BOS Glukoz(mg/dL)	Erkek	52,40±27,74	0,137
	Kız	64,47±22,86	
BOS Protein(mg/dL)	Erkek	157,62±174,00	0,030*
	Kız	72,52±81,02	
Glukoz (BOS/Serum)	Erkek	0,51±0,28	0,073
	Kız	0,66±0,21	

*Student T testi *= $p \leq 0.05$, **= $p \leq 0.01$, ***= $p \leq 0.001$*

Olgular değerlendirildiğinde erkeklerde BOS Proteinini ortalama 157,62±174,00 mg/dL, kızlarda BOS Proteinini ortalama 72,52±81,02 mg/dL'ydı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,030*)

BOS lökosit, BOS eritrosit, BOS Glukoz ve Glukoz (BOS/Serum) parametreleriyle erkek ve kızlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır(p>0,05). (Tablo 19)

Tablo 20. Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi (Pearson Korelasyonu)

Laboratuvar Parametreleri	R	P
BOS Eritrosit – Nötrofil	-0,438	0,025*
BOS Eritrosit – Lenfosit	0,398	0,044*
BOS Lökosit - Glukoz (BOS/Serum)	-0,402	0,042*
BOS Protein - BOS Eritrosit	0,459	0,018*
BOS Protein - BOS Glukoz	-0,632	0,001**
BOS Protein - Tedavi Süresi	0,568	0,002**
BOS Glukoz – RBC	0,432	0,027*
BOS Glukoz – MCV	-0,389	0,050*
BOS Glukoz - Albumin	0,609	0,001***
BOS Glukoz - Glukoz (BOS/Serum)	0,946	0,000****
BOS Glukoz - Tedavi Süresi	-0,596	0,001**
Glukoz (BOS/Serum) - RBC	0,403	0,041*
Glukoz (BOS/Serum) - MCV	-0,415	0,035*
Glukoz (BOS/Serum) – Albumin	0,577	0,002**
Glukoz (BOS/Serum) - AST	0,392	0,048*
Glukoz (BOS/Serum) - Tedavi Süresi	-0,577	0,002**

Olguların BOS direk bakısındaki eritrosit sayısı (mm^3 'te) ile laboratuvar sonuçları arasındaki korelasyon ilişkisi incelendiğinde; nötrofil ile negatif korelasyon, lenfosit ile pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0,05$).

Olguların BOS direk bakısındaki lökosit sayısı (mm^3 'te) ile laboratuvar sonuçları arasındaki korelasyon ilişkisi incelendiğinde; Glukoz (BOS/Serum) ile negatif korelasyon tespit edildi ($p<0,05$).

Olguların BOS Protein ile laboratuvar sonuçları arasındaki korelasyon ilişkisi incelendiğinde; BOS Glukoz ile negatif korelasyon, BOS direk bakısındaki eritrosit sayısı (mm^3 'te) ve tedavi süresi ile pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0,05$).

Olguların BOS Glukoz ile laboratuvar sonuçları arasındaki korelasyon ilişkisi incelendiğinde; MCV ve tedavi süresi ile negatif korelasyon, RBC, albümin, Glukoz (BOS/Serum) ile pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0,05$).

Olguların Glukoz (BOS/Serum) ile laboratuvar sonuçları arasındaki korelasyon ilişkisi incelendiğinde; MCV ve tedavi süresi ile negatif korelasyon, RBC, albümin, AST ile pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0,05$). (Tablo 20)

Tablo 21. BOS Eritrosit ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Lineer Regresyon Analizi

Değişkenler	B	SH	β	t	P
Sabit	22465,878	12713,331		1,767	0,090
Nötrofil	-942,790	651,070	-0,326	-1,448	0,161
Lenfosit	-2239,457	2172,708	-0,232	-1,031	0,313

$r=.57$, $r^2=.33$, $\Delta r^2=.22$, $F=2.93$, $p=.009$

Tablo 22. BOS Lökosit ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Lineer Regresyon Analizi

Değişkenler	B	SH	β	t	P
Sabit	102,756	93,159		1,103	0,281
Glukoz (BOS/Serum)	2,416	152,763	0,003	0,016	0,988

$r=.57$, $r^2=.33$, $\Delta r^2=.22$, $F=2.93$, $p=.009$

Tablo 23. BOS Protein ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Lineer Regresyon Analizi

Değişkenler	B	SH	β	t	P
Sabit	315,729	103,121		3,062	0,006
Eritrosit	0,000	0,001	-0,014	-0,096	0,924
BOS Glukoz	-3,896	1,135	-0,628	-3,431	0,002**
Tedavi Süresi	3,536	4,746	0,137	0,745	0,464

$r=.57$, $r^2=.33$, $\Delta r^2=.22$, $F=2.93$, $p=.009$

Laboratuvar parametrelerinin BOS Proteinini üzerindeki etkisi incelendiğinde, BOS glukozu ile negatif korelasyon gösterdiği anlamlı kabul edilmiştir ($p=0,002^*$). (Tablo 23)

Tablo 24. BOS Glukoz ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Lineer Regresyon Analizi

Değişkenler	B	SH	β	t	P
Sabit	-16,705	43,645		-0,383	0,706
RBC	0,591	2,922	0,015	0,202	0,842
MCV	0,070	0,407	0,012	0,172	0,865
Albumin	3,164	3,237	0,065	0,977	0,340
Glukoz (BOS/Serum)	93,279	6,234	0,939	14,963	0,000***
Tedavi Süresi	-0,020	0,288	-0,005	-0,071	0,944

$r=.57$, $r^2=.33$, $\Delta r^2=.22$, $F=2.93$, $p=.009$

Laboratuvar parametrelerinin BOS Glukozu üzerindeki etkisi incelendiğinde, Glukoz (BOS/Serum) ile pozitif korelasyon gösterdiği anlamlı kabul edilmiştir ($p=0,000^*$). (Tablo 24)

Tablo 25. Glukoz (BOS/Serum) ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Lineer Regresyon Analizi

Değişkenler	B	SH	β	t	P
Sabit	0,461	1,477		0,312	0,758
RBC	0,097	0,100	0,249	0,974	0,342
MCV	-0,003	0,014	-0,055	-0,230	0,820
Albumin	0,023	0,109	0,046	0,209	0,837
AST	0,001	0,001	0,281	1,654	0,114
Tedavi Süresi	-0,021	0,009	-0,500	-2,343	0,030*

$r=.57$, $r^2=.33$, $\Delta r^2=.22$, $F=2.93$, $p=.009$

Laboratuvar parametrelerinin Glukoz (BOS/Serum) üzerindeki etkisi incelendiğinde, Tedavi süresi ile negatif korelasyon gösterdiği anlamlı kabul edilmiştir ($p=0,030^*$). (Tablo 25)

5. TARTIŞMA

Menenjit beyni ve spinal kordu saran meninkslerin enflamasyonu sonucu ciddi derecede hayati tehlikesi olan bir merkezi sinir sistemi enfeksiyonudur. Etiyolojisinde enfeksiyöz (viral, bakteriyel, fungal ve paraziter) ve non-enfeksiyöz nedenler rol oynamaktadır. Bu hastalığın morbidite, mortalite ve komplikasyon görülme sıklığı fazla olduğundan erken tanı ve tedavi son derece önemlidir(1,2,3).

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında Menenjit ve Ensefalit tanılarını ile yatırılan hastaların BOS multiplex PCR yöntemiyle, erken tanı beraberinde hızlı ve etkili tedavinin verilmesini amaçlamaktadır.

Menenjit epidemiyolojisi yaşanan coğrafi bölgeye, sosyoekonomik seviye ve ülkelerin aşılama plan ve programlarına göre değişiklik göstermektedir(18). Japonyada 2024 yılında Mizuno ve arkadaşlarının(126) 221 olguyla yaptığı çalışmada %58,4'ü erkek %41,5'i kız olarak bulunmuştur. Ülkemizde 2023 yılında Babayeva ve arkadaşlarının(127) 48 olguyla yaptığı çalışmada yaş ortalaması $83,46 \pm 62,68$ ay, olguların %79,2'si erkek, %20,8'i kız olarak bulunmuştur. 2013 yılında Abuhandan ve arkadaşlarının(128) 92 olguyla yaptığı çalışmanın yaş ortalaması $4,2 \pm 4,1$ yıl, olguların %54,3'ü erkek, %45,7'si kız olarak bulunmuştur. Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak yaş ortalaması $5,42 \pm 4,25$ yıl (Min:3 ay – Maks:15 yıl) olup medyan 6 yıldır. Hastaların 16'sı erkek (% 61,5) ve 10'u kız (%38,5) olarak bulundu.

Çocuklarda menenjit vakalarının görüldüğü mevsimler ve aylar, hastalığa neden olan etken ve coğrafi bölgeye bağlı olarak değişebilmektedir. Bölgesel farklılıklar ve epidemiyolojik faktörler nedeniyle her bölge için ayrı değerlendirme yapılmalıdır. Temmuz, Ağustos ve Eylül aylarında vakalar daha yüksektir. Amerika Birleşik Devletlerinde 2017'de Paireau ve arkadaşlarının(129) yaptığı bir çalışmada, dünya genelinde 66 ülkenin bakteriyel menenjit insidansı ve mevsimsel dağılımının analizi incelendi. Bu çalışmayla bölgeler arası mevsimsel dağılımın farklılığı bildirilmiştir. Etiyopya'da 2018 yılında Amare ve arkadaşlarının(130) yaptığı çalışmada bakteriyel menenjitli hastalar Mart ve Şubat aylarında başvurduğu bildirilmiştir. Ülkemizde 2014 yılında Acar ve arkadaşlarının(131) yaptığı bir derlemede bakteriyel menenjitlerin genellikle kış ve ilkbahar mevsimlerinde görüldüğü (aralık, ocak ve şubat aylarında vakalar daha yüksek), viral menenjitlerin genellikle yaz ve sonbahar mevsimlerinde görüldüğü (temmuz, ağustos ve eylül) bildirilmiştir. Akkaya ve arkadaşlarının(132) 2017 yılında 50 olguyla yaptığı çalışmada viral menenjitlerin yaz mevsiminde daha çok görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak en yüksek vaka

oranları yaz (%34,6) ve kış (%30,8) aylarında gözlenmiştir. Bakteriyel menenjitler %41,7 oranıyla yaz ve kış mevsimlerinde eşit şekilde dağılırken, viral menenjitler %28,6 oranıyla yaz ve ilkbahar mevsimlerinde daha fazla görülmüştür.

Menenjitin görülme sıklığı yaş arttıkça azalmaktadır (25). Çocuklarda menenjit en sık 5 yaş altında görülmektedir. Ülkemizde Ceyhan ve arkadaşlarının(133) 2013-2014 yıllarında yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada 1-4 yaş arası %41,2 oranında olgu bildirilmiş. Kara Uzun ve arkadaşlarının(134) 2017 yılında yayınladığı 54 olgulu bir çalışmada 5 yaş altında %72 (n=39) hasta bildirilmiştir. 2020 yılında Bor ve Çokuğraş'ın (135) yayınlamış olduğu çalışmada olguların %67,4 oranında 5 yaş altında olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada literatürden farklı olarak %65,4 oranında 5 yaş üstü olgu görülmüştür.

Menenjit, hızlı ve doğru tanı konulması gereken acil bir durumdur. tanı sürecinde başvuru şikayetleri ve fizik muayene bulguları kritik rol oynar ancak genellikle laboratuvar ve radyolojik incelemelerle desteklenmesi gerekir. Klinik bulgular, menenjitin tanısında ilk ipuçlarını sağlasa da, özgüllükleri ve duyarlılıkları sınırlıdır(75,76,78). Çinde 2014 yılında Chen ve arkadaşlarının(136) yaptıkları çalışmada ateş (%91,9) ve kusma (%55) en başvuru şikâyeti, meninks irritasyon bulgusu (%17,6) en sık fizik muayene bulgusu olarak bildirilmiş. Brezilyada 2023 yılında Marinho ve arkadaşlarının(137) yaptığı bir çalışmada ateş (%53,7) kusma (%41,6) ve ense sertliği (%17,5) en sık başvuru şikâyeti ve fizik muayene bulgusu olarak bildirilmiştir. Ülkemizde Işı kay ve Yılmaz'ın(138) 2013 yılında 20 olguyla yaptığı bir çalışmada ateş yüksekliği (n=16, %80) ve kusma (n=12, %60) en sık başvuru şikâyetleri, meninks irritasyon bulgusu (n=10, %50) en sık fizik muayene bulgusu olarak bildirilmiştir. 2019 yılında Ulusoy ve arkadaşlarının(139) yaptığı bir başka çalışmada nörolojik bulgular (nöbet, baş ağrısı) %40,5 ve kusma %28,3 oranıyla en sık başvuru şikâyetleri olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak Olguların %84,6'sında ateş yüksekliği, %76,9'unda kusma şikayeti, %57,7'sinde ense sertliği ve %46,2'sinde Kernig ve Brudzinski bulguları pozitif tespit edilmiştir.

Menenjitin tanısında hemogram parametrelerinin tanısal değerleri düşüktür. Yetişkinlerde bazı çalışmalar bakteriyel menenjit ve tüberküloz menenjit vakalarında trombosit fonksiyon bozukluğu ve trombosit sayısının düşüklüğü gibi sonuçları bildirilmiştir. Hindistanda 2020 yılında Verma ve arkadaşlarının(140) yetişkinlerde 123 ardışık hastanın prospektif incelenmesinde trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğu olan olgular bildirmiştir. Kenyada 2002 yılında Amayo ve

arkadaşlarının(141) yetişkinlerde meningokokal menenjitli hastalarda trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğu olan olgular bildirmiştir. Bu çalışmada çocuk hastalarda **trombosit sayısının** viral menenjit grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunması, bu parametrenin menenjitin ayırıcı tanısında yardımcı olabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, trombosit sayısı menenjitin ayırıcı tanısında destekleyici bir parametre olabilir; ancak kesin tanı için kapsamlı klinik ve laboratuvar değerlendirmesi gereklidir.

Albumin, karaciğer tarafından sentezlenen ve plazmada en bol bulunan proteindir. Vücutta onkotik basıncın korunması, madde taşınımı ve anti-inflamatuar etkiler gibi önemli işlevleri vardır. İnflamatuar süreçlerde, özellikle ciddi enfeksiyonlarda, albumin düzeylerinde düşüş gözlemlenebilir. Bakteriyel menenjitte albumin seviyelerindeki düşüş, inflamasyonun şiddeti ve vasküler geçirgenlik artışıyla ilişkili olabilir. Viral menenjitte ise inflamasyon daha hafif seyrettiğinden, albumin seviyelerinde belirgin bir değişiklik beklenmez. Bu nedenle, albumin düzeylerinin izlenmesi, menenjitli çocukların değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Literatürde bu konuyla ilgili çalışma yoktur. Jaber ve arkadaşlarının(142) Suudi Arabistanda 2009 yılında yaptığı bir çalışmada menenjitli hastalarda albumin düzeyinin düşüklüğü vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da viral menenjit grubunda albumin seviyesi bakteriyel menenjit grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

Ciddi enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlar sırasında hipokalsemi (düşük serum kalsiyum düzeyi) gelişebilir. Bu durum, sitokinlerin salınımı, böbrek fonksiyonlarındaki değişiklikler ve albumin düzeylerindeki düşüş gibi faktörlere bağlı olabilir. Literatürde Birleşik Krallıkta 2000 yılında Baines ve arkadaşlarının(143) yapmış olduğu bir çalışmada meningokok menenjitinde hipokalsemi olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da viral menenjit grubunda kalsiyum seviyesi bakteriyel menenjit grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

Çocuklarda menenjitte albumin ve kalsiyum düzeyleri arasındaki ilişkiyi netleştirmek için daha spesifik araştırmalara ihtiyaç vardır. Mevcut literatürde bu konuya dair sınırlı veri bulunduğundan, klinik uygulamada albumin ve kalsiyum düzeylerinin rutin olarak izlenmesi önerilir.

BOS PCR, beyin omurilik sıvısında (BOS) bulunan patojenlerin hızlı ve hassas tespiti için kullanılan bir moleküler tanı yöntemidir. Bu test, menenjit ve ensefalit gibi merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının etkenlerini belirlemede önemli bir rol oynar. Geleneksel kültür yöntemlerine kıyasla daha kısa sürede sonuç verir, bu da erken

tedaviye olanak tanır. PCR teknolojisi sayesinde düşük miktardaki patojenik DNA veya RNA'yı tespit edebilir(98,99,144). Streptococcus pneumoniae, tüm yaş gruplarında en sık görülen bakteriyel menenjit etkenidir. Aşılamanın yaygınlaşmasına rağmen, pnömokokun hâlâ ciddi bir menenjit nedeni olduğu bilinmektedir. Neisseria meningitidis, özellikle genç yaş gruplarında ciddi salgınlara neden olabilir. Meningokokal aşılama programları, bu patojenin insidansını önemli ölçüde azaltmıştır. Haemophilus influenzae tip b (Hib), Hib aşısının yaygın kullanımı sonrası nadiren menenjite neden olmaktadır. Listeria monocytogenes, özellikle yenidoğanlar, yaşlılar ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda daha yaygındır. Enterovirüsler, viral menenjitin en yaygın nedenidir. Yaz ve sonbahar aylarında salgınlara neden olduğu bildirilmiştir. HHV-6, genellikle bağışıklık sistemi zayıf hastalarda klinik olarak önem taşır. Bebeklik döneminde sık görülür. CMV, özellikle immün baskılanmış bireylerde ciddi enfeksiyonlara yol açabilir. VZV, suçiçeği veya zona enfeksiyonunun bir komplikasyonu olarak menenjite neden olabilir. Çinde 2022 yılında Wang ve arkadaşlarının(145) 29 eyelatte yaptığı çok merkezli bir çalışmada bakteriyel etkenler arasında en sık Streptococcus pneumoniae, viral etkenler arasında en sık Enterovirüs olduğu ve etkenlerin 5-17 yaş arasında daha çok görüldüğü bildirilmiştir. Güney Kore'de 2021 yılında Parkı ve arkadaşlarının(146) yaptığı bir çalışmada bakteriyel etkenler arasında en sık Streptococcus pneumoniae, viral etkenler arasında en sık Enterovirüs bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde 2022 yılında Waldrop ve arkadaşlarının(147) yapmış olduğu bir çalışmada bakteriyel etkenler arasında en sık Streptococcus pneumoniae, viral etkenler arasında en sık Enterovirüs bildirilmiştir. Ülkemizde 2023 yılında Babayeva ve arkadaşlarının(127) yaptığı bir çalışmada bakteriyel etkenler arasında en sık Streptococcus pneumoniae, viral etkenler arasında en sık Enterovirüs bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak bakteriyel etkenler arasında en sık Streptococcus pneumoniae, viral etkenler arasında en sık Enterovirüs bulunmuştur. Yaş gruplarına göre etkenlerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olsa da (p=0,142) etkenler arasında en sık Streptococcus pneumoniae ve Enterovirüs daha fazla görülmüştür.

Çocuklarda menenjit tedavi süresi, enfeksiyonun etkenine ve hastanın klinik durumuna bağlı olarak değişiklik gösterir. Genel olarak, bakteriyel menenjit tedavisi daha uzun sürerken, viral menenjit tedavisi daha kısa sürede tamamlanır. Polonyada 2020 yılında Toczyłowski ve arkadaşlarının(148) yapmış olduğu çalışmada bakteriyel menenjitli hastaların tedavi süreleri 24 gün, viral menenjitli hastaların tedavi süreleri 8

gün olarak bildirilmiştir. 2006 yılında Amerika birleşik devletlerinde Holmquist ve arkadaşlarının(149) yapmış olduğu çalışmada bakteriyel menenjitli hastaların tedavi süreleri ortalama 16,6 gün, viral menenjitli hastaların tedavi süreleri 4,1 gün olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak bakteriyel menenjit grubundaki tedavi süresi viral menenjit grubuna göre anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur.

Menenjitin tanısında, kültür testleri ve görüntüleme yöntemleri bir arada kullanılarak enfeksiyonun etkeni ve komplikasyonları değerlendirilir. BOS kültürü, bakteriyel menenjitin tanısında ve etken mikroorganizmanın belirlenmesinde altın standart yöntemdir. Kan kültürü, özellikle bakteriyel menenjitte BOS kültürünün negatif olduğu durumlarda tanıya katkı sağlar (96). BT, menenjitin tanısında sınırlı bir role sahip olmakla birlikte komplikasyonların değerlendirilmesinde faydalıdır. MRG, menenjitin tanısında ve komplikasyonlarının detaylı değerlendirilmesinde tercih edilen yöntemdir(100,101). Bizim çalışmamızda, bakteriyel ve viral menenjit olgularında BOS ve kan kültürü pozitiflik oranları ile nöroradyolojik görüntüleme bulguları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, menenjitin tanısında kültür sonuçlarının sınırlı duyarlılığa sahip olduğunu ve nöroradyolojik görüntülemenin özellikle bakteriyel menenjitlerde önemli bilgiler sağlayabileceğini göstermiştir ancak BOS ve kan kültürlerinin pozitiflik oranlarının düşük olması, özellikle antibiyotik başlanmış hastalarda kültür duyarlılığının azaldığını göstermektedir.

Geçirilmiş cerrahi öyküsü, özellikle meningomiyelosel gibi durumlarda, menenjit gelişimi için predispozan bir faktör olarak kabul edilmektedir. Şant enfeksiyonları da bu hasta grubunda önemli bir risk faktörüdür. Travma öyküsü, menenjit için dolaylı bir risk faktörü olabilir. Travma sonrası BOS bariyerinin bozulması enfeksiyon gelişimini kolaylaştırabilir. Şant enfeksiyonları, özellikle bakteriyel menenjit etkenleri arasında önemli bir yer tutar. LP öncesi antibiyotik kullanımı, BOS kültür pozitiflik oranını düşürebilir. Bu nedenle, menenjit şüphesi olan hastalarda LP mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. Yoğun bakım yatışı, menenjitli hastalarda ciddi komplikasyon riski olan durumlarda gereklidir. Ancak bu çalışmada mortalite izlenmemesi, etkin bir tedavi ve izlem sürecini göstermektedir. Bakteriyel menenjit, özellikle pnömokok enfeksiyonlarında işitme kaybına neden olabilir. Bu durum, menenjitin sık görülen nörolojik sekellerinden biridir. Menenjitte nörolojik ve sistemik komplikasyonlar sık görülebilir. Özellikle bakteriyel menenjitte komplikasyon oranı daha yüksektir. Kortikosteroidlerin bakteriyel menenjitte inflamasyonu azaltarak

komplasyonları önlediği bilinmektedir. Ancak viral menenjitte steroid kullanımının etkinliği sınırlıdır. Brezilyada 2011 yılında Santos ve arkadaşlarının(150) yaptığı bir çalışmada travma sonrası menenjit etkeni olarak Streptococcus pneumoniae bildirilmiştir. Kenyada 2013 yılında Karanja ve arkadaşlarının(151) yapmış olduğu bir çalışmada bakteriyel menenjitli hastalarda en sık sensörinöral tipte işitme kaybı olup en sık menenjit etkeni Streptococcus pneumoniae olarak bildirilmiştir. in’de 2022 yılında Tian ve arkadaşlarının(152) yaptığı randomize kontrollü bir meta-analiz çalışmasında bakteriyel menenjitli hastalarda komplasyonların azaltılması için steroid kullanılmış ve tedaviden fayda görüldüğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, bakteriyel ve viral menenjit tanısı alan hastalarda geçirilmiş cerrahi öykü, travma öyküsü, şant varlığı, lomber ponksiyon (LP) öncesi antibiyotik kullanımı ve işitme kaybı gibi faktörler değerlendirilmiştir. Ayrıca, komplasyonlar ve tedavi sürecinde steroid kullanımı gibi klinik özellikler karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak travma öyküsü(n=2) ve sensörinöral tipte işitme kaybı(n=2) olanlarda Streptococcus pneumoniae menenjit etkeni olarak görülmüştür. Steroid (n=2) komplasyonların azaltılması için işitme kaybı olan hastalarda kullanılmıştır. Bakteriyel ve viral menenjit grupları arasında anlamlı bir fark bulunmaması, bu özelliklerin tanısai değerinin sınırlı olduğunu göstermiş fakat daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmalar, bu faktörlerin menenjitin tanı ve prognozundaki rolünü daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.

Menenjitli ocuklarda antibiyotik tedavisi, bakteriyel menenjitin mortalite ve morbiditesini azaltmada kritik öneme sahiptir. Tedaviye geniş spektrumlu antibiyotiklerle hızlı bir başlangış yapılmalı, etken belirlendikten sonra tedavi daraltılmalıdır. Amerika Birleşik Devletlerinde 2020 yılında Alamarat ve arkadaşlarının(19) yapmış olduğu bir çalışmada Vankomisin + 3. Kuşak SS kombinasyonu ilk tercih olarak kullanıldığı bildirilmiştir. Fransada 2009 yılında Sarlangue ve arkadaşlarının(153) yapmış olduğu bir çalışmada Vankomisin + 3. Kuşak SS kombinasyonu ilk tercih olarak kullanıldığı bildirilmiştir. Bizim alışmamızda da tedavi ajanı olarak çoğunlukla Vankomisin + 3. Kuşak SS kombinasyonu (n=11, %42,3) kullanıldı. Vankomisin + Meropenem kombinasyonu (n=3, %11,5) genellikle komplasyon riski yüksek ve tedaviye dirençli olgularda kullanıldı. Asiklovir kullanılan kombinasyon tedavilerinde HSV, VZV etken olarak görüldü. Gansiklovir kullanılan kombinasyon tedavisinde ise CMV etken olarak görüldü. Ampisilin sülbaktam kullanılan kombinasyon tedavisinde Listeria monocytogenes etken olarak

görüldü. L. Monocytogenes genellikle immün sistemi zayıf kişiler, yenidoğanlar ve yaşlılarda görülen bir etkidir. Bu hastamız 2 yaşındaydı ve immün yetmezliği mevcuttu.

Menenjitte komplikasyonların değerlendirilmesinde beyin MRG'nin yüksek tanısal değeri bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde 2020 yılında Orman ve arkadaşlarının (154) yaptığı bir çalışmada menenjitli hastaların komplikasyonlarını değerlendirmede beyin MRG görüntülemeyle arasında anlamlı fark olduğunu bulduğunu bildirmiştir. Danimarkada 2020 yılında Svendsen ve arkadaşlarının (155) yaptığı bir çalışmada nörolojik sekellerle beyin MRG görüntüleme arasında anlamlı fark olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da komplikasyonu olan hastaların %100'ünde beyin MRG'de patolojik bulgular saptanmıştır. Komplikasyonu olmayan hastaların yalnızca %4,1'inde MRG bulguları görülmüştür. Bu çalışmayla gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Sonuç olarak beyin MRG Menenjitte komplikasyonların değerlendirilmesinde önemli bir yöntemdir. Özellikle bakteriyel menenjitli hastalarda komplikasyonların erken tespiti için rutin olarak kullanılmalıdır.

Menenjitli çocuklarda nöbet geçirme, enfeksiyonun merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinin bir göstergesi olabilir. Nöbetler, hem bakteriyel hem de viral menenjitlerde görülebilir, ancak genellikle enfeksiyonun şiddeti ve tipine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu çalışma menenjitli hastalarda konvülsiyon varlığı ile laboratuvar ve klinik parametreler arasındaki ilişkiyi incelenmiştir. Elde edilen bulgular, konvülsiyon gelişiminin özellikle kan kültür pozitifliği ile anlamlı bir ilişki gösterdiğini, ancak diğer parametrelerle doğrudan bağlantısının olmadığını ortaya koymaktadır. Menenjitte konvülsiyon varlığında MRG bulgularının daha sık görülmesi beklenebilir. Ancak bu çalışmada örneklem sayısının sınırlı olması anlamlı bir fark saptanmasını zorlaştırmış olabilir. BOS kültürü pozitifliği, menenjitin tanısında kritik öneme sahip olmasına rağmen konvülsiyon riskini öngörmede sınırlı bir rol oynamaktadır. Literatürde bakteriyel menenjitli çocuklarda bakteriyemi varlığının nörolojik komplikasyonlarla ilişkili olduğunu gösteren çok az çalışma vardır ve bu ilişkiyi netleştirmek için daha spesifik araştırmalara ihtiyaç vardır.

LP öncesi antibiyotik kullanımı, kan kültürü ve BOS kültürü pozitiflik oranlarını etkileyebilir, ancak bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Antibiyotik kullanımının BOS kültür pozitifliğini azaltabileceği göz önünde bulundurularak, menenjit şüphesi olan hastalarda antibiyotik başlamadan önce BOS ve

kan kültür örnekleri alınmalıdır. Yoğun bakım yatışı, hastanın klinik durumuna bağlıdır ve antibiyotik kullanımından bağımsız olarak gerçekleşebilir. Bu bulgular, menenjitin tanı ve yönetiminde kültür dışı yöntemlerin (örn. PCR) önemini vurgulamaktadır.

Ense sertliği, menenjitte beyin zarlarındaki inflamasyonun klinik bir göstergesidir. BOS lökosit düzeyi, beyin omurilik sıvısında bulunan beyaz kan hücrelerinin (lökositlerin) sayısını ifade eder. BOS lökosit düzeyi, merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının tanısında önemli bir biyobelirteçtir. 2024 yılında Zarak Khan ve arkadaşlarının(156) yapmış olduğu bir çalışmada bakteriyel menenjitli hastaların %48'inde ense sertliği görülmüştür. Ense sertliğinin duyarlılığı anlamlı bulunmuştur. 2012 yılında Laman ve arkadaşlarının(157) yapmış olduğu çalışmada kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastaların %89,4'ünde ense sertliği görülmüştür. Ense sertliğinin duyarlılığı anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olarak menenjitli hastalarda ense sertliği ile BOS laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki incelenmiş ense sertliği olan hastalarda BOS lökosit sayısının anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Fontanel bombeliği, genellikle menenjit tanısı alan küçük çocuklarda görülen önemli bir klinik bulgudur. Fontanel bombeliği, artmış intrakraniyal basınç veya beyin omurilik sıvısındaki inflamatuvar değişiklikler nedeniyle oluşur ve genellikle ciddi bir merkezi sinir sistemi enfeksiyonunun habercisidir. Hollanda'da 2024 yılında Groeneveld ve arkadaşlarının(158) yapmış olduğu çalışmada fontanel bombeliği bakteriyel menenjitli hastalarda %81 ve sepsisli hastalarda %10 olduğu görülmüş ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. BOS glukozunun bakteriyel menenjitli grupta düşük, sepsisli hasta grubunda normal olduğu bulunmuş ve bu iki grup arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda fontanel bombeliği olan ve olmayan hastalarda BOS laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Bulgular, fontanel bombeliği olan hastalarda BOS glukoz düzeyinin anlamlı derecede düşük, Glukoz (BOS/Serum) oranının ise daha düşük olduğunu göstermektedir. Glukoz (BOS/Serum) oranının düşüklüğü, bakteriyel menenjitte sık gözlemlenen bir bulgudur. Fontanel bombeliği ile bu oranın düşüklüğü arasındaki ilişki, menenjitin şiddetli seyrettiğini gösterebilir. Ancak diğer parametrelerle (BOS lökosit, eritrosit ve protein) arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgular, menenjitin tanı ve prognoz değerlendirmesinde fontanel bombeliği ve BOS biyokimya parametrelerinin bir arada değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

BOS (Beyin Omurilik Sıvısı) kültürü, menenjitin bakteriyel veya viral olup olmadığını belirlemek için kullanılan altın standart yöntemlerden biridir. BOS proteinini ise merkezi sinir sistemindeki inflamasyonun ve kan-beyin bariyeri bozulmasının bir göstergesi olarak değerlendirilir. Özellikle bakteriyel menenjitte BOS kültürü pozitifliği ile BOS protein düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olabilmektedir. Wang ve Zhu'nun (159) yapmış olduğu bir çalışmada bakteriyel menenjitli hastaların BOS kültürde üremesi olanlar ile olmayanların BOS protein düzeyleri karşılaştırılmış. BOS kültüründe üremesi olanlarda BOS proteinini anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak BOS kültüründe üreme olan hastaların BOS protein düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Kan kültürü pozitifliği ile BOS glukoz düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki, özellikle bakteriyel menenjitte sıkça gözlemlenir. Kan kültür pozitifliği, genellikle bakteriyel enfeksiyonun sistemik yayılımını ve şiddetini gösterirken, BOS glukoz düşüklüğü bakteriyel enfeksiyonun merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisini yansıtır. Amerika Birleşik Devletlerinde 2006 yılında Garges ve arkadaşlarının(160) yapmış olduğu çalışmada bakteriyel menenjitli hastaların kan kültürleri ve beyin omurilik sıvısı parametreleri arasındaki ilişki araştırılmış. Çalışma bakteriyemi varlığında bos glukoz düşüklüğü saptandığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da kan kültür pozitifliği ile BOS laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirildi. Kan kültüründe üremesi olan hastalarda BOS glukoz seviyesinin anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bir çok çalışmada BOS glukoz düşüklüğü ve kan kültüründe üremenin bakteriyel menenjitte ilişkisi anlamlı bulunmuş olsa da bu iki parametrenin doğrudan ilişkisi değerlendirilmemiştir.

BOS protein düzeyinin erkeklerde daha yüksek olması, menenjitin cinsiyetler arasındaki inflamatuvar yanıt farkını yansıtabilir. 2024 yılında Liu ve arkadaşlarının(161) yapmış olduğu çalışmada bakteriyel menenjitin erkeklerde daha sık görüldüğü ve bu hastaların BOS Proteinlerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. 2024 yılında Deniz ve arkadaşlarının (162) yapmış olduğu çalışmada bakteriyel menenjitin erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamız erkek ve kız çocuklar arasında BOS laboratuvar parametrelerinin karşılaştırmasını içermektedir. Bulgular, erkeklerde BOS protein seviyesinin kızlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, menenjitin tanı ve prognoz değerlendirmesinde cinsiyet farklılıklarının

etkilerini daha iyi anlamak için daha geniş örneklem gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

BOS laboratuvar parametreleri (BOS eritrosit, BOS lökosit, BOS protein, BOS glukoz düzeyleri ve glukoz (BOS/Serum) oranı), hem menenjitin tanısında hem de enfeksiyonun ciddiyeti hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır(83,86,91,95). BOS laboratuvar parametrelerinin diğer klinik/laboratuvar sonuçları ve tedavi süreleriyle arasındaki korelasyon ilişkileri, bakteriyel ve viral menenjitlerin ayırt edilmesine yardımcı olabilir. Böylelikle menenjitin tanı ve tedavisinde multidisipliner bir yaklaşımı desteklemiş olur. Romanyada 2023 yılında Caragheorgheopol ve arkadaşlarının(163) yapmış olduğu bir çalışmada viral menenjitli hastalarda BOS Glukoz ve BOS Protein arasında negatif yönde bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde 2017 yılında Baud ve arkadaşlarının(164) yapmış olduğu bir çalışmada menenjitli hastalarda artma eğilimindeki BOS Protein düzeylerinin azalmış BOS Glukozu düzeyleriyle ve BOS Glikozu ile Glukoz (BOS/Serum) oranı arasında pozitif yönde ilişkili olduğu tespit edilmiş. İki lineer korelasyon ilişkisinin de anlamlı olduğu bildirilmiştir. ($p<0,001$). Bizim çalışmamızda da BOS laboratuvar parametrelerinin hem kendi aralarında hem de hemogram, biyokimya parametreleriyle ve tedavi süresiyle lineer korelasyon yapıldı. BOS Glukoz ile BOS Protein arasında negatif korelasyon, BOS Glukoz ile Glukoz (BOS/Serum) arasında pozitif korelasyon, Glukoz (BOS/Serum) ile tedavi süresi arasında negatif korelasyon olduğu anlamlı bulunmuştur. Diğer parametreler arasında yapılan regrasyon analizinde belirtilen hiçbir değerle gerçek korelasyon olmadığı tespit edildi.

6. SONUÇLAR

‘Çocukluk Çağı Menenjit ve Ensefalit Tanısında Multiplex Pcr Yönteminin Etkinliği’ bu tez kapsamında yapılan çalışmanın sonuçları;

- Bu çalışmaya multiplex PCR yöntemiyle menenjit tanısı alan 26 çocuk hasta dâhil edildi.
- Hastaların yaşı 3 ay ile 15 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş $5,42 \pm 4,25$ yıl idi. Yaş gruplarına göre dağılımda hastaların %65,4’ü 5 yaş üstüydü.
- Hastaların % 61,5’i erkek ve %38,5’i kız hastalardan oluşuyordu.
- En yüksek vaka oranları %34,6 ile yaz mevsiminde, ardından %30,8 ile kış mevsiminde gözlenmiştir.
- Başvuru şikâyetlerinde en sık ateş(%84,6) ve kusma(%76,9) görülürken, fizik muayene bulgularında en sık ense sertliği(%57,7) ve Kernig/ Brudzinski(%46,2) pozitifliği saptandı.
- BOS multiplex PCR’da bakteriyel etkenler %46,1 (n:12), viral etkenler %53,9 (n:14) tespit edildi. Bakteriyel etkenlerden en sık Streptococcus Pneumoniae (%75) iken viral etkenlerden Enterovirüs (%57,2) izole edildi.
- Tedavi ajanlarından en sık Vankomisin + 3. Kuşak SS (%42,3) kullanıldı.
- Hastaların trombosit sayısı viral menenjitlerde daha yüksek bulundu($p=0,043$).
- Hastaların albümin ve kalsiyum seviyesi viral menenjitlerde daha yüksek bulundu($p=0,034$; $p=0,005$).
- Bakteriyel menenjitlerde tedavi süresi daha uzun bulundu($p=0,027$).
- Hastalardan komplikasyon gelişenlerin hepsinin beyin MRG’ında patoloji saptandı($p=0,000$).
- Hastalardan konvülsiyon geçirenlerin hepsinin kan kültüründe üreme tespit edildi($p=0,002$).
- Hastalardan ense sertliği olanlarda BOS lökosit sayısı daha yüksek bulundu($p=0,019$).
- Hastalardan fontanel bombeliği olanlarda BOS glukoz ve Glukoz (BOS/Serum) daha düşük bulundu($p=0,014$; $p=0,048$).
- Hastalardan BOS kültüründe üreme olanlarda BOS protein daha yüksek bulundu($p=0,020$).
- Hastalardan kan kültüründe üreme olanlarda BOS glukoz daha düşük bulundu($p=0,043$).

- Hastalardan erkek olanlarda BOS protein daha yüksek bulundu($p=0,030$).
- Tüm laboratuvar değerlerinin arasında korelasyon yapılmış olup, BOS Glukoz ile BOS Protein, BOS Glukoz ile Glukoz (BOS/Serum), Glukoz (BOS/Serum) ile tedavi sũresi arasında korelasyon olduğu bulundu($p=0,002$; $p=0,000$; $p=0,030$).

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler sonucunda, menenjit tanısında multiplex PCR testi hızlı ve doğru tanı sağlamada kritik bir öneme sahiptir. Geleneksel kũltũr yöntemlerine kıyasla, dũřũk miktardaki patojenleri yũksek hassasiyetle tespit edebilir ve sonuçları çok daha kısa sũrede sağlar. Bu özellikleriyle PCR, enfeksiyon etkeninin hızlıca belirlenmesine olanak tanır, gereksiz antibiyotik kullanımını önler ve tedavi sũrecini hızlandırarak komplikasyon riskini azaltır. Özellikle bakteriyel ve viral menenjit ayrımında etkinliği yũksektir, bu da hasta yũnetiminde önemli bir avantaj sağlar.

7. KAYNAKLAR

1. Keskin E, Öz M, Çakır Y, Çubuk F, Hasbek M, Büyüktuna SA. Akut Bakteriyel Menenjit Tanılı Hastalarda Etken Bakteriler ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları: Retrospektif Değerlendirme. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*. 2024;135.
2. Nath A. Central nervous system infections in childhood. *Clin Infect Dis*. 2015;61(8):1354.
3. Stockmann C, Ampofo K, Byington CL, Filloux F, Hersh AL, Blaschke AJ, et al. Pneumococcal meningitis in children: epidemiology, serotypes, and outcomes from 1997-2010 in Utah. *Pediatrics*. 2013.
4. Cunha BA. Central nervous system infections in the compromised host: a diagnostic approach. *Infect Dis Clin North Am*. 2001;15(2):567–590.
5. Vetter P, Schibler M, Herrmann JL, Boutolleau D. Diagnostic challenges of central nervous system infection: extensive multiplex panels versus stepwise guided approach. *Clin Microbiol Infect*. 2020.
6. Tyler KL. Chapter 28: a history of bacterial meningitis. *Handb Clin Neurol*. 2010;95:417–433.
7. Domingo P, Pomar V, Mauri A, Barquet N. Standing on the shoulders of giants: two centuries of struggle against meningococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):e284–e294.
8. Benveniste H, Hof PR, Nedergaard M, Bechter K. Modern cerebrospinal fluid flow research and Heinrich Quincke's seminal 1872 article on the distribution of cinnabar in freely moving animals. *J Comp Neurol*. 2015;523(12).
9. Verghese A, Gallemore G. Kernig's and Brudzinski's signs revisited. *Rev Infect Dis*. 1987;9(6):1187–1192.
10. Sehgal I, Das JM. Anatomy, Back, Spinal Meninges. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023.
11. Bican O, Minagar A, Pruitt AA. The spinal cord: a review of functional neuroanatomy. *Neurol Clin*. 2013;31(1):1–18.
12. Kwee RM, Kwee TC. Virchow-Robin spaces at MR imaging. *Radiographics*. 2007;27(4):1071–1086.
13. Waxman SG. Clinical neuroanatomy. 25th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2003. p. 155–299.
14. Dotiwala AK, McCausland C, Samra NS. Anatomy, Head and Neck: Blood Brain Barrier. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023.

15. Gupta S, Dhanda S, Sandhir R. Anatomy and physiology of blood-brain barrier. In: Brain Targeted Drug Delivery System. Elsevier; 2019. p. 7–31.
16. Prober GG. Central nervous system infections. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 2512–2524.
17. Kaplan SL, Edward MS, Nordli DR Jr, Torchia MM. Bacterial meningitis in children older than one month: Clinical features and diagnosis. Waltham (MA): UpToDate [Internet]; 2023.
18. Chen J, Jiao Z, Liang Z, Ma J, Xu M, Biswal S, et al. Association between temperature variability and global meningitis incidence. *Environ Int.* 2023;171:107649.
19. Alamarat Z, Hasbun R. Management of acute bacterial meningitis in children. *Infect Drug Resist.* 2020;13:4077–4089.
20. 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.* 2018;13(6):e0198772.
21. Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination Position Paper – July 2013. *Releve Epidemiol Hebd.* 2013;88(39):413–426.
22. Davis S, Feikin D, Johnson HL. The effect of Haemophilus influenzae type B and pneumococcal conjugate vaccines on childhood meningitis mortality: a systematic review. *BMC Public Health.* 2013;13(Suppl 3):S21.
23. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Gürler N, Karadag Oncel E, Camcioglu Y, Salman N, et al. Bacterial agents causing meningitis during 2013-2014 in Turkey: A multi-center hospital-based prospective surveillance study. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(11):2940–2945.
24. Cantu RM, Das JM. Viral meningitis. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.
25. Kohil A, Jemmieh S, Smatti MK, Yassine HM. Viral meningitis: an overview. *Arch Virol.* 2021;166(2):335–345.
26. Brouwer MC, van de Beek D. Epidemiology of community-acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31:78.
27. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med.* 2011;364:2016.
28. Dion CF, Ashurst JV. Streptococcus pneumoniae. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.

29. Marquart ME. Pathogenicity and virulence of *Streptococcus pneumoniae*: Cutting to the chase on proteases. *Virulence*. 2021;12(1):766–787.
30. Ganaie F, Saad JS, McGee L, van Tonder AJ, Bentley SD, Lo SW, et al. A new pneumococcal capsule type, 10D, is the 100th serotype and has a large cps fragment from an oral *Streptococcus*. *mBio*. 2020;11(3):e00937-20.
31. Wasserman MD, Perdrizet J, Grant L, Hayford K, Singh S, Saharia P, et al. Clinical and economic burden of pneumococcal disease due to serotypes contained in current and investigational pneumococcal conjugate vaccines in children under five years of age. *Infect Dis Ther*. 2021;10(4):2701–2720
32. Xu Y, Wang J, Qin X, Liu J. Advances in the pathogenesis and treatment of pneumococcal meningitis. *Virulence*. 2024;15(1):2387180.
33. Siddiqui JA, Ameer MA, Gulick PG. Meningococemia. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.
34. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, Harrison LH, Marshall HS, Martinon-Torres F, et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect*. 2020;81(4):483–498.
35. Li Z, Murthy AK, Hao L, Andrew L, Anderson AS. Factor H binding protein (FHbp): An evaluation of genotypic diversity across *Neisseria meningitidis* serogroups. *Hum Vaccin Immunother*. 2024;20(1):2409502.
36. Çelebi S. Epidemiology and prevention of bacterial meningitis and meningococcal serogroup B infection. *J Pediatr Inf*. 2014;8:33–9.
37. Yeh E. Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of *Haemophilus influenzae*. UpToDate [Internet]. Sep 2024.
38. Rogalla D, Bomar PA. *Listeria monocytogenes*. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.
39. Rodríguez-Auad JP. Panorama de la infección por *Listeria monocytogenes* [Overview of *Listeria monocytogenes* infection]. *Rev Chilena Infectol*. 2018;35(6):649–657.
40. Mueller M, Tainter CR. *Escherichia coli* infection. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.
41. Raabe VN, Shane AL. Group B *Streptococcus* (*Streptococcus agalactiae*). *Microbiol Spectr*. 2019;7(2):10.1128/microbiolspec.GPP3-0007-2018.
42. Cantu RM, Das JM. Viral meningitis. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.

43. Sadarangani M, Willis L, Kadambari S, Gormley S, Young Z, Beckley R, et al. Childhood meningitis in the conjugate vaccine era: a prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2015;100(3):292–294.
44. McGill F, Griffiths MJ, Solomon T. Viral meningitis: current issues in diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(2):248–256.
45. Wright WF, Pinto CN, Palisoc K, Baghli S. Viral (aseptic) meningitis: A review. *J Neurol Sci*. 2019;398:176–183.
46. Sinclair W, Omar M. Enterovirus. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.
47. Chen BS, Lee HC, Lee KM, Gong YN, Shih SR. Enterovirus and encephalitis. *Front Microbiol*. 2020;11:261.
48. Larsson SB, Vracar D, Karlsson M, Ringlander J, Norder H. Epidemiology and clinical manifestations of different enterovirus and rhinovirus types show that EV-D68 may still have an impact on severity of respiratory infections. *J Med Virol*. 2022;94(8):3829–3839.
49. James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner KM, Abu-Raddad LJ, Gottlieb SL, et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ*. 2020;98(5):315–329.
50. Zhu S, Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence*. 2021;12(1):2670–2702.
51. Cole S. Herpes simplex virus: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Nurs Clin North Am*. 2020;55(3):337–345.
52. Ayoade F, Kumar S. Varicella-zoster virus (chickenpox). In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2022.
53. Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical features of varicella-zoster virus infection. *Viruses*. 2018;10(11):609.
54. Gupta M, Shorman M. Cytomegalovirus. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.
55. Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. *Microbiol Spectr*. 2016;4(4):10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015.
56. Krstanović F, Britt WJ, Jonjić S, Brizić I. Cytomegalovirus infection and inflammation in developing brain. *Viruses*. 2021;13(6):1078.
57. Hoover K, Higginbotham K. Epstein-Barr virus. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.
58. Damania B, Kenney SC, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. *Cell*. 2022;185(20):3652–3670.

59. Yu H, Robertson ES. Epstein-Barr virus history and pathogenesis. *Viruses*. 2023;15(3):714.
60. Braun DK, Dominguez G, Pellett PE. Human herpesvirus 6. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(3):521–567.
61. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(2):313–335.
62. Abdel-Haq NM, Asmar BI. Human herpesvirus 6 (HHV6) infection. *Indian J Pediatr*. 2004;71(1):89–96.
63. Gottfredsson M, Perfect JR. Fungal meningitis. *Semin Neurol*. 2000;20(3):307–322.
64. Louro R, Ferreira R, Pinheiro C, Parada H, Faria D, Monteiro E. Fungal meningitis in an immunocompetent patient. *Clin Drug Investig*. 2013;33(Suppl 1):S47–S50.
65. Sawanyawisuth K, Chotmongkol V. Eosinophilic meningitis. *Handb Clin Neurol*. 2013;114:207–215.
66. Whytt R. Observations on the dropsy in the brain, by RW... To which are added his other treatises never hitherto published by themselves. 1768.
67. Slane VH, Unakal CG. Tuberculous meningitis. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024.
68. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Geneva: World Health Organization; 2013.
69. Török ME. Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment. *Br Med Bull*. 2015;113(1):117–131.
70. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(2):243–261.
71. Mezocho A, Thakur K, Vinnard C. Tuberculous meningitis in children and adults: new insights for an ancient foe. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(11):85.
72. Shukla B, Aguilera EA, Salazar L, Wootton SH, Kaewpoowat Q, Hasbun R. Aseptic meningitis in adults and children: diagnostic and management challenges. *J Clin Virol*. 2017;94:110–114.
73. Irani DN. Aseptic meningitis and viral myelitis. *Neurol Clin*. 2008;26(3):635–655.
74. Tacon CL, Flower O. Diagnosis and management of bacterial meningitis in the paediatric population: a review. *Emerg Med Int*. 2012;2012:320309.
75. Di Pentima C. Viral meningitis in children: clinical features and diagnosis. *UpToDate* [Internet]. 2024.

76. Van de Beek D; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(Suppl 3):S37–S62.
77. Acar M, Sütçü M, Somer A. Çocuklarda menenjitte güncel yaklaşım. *J Child.* 2014;14(3):95–99.
78. Young N, Thomas M. Meningitis in adults: diagnosis and management. *Intern Med J.* 2018;48(11):1294–1307.
79. Revest M, Michelet C. Predisposing factors of community-acquired bacterial meningitis (excluding neonates). *Med Mal Infect.* 2009;39(7–8):562–571.
80. Coant PN, Kornberg AE, Duffy LC, Dryja DM, Hassan SM. Blood culture results as determinants in the organism identification of bacterial meningitis. *Pediatr Emerg Care.* 1992;8(4):200–205.
81. Santotoribio J. Comparison of C-reactive protein and procalcitonin levels in cerebrospinal fluid and serum to differentiate bacterial from viral meningitis. *Ann Clin Lab Sci.* 2018;48(4):506–510.
82. Doby EH, Stockmann C, Korgenski EK, Blaschke AJ, Byington CL. Cerebrospinal fluid pleocytosis in febrile infants 1-90 days with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(9):1024–1026.
83. Taşdelen Fışgın N, Tanyel E, Zıvaloğlu M, Tülek N. Santral sinir sistemi infeksiyonları: Üçüncü basamak bir üniversite hastanesi deneyimi. *Turk J Infect.* 2007;21(4):169–174.
84. Fastle RK, Bothner J. Lumbar puncture: indications, contraindications, technique, and complications in children. *UpToDate [Internet].* 2022.
85. Tunkel A, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan S, Scheld W, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clin Infect Dis [Internet].* 2017 Mar 15.
86. Chaves-Bueno S, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52(3):795–810.
87. Straus SE, Thorpe KE, Holroyd-Leduc J. How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis? *JAMA.* 2006;296(16):2012–2022.
88. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit II: Klinik bulgular ve tanı. *Cocuk Sagligi Hast Derg.* 2003;46(2):128–138.
89. Kocagözoğlu SG, Parlakay AÖ. Çocuklarda akut bakteriyel menenjitlere güncel yaklaşım. *Turk Cocuk Hast Derg.* 2021;15(5):437–446.

90. Bonadio W. Pediatric lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis. *J Emerg Med*. 2014;46(1):141–150.
91. Scarborough M, Thwaites GH. The diagnosis and management of acute bacterial meningitis in resource-poor settings. *Lancet Neurol*. 2008;7(7):637–648.
92. Neuman MI, Tolford S, Harper MB. Test characteristics and interpretation of cerebrospinal fluid gram stain in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):309–313.
93. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, Alhazzani W, Jaeschke R, Sharma S, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2018 Mar 24.
94. Seehusen DA, Reeves MM, Fomin DA. Cerebrospinal fluid analysis. *Am Fam Physician*. 2003;68(6):1103–1108.
95. Mace SE. Acute bacterial meningitis. *Emerg Med Clin North Am*. 2008;26(2):281–317.
96. Tülek N, Taşdelen Fışgın N. Akut bakteriyel menenjitler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. 3rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p. 1390–1422.
97. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1267–1284.
98. Marcilla-Vazquez C, Martinez-Gutierrez A, Carrascosa-Romero MC, Baquero-Cano M, Alfaro-Ponce B. Meningitis viricas neonatales. Importancia de la reaccion en cadena de la polimerasa en su diagnostico [Neonatal viral meningitis. The importance of the polymerase chain reaction in their diagnosis]. *Rev Neurol*. 2018;67(12):484–490.
99. Ahmed MA, Askar GA, Farghaly HS, Ahmed AO, Kamal DT, Ahmed SS, Mohamad IL. Evaluation of the accuracy of multiplex polymerase chain reaction in differentiation between bacterial and viral meningitis. *Ir J Med Sci*. 2023;192(1):403–407.
100. Nickerson JP, Richner B, Santy K, Lequin MH, Poretti A, Filippi CG, Huisman TA. Neuroimaging of pediatric intracranial infection. *Pediatr Radiol*. 2012;22(2):e42–e51.
101. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Evidence review for role of neuroimaging prior to lumbar puncture: meningitis (bacterial) and meningococcal disease: recognition, diagnosis and management. 2024.
102. Hughes DC, Raghavan A, Mordekar SR, Griffiths PD, Connolly DJ. Role of imaging in the diagnosis of acute bacterial meningitis and its complications. *Postgrad Med J*. 2010;86(1018):478–485.
103. Levy M, Wong E, Fried D. Menenjitli taklit eden hastalıklar. 650 lomber ponksiyonun analizi. *Clin Pediatr (Phila)*. 1990;29:254.

- 104.** Koopmans MM, Brouwer MC, Bijlsma MW, Bovenkerk S, Keijzers W, van der Ende A, et al. *Listeria monocytogenes* sequence type 6 and increased rate of unfavorable outcome in meningitis: epidemiologic cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013;57(2):247–253
- 105.** Agrawal S, Nadel S. Acute bacterial meningitis in infants and children: epidemiology and management. *Paediatr Drugs*. 2011;13(6):385–400.
- 106.** Alamarat Z, Hasbun R. Management of acute bacterial meningitis in children. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4077–4089.
- 107.** American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2015.
- 108.** Yogev R, Guzman-Cottrill J. Bacterial meningitis in children: critical review of current concepts. *Drugs*. 2005;65(8):1097–1112.
- 109.** Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD004405.
- 110.** Maconochie IK, Bhaumik S. Fluid therapy for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD004786.
- 111.** Chadwick DR. Viral meningitis. *Br Med Bull*. 2006;75–76:1–14.
- 112.** Namani SA, Koci BM, Milenković Z, Koci R, Qehaja-Buçaj E, Ajazaj L, et al. Early neurologic complications and long-term sequelae of childhood bacterial meningitis in a limited-resource country (Kosovo). *Childs Nerv Syst*. 2013;29(2):275–280.
- 113.** Zainel A, Mitchell H, Sadarangani M. Bacterial meningitis in children: neurological complications, associated risk factors, and prevention. *Microorganisms*. 2021;9(3):535.
- 114.** Łyczko K, Borger J. Meningococcal prophylaxis. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023.
- 115.** Peltola H. Prophylaxis of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am*. 1999;13(3):685.
- 116.** Berry I, Rubis AB, Howie R. Selection of antibiotics as prophylaxis for close contacts of patients with meningococcal disease in areas with ciprofloxacin resistance - United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024;73(5):99–1.
- 117.** Alderson MR, Welsch JA, Regan K, Newhouse L, Bhat N, Marfin AA. Vaccines to prevent meningitis: historical perspectives and future directions. *Microorganisms*. 2021;9(4):771.
- 118.** Makwana N, Riordan FA. Bacterial meningitis: the impact of vaccination. *CNS Drugs*. 2007;21(5):355–366.

119. Kelly DF, Moxon ER, Pollard AJ. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. Immunology. 2004;113(2):163–174.
120. Brundage HL, Mukka SK. Haemophilus influenzae type b vaccine. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.
121. Gilsdorf JR. Hib vaccines: their impact on Haemophilus influenzae type b disease. J Infect Dis. 2021;224(12 Suppl 2):S321–S330.
122. 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. 2020;5(2):e00060-20.
123. Syrogiannopoulos GA, Michoula AN, Grivea IN. Global epidemiology of vaccine-preventable bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J. 2022;41(12):e525–e529.
124. Daraghma R, Sapra A. Meningococcal vaccine. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.
125. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, Rubin LG, Hariri S, Stephens DS, et al. Meningococcal vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. MMWR Recomm Rep. 2020;69(9):1–41.
126. Mizuno S, Kusama Y, Otake S, Ito Y, Nozaki M, Kasai M. Epidemiology of pediatric meningitis and encephalitis in Japan: a cross-sectional study. Microbiol Spectr. 2024;12(11):e0119224.
127. Babayeva A, Emiroğlu M, Alkan G, Arslan U. Akut bakteriyel ve enteroviral menenjitisi olan çocukların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. J Pediatr Inf. 2023;17(2):77–87.
128. Abuhandan M, Çalık M. Çocuklarda menenjit: 92 olgunun değerlendirilmesi. Dicle Med J. 2013;40(1):92–97.
129. Paireau J, Chen A, Broutin H, Grenfell B, Basta NE. Seasonal dynamics of bacterial meningitis: a time-series analysis. Lancet Glob Health. 2016;4(6):e370–e377.
130. Amare AT, Kebede ZT, Welch HD. Epidemiology of bacterial meningitis in children admitted to Gondar University Hospital in the post-pneumococcal vaccine era. Pan Afr Med J. 2018;31:193.
131. Acar M, Sütçü M, Soer A. Çocuklarda menenjitte güncel yaklaşım. Çocuk Derg. 2014;14(3):95–99.

132. Akkaya O, Guvenc HI, Yuksekkaya S, Opus A, Guzelant A, Kaya M, et al. Real-time PCR detection of the most common bacteria and viruses causing meningitis. *Clin Lab*. 2017;63(4):827–832. doi:10.77
133. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Tanır Basaranoglu S, 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*. 2020;5(2):e00060-20.
134. Kara Uzun A, Yöney A, Kunak B, Kanık Yüksek S, Tezer H. Ülkemizde çocuklarda iki farklı zaman diliminde izlenen akut bakteriyel menenjitlerin değerlendirilmesi. *Turk J Pediatr Dis*. 2017. doi:10.12956/tjpd.2017.312
135. Bor M, Çokuğraş F. Kliniğimizde 1992–2011 yılları arasında akut bakteriyel menenjit tanısıyla yatarak tedavi gören hastalarda erken komplikasyonlarla ilişkili etmenler. *Turk Pediatri Ars*. 2020;55(2):149–156.
136. 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;516:196–201.
137. Marinho EP, Ferreira ED, Barrionuevo CCL, Melo SA, Cordeiro JS, Pinto SD, et al. Pediatric central nervous system infections in the Amazon: clinical and laboratory profiles. *Front Public Health*. 2023;11:1329091.
138. Işıkkay S, Yılmaz K. Çocukluk yaş grubunda akut bakteriyel menenjit: 20 olgunun değerlendirilmesi. *Gaziantep Med J*. 2013;19(2):93–98.
139. Ulusoy E, Özçelik AM, Öztürk A, Çitlenbik H, Yılmaz D, Duman M. Clinical and laboratory findings in early diagnosis of bacterial meningitis. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med*. 2020;7(3):117–121.
140. Verma R, Mahapatro S, Kumar A, Rizvi I, Garg RK, Malhotra HS, et al. Platelet dysfunction and coagulation assessment in patients of tuberculous meningitis. *Neurol Sci*. 2020;41(8):2103–2110.
141. Amayo EO, Kayima JK, Joshi MD. Platelet functions in patients with meningococcal meningitis at the Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J*. 2002;79(8):405–407.
142. Jaber SM, Hamed EA, Hamed ŞA. Bakteriyel menenjit ve sepsisli çocuklarda serum ve beyin omurilik sıvısında adezyon molekülü düzeyinde lokalizedir. *Pediyatrik Nörobilim Dergisi*. 2009;4(2):76–85.

143. Baines PB, Thomson AP, Fraser WD, Hart CA. Hypocalcaemia in severe meningococcal infections. *Arch Dis Child*. 2000;83(6):510–513.
144. Merdan O, Sağlık İ, Aksoy FD, Önal U, Özakın C, Hacımustafaoğlu MK, et al. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının tanısında Bio-Speedy Menenjit/Ensefalit Panelinin Değerlendirilmesi [Evaluation of the Bio-Speedy Meningitis/Encephalitis Panel in the Diagnosis of Central Nervous System Infections]. *Mikrobiyol Bul*. 2024;58(3):270–283.
145. Wang LP, Yuan Y, Liu YL, Lu QB, Shi LS, Ren X, et al. Etiological and epidemiological features of acute meningitis or encephalitis in China: a nationwide active surveillance study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022;20:100361.
146. Park SE, Lim TJ, Nam SO, Chang CL, Byun SY, Ko A, et al. Clinical utility of the FilmArray meningitis/encephalitis panel in children at a tertiary center in South Korea. *Brain Dev*. 2021;43(2):234–243.
147. Waldrop G, Zucker J, Boubour A, Radmard S, Green DA, Thakur KT. Clinical significance of positive results of the BioFire cerebrospinal fluid FilmArray meningitis/encephalitis panel at a tertiary medical center in the United States. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;146(2):194–200.
148. Toczyłowski K, Bojkiewicz E, Barszcz M, Wozinska-Klepadlo M, Potocka P, Sulik A. Etiology, clinical presentation and incidence of infectious meningitis and encephalitis in Polish children. *J Clin Med*. 2020;9(8):2324. doi:10.3390/jcm9082324.
149. Holmquist L, Russo CA, Elixhauser A. Meningitis-related hospitalizations in the United States, 2006. In: *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008.
150. Santos SF, Rodrigues F, Dias A, Costa JA, Correia A, Oliveira G. Meningite bacteriana pós-traumática em idade pediátrica: análise de onze anos [Post-traumatic meningitis in children: eleven years' analysis]. *Acta Med Port*. 2011;24(3):391–398.
151. Karanja BW, Oburra HO, Masinde P, Wamalwa D. Risk factors for hearing loss in children following bacterial meningitis in a tertiary referral hospital. *Int J Otolaryngol*. 2013;2013:354725.
152. Tian C, Jin S, Zhao Z, Liu X, Cheng H, Wang X, et al. Association of corticosteroid treatment with outcomes in pediatric patients with bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther*. 2022;44(4):551–564.

153. Sarlangue J, Castella C, Lehours P. Modalités de l'antibiothérapie (initiale et ultérieure) chez l'enfant d'un à trois mois et de plus de trois mois (examen direct positif et examen direct négatif) [First and second line antibiotic therapy for bacterial meningitis in infants and children]. *Med Mal Infect.* 2009;39(7–8):521–530.
154. Orman G, Kukreja MK, Vallejo JG, Desai N, Huisman TAGM, Kralik SF. Accuracy of MR imaging for detection of sensorineural hearing loss in infants with bacterial meningitis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(6):1081–1086.
155. Svendsen MB, Ring Kofoed I, Nielsen H, Schønheyder HC, Bodilsen J. Neurological sequelae remain frequent after bacterial meningitis in children. *Acta Paediatr.* 2020;109(2):361–367.
156. Zarak Khan M, Waheed A, Fazal F, Ahmad Khan S, Ahmad E, Rasheed S, Ijaz T, Abid A, Ambreen S, Malik BH. Outcomes, Symptomatology, and Mortality of Children Presenting With Bacterial Meningitis at Allied Hospitals of Rawalpindi Medical University, Pakistan: A Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2024 Mar 13;16(3):e56107.
157. Laman M, Manning L, Greenhill AR, Mare T, Michael A, Shem S, et al. Predictors of acute bacterial meningitis in children from a malaria-endemic area of Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86(2):240–245.
158. Groeneveld NS, Olie SE, Visser DH, Snoek L, van de Beek D, Brouwer MC, et al. Cerebrospinal fluid inflammatory markers to differentiate between neonatal bacterial meningitis and sepsis: a prospective study of diagnostic accuracy. *Int J Infect Dis.* 2024;142:106970.
159. Wang H, Zhu X. Cerebrospinal fluid culture-positive bacterial meningitis increases the risk for neurologic damage among neonates. *Ann Med.* 2021;53(1):2199–2204.
160. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics.* 2006;117(4):1094–1100.
161. Liu JJ, Xu ZW, Xu HQ, Zhu JJ, Zhang JN, Fang S, et al. Diagnostic status and epidemiological characteristics of community-acquired bacterial meningitis in children from 2019 to 2020: a multicenter retrospective study. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):11.
162. Deniz M, Erat T, Arı HF, Kabar F, Tezer H, Şenol H. Evaluation of children with acute central nervous system infections admitted to the pediatric intensive care unit and pediatric ward: a retrospective study. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):765.

- 163.** Caragheorgheopol R, Țucureanu C, Lazăr V, Florescu SA, Lazăr DS, Caraș I. Cerebrospinal fluid cytokines and chemokines exhibit distinct profiles in bacterial meningitis and viral meningitis. *Exp Ther Med.* 2023;25(5):204.
- 164.** Baud MO, Vitt JR, Robbins NM, Wabl R, Wilson MR, Chow FC, et al. Pleocytosis is not fully responsible for low CSF glucose in meningitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;5(1):e425.

