T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

5 YAŞ ALTI MENENJİT ÖN TANISI İLE TETKİK EDİLEN ÇOCUKLARIN EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Aslı Yeter BAŞ CAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Aysel VEHAPOĞLU

MAYIS 2023

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

5 YAŞ ALTI MENENJİT ÖN TANISI İLE TETKİK EDİLEN ÇOCUKLARIN EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Aslı Yeter BAŞ CAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Aysel VEHAPOĞLU

MAYIS 2023

ÖNSÖZ

Tez hazırlama sürecimin her aşamasında bana yol gösteren, engin bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan, sonsuz desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Aysel VEHAPOĞLU'na,

İhtisas sürecim boyunca değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, iyi bir hekim olarak yetişmemde büyük emeği olan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Erkan ÇAKIR'a,

Bilgi ve deneyimlerini aktarmaya çalışan, hekimliği ve hocalığı ile bana yol gösteren ve bu mesleği sevdiren değerli hocalarım Prof. Dr. Fatma Betül ÇAKIR, Prof. Dr. Dilara Füsun İÇAĞASIOĞLU, Prof. Dr. İlker Tolga ÖZGEN, Doç. Dr. Ayşegül DOĞAN DEMİR ve Doç. Dr. Feyza USTABAŞ KAHRAMAN'a,

İhtisas sürecim boyunca bilgi ve tecrübesinin yanında klinik yaklaşımı ile bizlere yol gösteren, iyi bir çocuk hekiminin nasıl olması gerektiğinin benzersiz örneği olan Yrd. Doç. Dr. Selçuk UZUNER'e,

Birlikte çalışma imkânı bulduğum, büyük bir özveriyle çalışan çocuk kliniğinin tüm hocalarına, uzmanlarına, asistanlarına, hemşirelerine ve klinik personeline,

Asistanlık sürecinde hem meslektaşım hem de arkadaşım olarak yanımda olmalarından büyük mutluluk duyduğum, pek çok zorluğu beraber aştığım, beraber gülüp eğlendiğim, ihtisasın bana kazandırdığı en kıymetli şey olan eş kıdemlerim Dr. Hanife Buşra KÜÇÜK BİLİCİ, Dr. Serpil MERİÇ ve Dr. Aslınur Meryem KARAGÜVEN'e

Beni karşılıksız ve sonsuz fedakârlık ile bugünlere getiren, her koşulda destekleyen, hiçbir teşekkürün emeklerine denk olamayacağını bildiğim canım annem Hatice BAŞ, babam İbrahim BAŞ, ablam Emine BAŞ KÖSEOĞLU, kardeşlerim Esra BAŞ ve Yasemin BAŞ'a,

Asistanlık ve tez sürecim boyunca en büyük destekçim olan, anlayışı ve sevgisiyle her daim yanımda olan, varlığıyla bana güç veren canım eşim, yol arkadaşım Muhammet CAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Aslı Yeter BAŞ CAN

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazım sürecine kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine eklediğimi, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Aslı Yeter BAŞ CAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **i**
BEYAN ..... **ii**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
KISALTMALAR ..... **v**
TABLO LİSTESİ ..... **vii**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
SUMMARY ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Menenjitin Tanımı 3
2.2. Anatomi 3
2.3. Tarihçe 5
2.4. Epidemiyoloji ve Etiyoloji 5
2.5. Bakteriyel Menenjit Etkenleri 7
2.5.1. Streptococcus pneumonıae 8
2.5.2. Haemophilus influenzae 8
2.5.3. Neisseria meningitidis 9
2.5.4. Listeria monocytogenes 10
2.5.5. Streptococcus agalastiae 10
2.5.6. Diğer bakteriyel etkenler 11
2.6. Viral Menenjit Etkenleri 11
2.7. Parazitler 12
2.9. Patogenez 13
2.10. Klinik 16
2.11.1. BOS İncelemesi 21
2.11.2. Nörogörüntüleme 25
2.13. Tedavi 26
2.14. Komplikasyonlar 30

2.15. Prognoz 32
2.16. Önlemler 33
2.16.1. Aşılar 33
2.16.2. Kemoprofilaksi 34
3. GEREÇ VE YÖNTEM 36
3.1.İstatiksel Yöntem 37
4. BULGULAR 38
5. TARTIŞMA 60
6. SONUÇLAR 69
7. EKLER 72
8. KAYNAKLAR 73

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ABM: Akut Bakteriyel Menenjit
ADH: Antidiüretik Hormon
AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome
APTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CIE: Counter Immunoelektroforez
CMV: Cytomegalovirüs
CRP: C-Reaktif Protein
DİK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DNA: Deoksiribonükleik asit
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
DWI: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
EBV: Epstein- Barr Virüs
FLAIR: Sıvı Atenüasyonu Tersine Çevirme
GBS: Grup B Streptokok
GKS: Glasgow Koma Skalası
HHV: Human Herpes Virüs
HIV: Human Immunodeficiency Virüs
Hib: H. İnfluenzae Tip-b
HSV: Herpes Simplex Virüs
INR: International Normalized Ratio
KBB: Kan Beyin Bariyeri
KİBAS: Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu
LAT: Lateks Aglütinasyon Testi
LP: Lomber Ponksiyon
MenACWY: Dört Değerlikli Konjuge Meningokok Aşısı
MİK: Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu
MR: Manyetik Rezonans

MRSA: Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

MSSA: Metisilin Duyarlı Staphylococcus Aureus

NLR: Nötrofil Sayısı/Lenfosit Sayısı

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PCT: Prokalsitonin

PCV: Pnömokok Konjuge Aşısı

PCV-7: 7 Valanlı Pnömokok Konjugat Aşısı

PCV-13: 13 Valanlı Pnömokok Konjugat Aşısı

PMNL: Polimorfonükleer Lökosit

PPSV23: 23 Valanlı Pnömokok Polisakkarid Aşısı

PT: Protrombin Zamanı

RBC: Eritrosit Sayısı

RNA: Ribonükleik asit

TBM: Tüberküloz Menenjit

UUP: Ulusal Bağışıklama Programı

V-P: Ventrikülоperitoneal

VZV: Varicella Zoster Virüs

WBC: Beyaz Küre Sayısı

WNV: Batı Nil Virüs

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Yaş gruplarına göre bakteriyel menenjit etkenleri 7
Tablo 2. Viral ve bakteriyel menenjitin klinik özellikleri 19
Tablo 3. Normal ve Menenjitli Olgularda BOS Bulguları 22
Tablo 4. Bakteriyel menenjitte etkenlere göre tedavi süresi 29
Tablo 5. Menenjit Durumuna Göre Hastaların Cinsiyet, Yaş, Semptom ve Ön Tedavi Durumunun Karşılaştırılması 39
Tablo 6. Menenjit Durumuna Göre Hastaların Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması 43
Tablo 7. Menenjit Durumuna Göre Hastaların BOS Parametrelerinin Karşılaştırılması 45
Tablo 8. Menenjit Durumuna Göre Hastaların Radyolojik Görüntüleme, Bulgu, Başlangıç Antibiyotik Tedavisi ve Hastanede Yatış Süresi Karşılaştırılması 49
Tablo 9. Menenjit Durumuna Göre Kan Kültürü Kültüründe Üreyen Organizmaların Dağılımı 50
Tablo 10. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Hastalarının Kültüründe Üreyen Organizmaların Dağılımı 53
Tablo 11. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjitli Hastalarda Radyolojik Tetkiklerin ve Bulguların Dağılımı 55
Tablo 12. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjitli Hastalarda Başlangıç Antibiyotik Tedavisi Seçimi Dağılımı 55
Tablo 13. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjitli Hastalarda Komplikasyon ve Sekel Dağılımı 56
Tablo 14. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Hastalarının Yaş Gruplarına Göre Kültürlerinde Üreyen Ajanların Dağılımları 56
Tablo 15. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Hastalarının Yaş Gruplarına Göre Başlangıç Antibiyotik Tedavi Seçimi Dağılımları 57
Tablo 16. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Hastalarının Kan ve BOS Kültürü Sonuçlarına Göre Antibiyotik Tedavi Süresi ve Hastanede Yatış Süresi Dağılımları 58

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Bakteriyel menenjit patogenezi 15
Şekil 2. Akut meningokoksemide purpurik lezyonlar 17
Şekil 3. Menenjit Durumuna Göre Cinsiyetlerin Dağılım Yüzdeleri 40
Şekil 4. Menenjit Durumuna Göre Yaşların Dağılım Yüzdeleri 40
Şekil 5. Şüpheli Menenjit Olan Hastaların Semptom Dağılım Yüzdeleri 41
Şekil 6. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Olan Hastaların Semptom Dağılım Yüzdeleri 42
Şekil 7. BOS Glukoz Düzeylerinin Menenjit Durumları Arasında Kıyaslanması..... 46
Şekil 8. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Vakalarında BOS Glukoz Düzeyi Dağılım Yüzdesi..... 46
Şekil 9. BOS Protein Düzeylerinin Menenjit Durumları Arasında Kıyaslanması..... 47
Şekil 10. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Vakalarında BOS Proteini Düzeyi Dağılım Yüzdesi 47
Şekil 11. BOS Glukoz /Serum Glukoz Düzeylerinin Menenjit Durumları Arasında Kıyaslanması..... 48
Şekil 12. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Vakalarında BOS Glukoz/Serum Glukoz Düzeyi Dağılım Yüzdesi..... 48
Şekil 13. BOS Lökosit Düzeylerinin Menenjit Durumları Arasında Kıyaslanması .. 49
Şekil 14. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Vakalarında Kan Kültürü Üreme Sonuçlarının Dağılım Yüzdeleri 51
Şekil 15. Şüpheli Menenjit Vakalarında Kan Kültürü Üreme Sonuçlarının Dağılım Yüzdeleri..... 52
Şekil 16. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Vakalarında BOS Kültürü Sonuçlarının Dağılım Yüzdeleri..... 54
Şekil 17. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Vakalarında BOS ve Kan Kültür Pozitfliğinin Dağılım Yüzdesi 54

5 YAŞ ALTI MENENJİT ÖN TANISI İLE TETKİK EDİLEN ÇOCUKLARIN EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Giriş ve Amaç

Bakteriyel menenjit, çocuklarda mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu meninkslerin akut iltihabıdır. Hızlı tanı ve tedavi için etken olan en yaygın mikroorganizmaların bilinmesi ve tedavinin ona göre yönlendirilmesi hayati önem taşır. Çalışmamızın amacı ülkemizde 5 yaş altı çocuklarda bakteriyel menenjitin en sık görülen mikrobiyal etkenleri hakkında bilgi toplamak, klinik özelliklerini, laboratuvar bulgularını, tedavilerini, komplikasyon ve sekel gibi özelliklerini incelemektir.

Gereç -Yöntem

Bu çalışmada, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2012- Eylül 2020 tarihleri arasında menenjit ön tanısıyla lomber ponksiyon yapılan 5 yaş altı 226 çocuk retrospektif olarak incelendi. BOS kültüründe bakteri saptanması veya klinik ve BOS bulguları bakteriyel menenjit ile uyumluyken kan kültüründe bakteri saptanması, kanıtlanmış bakteriyel menenjit olarak kabul edildi. Kültür sonuçlarına göre 13'ü kanıtlanmış menenjit, 213'ü şüpheli menenjit olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, başvuru öncesi antibiyotik kullanımı, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları (C-reaktif protein, prokalsitonin, beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil ve lenfosit sayısı, trombosit, hemoglobin, hematokrit değerleri, glukoz) kan kültürü üremeleri, BOS bulguları (hücre sayımı, BOS kültürü, BOS glukoz ve protein düzeyleri), kraniyal görüntüleme bulguları, yatış sırasında alınan antibiyoterapileri, yatış süreleri, komplikasyon ve sekel gibi özellikleri retrospektif olarak elektronik veri tabanı üzerinden incelendi ve iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular

Bakteriyel menenjit tanılı 13 hastamızın 10'u BOS kültüründe üreme olması ile 3'ü ise kan kültüründe üreme olması ile kanıtlanmış bakteriyel menenjit olarak kabul edildi. BOS kültüründe üreme olan 10 hastanın, 4'ünde (%31) Streptococcus pneumoniae, 3'ünde (%23) Neisseria meningitidis görülürken, 1'inde (%7.7) Streptococcus pyogenes, 1'inde (%7.7) Salmonella typhimuirum, 1'inde (%7.7) Streptococcus agalactiae üremeleri bulundu. Klinik ve BOS bulguları ile bakteriyel menenjit tanısı konulan 3 (%23) hastanın BOS kültüründe üreme görülmedi ancak kan kültüründe üreme tespit edildi (2 hastada Streptococcus pneumoniae, 1

hastada Escherischia coli). Aynı zamanda kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastalarımızın 7'sinde hem BOS kültüründe hem de kan kültüründe aynı etkenler üredi (3 hastada Neisseria meningitidis, 3 hastada Streptococcus pneumoniae, 1 hastada Salmonella typhimuirum). Kanıtlanmış bakteriyel menenjit grubundaki hastalarda erkek cinsiyet hakimiyeti (%54) görüldü ve medyan yaşı 8 ay (2-28) olarak saptandı. Kanıtlanmış bakteriyel menenjit grubundaki hastalarda en sık gözlenen semptom ve bulgular ateş (%100), kusma (%46), bilinç değişikliği (%46), meningeal irritasyon bulguları (%38) ve infantlarda fontanel bombeliği (%56) olarak saptandı. Bu klinik bulgular anlamlı olarak kanıtlanmış menenjit grubunda yüksekti. Kanıtlanmış menenjitli olgularda CRP, prokalsitonin, BOS protein ve BOS lökosit sayısı şüpheli menenjitli olgulara göre anlamlı yüksek bulunurken (sırasıyla p=<0.001, p=0.005, p=<0.001, p=<0.001) serum lenfosit sayısı, BOS glukoz ve BOS glukoz/serum glukoz oranı anlamlı düşük bulundu (sırasıyla p=0.009, p=<0.001, p=<0.001). Kanıtlanmış bakteriyel menenjitli 13 hastamızın 4'ünde komplikasyon veya sekel gelişti. Bunlardan 1 hastada subdural ampiyem, 1 hastada subdural ampiyem ve serebrovasküler anormallik, 1 hastada subdural efüzyon komplikasyonu görülürken, 1 hastada epilepsi ve mental retardasyon sekeli gelişti.

Sonuç

Menenjit etkeninin kültür veya diğer yöntemlerle doğrulanması ve etkene spesifik antibiyoterapinin başlanması ile etkin tedavi sağlanabilmekte ve gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilebilmektedir. Bizim çalışmamızda, 5 yaş altı çocuklarda Streptococcus pneumoniae en sık bakteriyel menenjit etkeni olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: Bakteriyel menenjit, çocukluk, mikrobiyolojik özellikler.

EVALUATİON OF THE EPİDEMİOLOGİCAL, CLİNİCAL AND MİCROBİOLOGİCAL CHARACTERİSTİCS OF CHİLDREN UNDER 5 YEARS OF AGE WHO WERE EXAMİNED WİTH A PRE-DİAGNOSİS OF MENİNGİTİS

SUMMARY

Introduction and Purpose

Bacterial meningitis is an acute inflammation of the meninges with high mortality and morbidity in children. It is vital to understand the most common microorganisms causing the disease for rapid diagnosis and to direct the treatment strategies accordingly. Therefore, our study aims to investigate the most common microbial agents of bacterial meningitis in our country's children under 5 years of age to examine their clinical features, laboratory findings, treatments, complications and sequelae.

Material-Method

In this study, 226 children under the age of 5 who underwent lumbar puncture and diagnosed with meningitis between January 2012 and September 2020 at Bezmialem Vakıf University Medical Faculty Hospital were retrospectively diagnosed and analyzed. The detection of bacteria in the CSF culture along with clinical and CSF findings that were compatible with bacterial meningitis, while the detection of bacteria in the blood culture was accepted as proven bacterial meningitis. According to the culture results, patients were divided into two groups:13 proven meningitis and 213 suspected meningitis. In addition, demographic characteristics of the patients, complaints on admission, antibiotic use before admission, physical examination findings, laboratory findings (C-reactive protein, procalcitonin, white blood cell count, absolute neutrophil and lymphocyte count, platelet, hemoglobin, hematocrit values, glucose), blood culture growths, CSF features (cell count, CSF culture, CSF glucose and protein levels), cranial imaging findings, antibiotics intake during hospitalization, hospitalization period, complications, and sequelae were retrospectively analyzed over an electronic database and compared between the two groups.

Results

Of our 13 patients diagnosed with bacterial meningitis, 10 were accepted as bacterial meningitis with evidence of growth in the CSF culture and 3 with evidence of growth in the blood culture. Of 10 patients with growth in CSF culture, 4 (31%) *Streptococcus pneumoniae,* 3 (23%) *Neisseria meningitidis*, 1 (7.7%) *Streptococcus pyogenes,* 1 (7.7%) *Salmonella typhimuirum*, 1 (7.7%) *Streptococcus agalactiae* growths were found. There was no growth in the CSF culture of 3 (23%) patients diagnosed with bacterial meningitis based on clinical and CSF findings, but the growth was detected in the blood culture (*Streptococcus pneumoniae* in 2 patients, *Escherichia coli* in 1 patient). In the meantime, the same agents were grown in both CSF culture and blood culture in 7 of our patients with proven bacterial meningitis (*Neisseria meningitidis* in 3 patients, *Streptococcus pneumoniae* in 3 patients,

Salmonella typhimuirum in 1 patient). Patients in the proven bacterial meningitis group had a male predominance (54%), with a median age of 8 months (2-28). The most common symptoms and signs in patients with proven bacterial meningitis group were fever (100%), vomiting (46%), altered consciousness (46%), meningeal irritation findings (38%), and fontanel bulge (56%) in infants. These clinical findings were significantly higher in the proven meningitis group. While CRP, procalcitonin, CSF protein and CSF leukocyte counts were found to be considerably higher in cases with proven meningitis (respectively p=<0.001, p=0.005, p=<0.001, p=<0.001), serum lymphocyte count, CSF glucose, and CSF glucose /serum glucose ratio were significantly lower (respectively p=0.009, p=<0.001, p=<0.001). Complications or sequelae developed in 4 of our 13 patients with proven bacterial meningitis. Subdural empyema was observed in 1 patient, subdural empyema and cerebrovascular abnormality in 1 patient, subdural effusion complication was observed in 1 patient, and epilepsy and mental retardation sequelae developed in 1 patient.

Conclusion

Herein, we confirmed the presence of the meningitis agents by culture or other methods. In our study, we found *Streptococcus pneumoniae* as the most common cause of bacterial meningitis in children under 5 years of age. Moreover, we proposed that application of agent-specific antibiotic therapy can provide an effective treatment option and prevent the unnecessary use of antibiotics.

Keywords: Bacterial meningitis, childhood, microbiological features.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Menenjit, beyin ve omuriliği saran pia mater, araknoid mater ve dura mater gibi menengial zarların ve spinal kordun inflamasyonu olarak tanımlanır. Akut bakteriyel menenjit (ABM) tıbbi acil bir durumdur ve uygun antimikrobiyal tedavinin başlatılabilmesi amacıyla spesifik nedeni belirlemek için acil tanı adımları atılmalıdır. Tedavi edilmeyen bakteriyel menenjitin mortalite oranı yüzde 100'e yaklaşır ve optimal tedavi ile bile morbidite ve mortalite oluşabilir. Nörolojik sekeller hayatta kalanlar arasında yaygındır [1]. 3 ay altı dönemde *Grup B streptokoklar*, *E. coli* ve *L. monocytogenes* en sık karşılaşılan bakteriyel etkenler iken daha büyük bebek ve çocuklarda ise *S.pneumoniae, N.meningitis* serotipleri ve *H. İnfluenzae'dır*. Tüm çocukluk yaş gruplarında ise en sık saptanan etken *N. meningitidis'tir* [2-4]. Konjuge menenjit aşılarının rutin aşılama takvimine girdiği ülkelerde bakteriyel menenjit epidemiyolojisinde değişiklikler tespit edilmiştir. Ülkemizde de konjuge aşıların rutin kullanıma girmesiyle bakteriyel menenjit insidansı azalmıştır [5].

Aseptik menenjit ise lomber ponksiyon yapılmadan önce antibiyotik almamış bir hastanın beyin omurilik sıvısında (BOS) lenfositik hücre hakimiyetinde lökosit artışı olup, BOS kültüründe üreme olmadığı ve çoğu kez kendiliğinden düzelen bir tablodur. Aseptik menenjitin pek çok enfeksiyöz ve enfeksiyöz dışı nedenleri olmasına rağmen en sık sebebi virüslerdir. Virüslerden de en sık Enterovirüsler olmak üzere Herpes Simplex Virus (HSV), Epstein-Barr virus (EBV), Varicella Zoster Virus (VZV), Cytomegalovirus (CMV) gibi herpes virüsları, Kızamık virüsü, Kabakulak virüsü, Adenovirüs ve Rubella virüsü sorumlu tutulmaktadırlar [6, 7].

Merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonlarının tanı ve tedavisindeki gecikmeler mortalite oranlarının artmasına, nörolojik sekel oluşmasına, hastane yatış sürecinde uzamaya ve maliyetin artmasına yol açmaktadır. Erken tanı ve uygun tedavi ile MSS enfeksiyonlarının birçoğu tedavi edilebilmektedir. Menenjt tanısında klinik bulgular tek başına yeterli olmaz, eğer kontrendike bir durum yoksa mutlaka lomber ponksiyon (LP) yapılarak elde edilen BOS'un hücre sayısı ve tipi, biyokimyasal analizi (glukoz, protein), mikrobiyolojik incelemesi ile kültür çalışılmalıdır. Menenjite

neden olan etken belirlendikten sonra antibiyotik tedavisinin çeşidi ve süresi antibiyograma göre özelleştirilebilmektedir. Böylece gereksiz geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının önüne geçilebilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, ülkemizde 5 yaş altı çocuklarda bakteriyel menenjitin en sık görülen mikrobiyal etkenleri hakkında bilgi toplamak, klinik özelliklerini, laboratuvar ve BOS bulgularını, radyolojik bulgularını, tedavilerini, komplikasyon ve sekel gibi özelliklerini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Menenjitin Tanımı

Menenjit, beyin ve omuriliği saran dokular olan menengial zarların ve spinal kordun inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır [8]. Meninksler üç kısımdan oluşur; pia, araknoid ve dura mater. Menenjit, hem subaraknoid boşlukta hem de serebral ventriküllerde araknoid mater ve BOS iltihabını yansıtır [9]. Bakteriler ve virüsler başta olmak üzere enfeksiyöz sebepler ile maligniteler, kafa içi tümör ve kistler, kollajen doku hastalıkları, otoimmün hastalıklar, vaskülitler, ilaçlar, çeşitli girişimsel prosedürler gibi enfeksiyöz olmayan sebepler MSS'de enflamasyona yol açabilir.

En sık neden olan bakteriler ise; S.pneumoniae, H.influenzae, N.meningitidis, Listeria monocytogenes'dir [6]. Aseptik menenjit ise lomber ponksiyon yapılmadan önce antibiyotik almamış bir hastanın BOS'ta lenfositik hücre hakimiyetinde lökosit artışı olup, BOS kültüründe üreme olmadığı ve çoğu kez kendiliğinden düzelen bir tablodur. Aseptik menenjitin pek çok enfeksiyöz ve enfeksiyöz dışı nedenleri olmasına rağmen en sık sebebi virüslerdir [10]. Çocuklarda görülen viral menenjitin etkenleri arasında en sık Enterovirüsler, Herpes Simplex Virus (HSV) olmak üzere, Epstein-Barr virus (EBV), Varicella Zoster Virus (VZV), Cytomegalovirus (CMV) gibi herpes virüsları, Kızamık virüsü, Kabakulak virüsü, Adenovirüs ve Rubella virüsü sorumlu tutulmaktadır. Çoğu viral menenjit vakası destekleyici tedaviye cevap verip, 7–10 günde iyileşse de ağır ve ölümcül seyreden vakalar da vardır [6, 7]. Menenjitler akut, subakut ve kronik olarak görülebilir.

2.2. Anatomi

Merkezi sinir sistemini çevreleyen meninksler üç katmadan oluşur. Bu katmanlar dıştan içe doğru sırayla dura mater, araknoid ve pia materdir.

1)Pia mater:

Nöral krestten köken alan, beyin ve omuriliği saran en iç katmandır. Araknoid mater ile beraber leptomeninks olarak isimlendirilir. Dış yüzeyinde, sıvı geçirmez

olduğu düşünülen bir düz hücre tabakası ile kaplanmış lifli dokudan oluşan çok ince bir yapıya sahiptir.

2)Araknoid mater:

Pia mater ile dura mater arasında yer alan ince membrandır. Örümcek ağına benzediği için bu şekilde adlandırılmıştır. Pia mater ile arasında bulunan boşluğa subaraknoid boşluk adı verilir. Subaraknoid boşlukta beyin omurilik sıvısı bulunur.

3)Dura mater:

En dıştaki katmandır. Diğer katmanlara göre daha dayanıklı ve kalındır. Beyinden toplanan venöz kan ve beyin omurilik sıvısı subdural venöz sinüslere açılır. Dura mater bu sinüsleri destekler ve korur.

4)Kan beyin bariyeri:

Kan beyin bariyeri, beynin ekstrasellüler ortamının sıkı bir şekilde düzenlenmesini sağlayan bir sistemdir. Kanda dolaşan zararlı maddelerden ve toksinlerden beyni korurken aynı zamanda beynin hücre fonksiyonları için gerekli olan besinlerin geçişine de izin veren seçici geçirgen bir bariyerdir. Beyin kapillerindeki endotelyal hücrelerin diğer organlardaki endotelyal hücrelerden farklı olmasını sağlayan en önemli yapısal olay endotel hücrelerin arasında tight junction denilen sıkı bağlantı bölgeleri bulunmasıdır. Bu tight junction denilen sıkı bağlantılar küçük hidrofobik moleküllerin (O_2, CO_2, hormonlar) difüzyonuna izin verirken, bakteriler gibi küçük mikroorganizmaların ya da büyük hidrofilik moleküllerin BOS'a geçişine izin vermez ancak inflamasyon geliştiğinde geçirgenlik artışına bağlı olarak BOS'a immunglobulin, lökosit, kompleman komponentlerinin geçişi kolaylaşır [11].

5)Beyin Omurilik Sıvısı (BOS):

BOS, büyük kısmı koroid pleksustaki ependim hücreleri tarafından, geri kalanı da ventrikül duvarları ve damarların etrafındaki ependimal hücreler tarafından yapılan ve araknoid mater ile pia mater arasındaki subaraknoid boşlukta dolaşan renksiz, steril vücut sıvısıdır .BOS, korteks için yastık veya tampon gibi bir işlev görerek, beyne mekanik ve immünolojik olarak koruma sağlar [12].

2.3. Tarihçe

Hipokrat M.Ö.460 yılında "Kulakta akut ağrı ve yüksek ateş ölüme neden olur" sözüyle kulak enfeksiyonlarının intrakraniyal kötü sonuçlara yol açabileceğinden bahsetmiştir [13]. 1768 yılında Edinburgh Üniversitesi'nden Prof.Dr. Robert Whyyt postmortem yaptığı çalışmada, tüberküloz menenjitini ''Beyinde su toplanması'' olarak tariflemiştir [14]. 1882 yılında Kernig ve 1909 yılında Brudzinski tarafından da meningismusun fizik muayene bulguları tanımlanmıştır [15]. Menenjitin bakteriyel etkenlerinden *Meningococcus* bakterisini 1887 yılında tespit eden ve tanımlayan Avusturyalı bakteriyolog Anton Weichselbaum'dir [16]. Lomber ponksiyonu (LP) ilk kez Londralı Dr.Walter Essex Wynter, 1889 yılında 4 tüberküloz menenjit vakasında intrakraniyal basıncı azaltmak için yapmıştır [17]. 1944 yılında penisilin kullanımı ile bakteriyel menenjitli hastalarda antibiyotiklerin faydası gösterilmiştir [18]. 1900'lü yılların sonlarında H. influenzae tip-b (Hib) aşısının geliştirilmesi ile bu etkenin yol açtığı menenjit vakalarının belirgin şekilde azaldığı görülmüştür [19].

2.4. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Menenjitin epidemiyolojisinde pek çok faktör rol oynar. Bunlar yaş, cinsiyet, bağışıklık durumu (immun yetersizliğe yol açan hastalıklar, neoplaziler, ilaçlar, splenektomi, aşılanma durumu), anatomik defektler (kafa travmaları, meningosel, meningomiyelosel), çevre doku infeksiyonları (otitis media, sinüzit), mevsim, iklim ve coğrafi özellikler, sosyoekonomik koşullar olarak sayılabilir. Örneğin; Haemophilus influenzae menenjiti daha çok kış ve sonbahar aylarında, meningokok ve pnömokok menenjiti ise ilkbahar ve kış aylarında görülürken, viral menenjitler daha çok yaz ve sonbahar döneminde görülür [2, 4].

ABM, özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Pek çok bakteri çocukluk çağında menenjit etkeni olabilmekte ve etkenler yaşa göre değişiklik göstermektedir. 3 ay altı dönemde *Grup B streptokoklar*, *E. coli* ve *L. monocytogenes* en sık karşılaşılan etkenler iken daha büyük bebek ve çocuklarda ise S.*pneumoniae, N.meningitis* serotipleri ve *H. İnfluenzae'dır*. Tüm çocukluk yaş gruplarında ise en sık saptanan etken N. meningitidis'tir [2-4]. Pnömokok ve Hib konjuge aşılarının uygulanmaya başlanmasından sonra aşılama yapılan ülkelerde menenjit

epidemiyolojisinde önemli değişiklikler meydana gelmiştir ve insidansın azaldığı görülmüştür. Türkiye'de de bakteriyel menenjit etiyolojisi, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae'ya* karşı konjuge aşıların uygulanmasından sonra değişmiştir. Türkiye Ulusal Bağışıklama Programında (UUP), H.influenzae tip b (Hib) aşısı ve 7 valanlı pnömokok konjugat aşısı (PCV-7) sırasıyla 2006 ve 2009 yıllarında uygulanmaya başlanmıştır ve 2011 yılında PCV-7, 13 valanlı pnömokok konjugat aşısı (PCV-13) ile değiştirilmiştir. 2015-2018 yılları arasında yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada tüm dönemlerde menenjitin önde gelen nedeni *N.Meningitidis* idi. Hib aşısının piyasaya sürülmesinden sonra, Hib ile ilişkili menenjit vakaları %20,6'dan (2005-2006) %2,4'e (2015-2018) ve PCV-7 aşısının kullanılmaya başlanmasından önce pnömokok menenjit sıklığı %62 iken 2013-2014 döneminde %9,6'ya gerilemiştir. Yapılan bu çalışmada 2015-2016 ve 2017-2018 döneminde pnömokok menenjit yüzdeleri sırasıyla %24,5 ve %27,6 olarak saptanmıştır [5].

Çocuklarda menenjitin en sık sebebi viral etkenlerdir. Yapılan çalışmalarla çocuklarda bildirilen viral menenjit insidans oranları, yılda 100.000 çocuk başına 10 ila 20 vaka arasında değişmektedir [20, 21]. Aseptik menenjitin epidemiyolojik özelliklerini belirlemek için yapılan geriye dönük bir çalışmada viral menenjit ile hastaneye yatış insidansının 1 yaş altı grupta en yüksek olduğu, ikinci tepe noktasının da 5 yaş olduğu ve vakaların çoğunun yaz (%38) ve sonbaharda (%24) meydana geldiği gösterilmiştir [21, 22]. Enterovirüsler, aseptik menenjitin en yaygın nedenidir. Echovirus 9 (E9) ve echovirus 30 (E30) sıklıkla aseptik menenjit salgınlarıyla ilişkilendirilmiştir [23]. Yapılan çalışmalarda enterovirüsten sonra en sık viral etkenlerin herpes virüsler (CMV, EBV, HHV6, VZV) ve Batı Nil virüsü gibi arbovirüsler olduğu bildirilmiştir [24]. Arbovirüsler, epidemik ensefalitin en yaygın görülen sebebidir.

Kafa travması, serebral şant ve ekstraventriküler drenaj varlığı gibi bazı özel durumlarda menenjit etkenleri değişebilmekte ve stafilokoklar, psödomonas ve gram negatif basillerle enfeksiyon riskinde artış olabilmektedir [2].

Tüberküloz menenjiti, tüberküloz vakalarının yaklaşık %10'unda görülebilir [25]. Özellikle düşük gelirli toplumlarda ve immun yetmezlikli hastalarda tüberküloz menenjitin daha sık görüldüğü bilinmektedir [26]. Daha çok Mycobacterium

tubercülosis neden olsa da, nadiren diğer atipik mikobakteriler de etken olarak saptanmaktadır [25].

2.5. Bakteriyel Menenjit Etkenleri

Bakteriyel menenjit etkenleri yaşa bağlı olarak değişmektedir. Yenidoğan döneminde en sık bakteriyel menenjit etkeni annenin vajen florasında bulunan Streptococcus agalactiae'dır (GBS). Patojen K1 antijeni taşıyan E.coli türleri yenidoğan menenjitinin ikinci en sık görülen etkeniyken *Enterobacter, Klebsiella* ve *Salmonella* gibi diğer gram negatif enterik basiller de yenidoğan menenjitinin diğer sık görülen nedenlerindendir [27-29]. Daha büyük çocuklarda *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningiditidis* ve *Haemophilus influenzae* bakteriyel menenjit vakalarının çoğundan sorumlu tutulan etkenlerdir. Tüm çocukluk çağında en sık görülen etken ise *Neisseria meningitidis*'tir [27].

Tablo 1. Yaş gruplarına göre bakteriyel menenjit etkenleri [30]

Yenidoğan	• Streptococcus agalactiae (GBS) • Escherichia coli • Klebsiella pneumoniae • Listeria monocytogenes
1-3 ay	• Streptococcus agalactiae (GBS) • Escherichia coli • Klebsiella pneumoniae • Enterokoklar • Listeria monocytogenes • Neisseria meningitidis • Streptococcus pneumoniae • Haemophilus infulenzae tip b
3 ay-5 yaş	• Streptococcus pneumoniae • Neisseria meningitidis • Haemophilus infulenzae tip b
5 yaş ve üstü	• Neisseria meningitidis • Streptococcus pneumoniae

2.5.1. Streptococcus pneumonıae

Streptococcus pneumoniae gram pozitif, lanset şekilli, polisakkarid kapsüllü, diplokok bir mikroorganizmadır. Kapsüler yapılarına göre 90'dan fazla serotipi tanımlanmıştır ancak 18 serotipi, Streptococcus pneumonıae'ye bağlı pnömoni, bakteriyemi ve akut menenjitlerinden %82'sinden sorumlu tutulmaktadır.

Streptococcus pneumoniae menenjit, pnömoni, sepsis, otitis media, sinüzit, bakteriyemi, osteomyelit, septik artrit, perikardit, endokardit, selülit, peritonit ve beyin apsesinin en sık sebebidir. Pnömokok menenjitinde ölüm oranı, yapılan çoğu çalışmada %10 civarındadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre yılda 800.000-1.000.000 çocuk, invaziv pnömokok enfeksiyonu sebebiyle kaybedilmektedir ve bunların çoğunluğu da gelişmekte olan ülkelerdedir [2, 31]. 7 valanlı ve 13 valanlı pnömokok aşılarının rutin aşı takvimine girdiği ülkelerde menenjit epidemiyolojisinde önemli değişiklikler meydana gelmiştir ve insidansın azaldığı görülmüştür. 7 ve 13 valanlı pnömokok aşıları, sırasıyla 2008 ve 2010'da İrlanda pediatrik bağışıklama programına dahil edildikten sonra invaviz pnömokok vakalarının sayısı >%50 oranında azalmıştır. PCV-7 serotiplerinde %97'lik bir düşüşle, <2 yaşındaki çocuklarda PCV serotiplerindeki en önemli düşüş görülürken, PCV-13 serotiplerinde %78 düşüş saptanmıştır. Bununla birlikte, aynı dönemde <2 yaşındaki çocuklarda PCV-13 olmayan serotiplerde bir artış olmuştur [32].

Streptococcus pneumonıae tedavisinde uygunsuz antibiyotik kullanımı nedeniyle son yıllarda artış gösteren penisilin direnci sebebiyle 3. kuşak sefalosporinler (seftriakson, sefotaksim) kullanılmaktadır. Tedaviye direnç durumunda vankomisin, meropenem, kloramfenikol, rifampisin de kullanılabilir [33].

2.5.2. Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae gram negatif, küçük, kapsüllü, hareketsiz kokobasillerdir. Kapsüllü *Haemophilus influenzae* için kapsül önemli bir virülans faktörüdür *ve* kapsül polisakkaridine göre a, b, c, d, e ve f tiplerine ayrılmıştır. İnvaziv hastalıkların %95 inden fazlasında *Haemophilus influenza tip b* sorumludur. Sinüzit, akut otitis media, bronşit, pnömoni gibi üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının yanında menenjit, septik artrit, sellülit gibi invaziv enfeksiyonlara da sebep olabilmektedir. Daha çok 5 yaş altı çocuklarda görülmekle birlikte, büyük çocuklar ve erişkinlerde altta yatan hastalık (paranazal sinüzit, travma sonrası BOS kaçağı, aspleni,

immun yetmezlik, orak hücreli anemi) varlığında fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilmektedir. En sık solunum yolu damlacık inhalasyonu veya direkt temas yoluyla bulaşır [2, 34].

Aşılama öncesi dönemde menenjitlerin yaklaşık yarısından invazif H. İnfluenzae sorumlu iken, konjuge *H. influenzae tip b* aşısının rutin aşılama programına girmesiyle bu mikroorganizmanın neden olduğu akut bakteriyel menenjit insidansında belirgin azalma görülmüştür. Hib aşısının 2006 yılında ülkemizde rutin aşılama programına girmesiyle diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de influenza menenjitinde belirgin bir düşüş gözlenmiştir [5, 35].

Haemophilus influenzae tanısında lateks aglütinasyon testi (LAT) veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılmaktadır. Öncesinde antibiyotik kullanılmasından etkilenmediği için lateks aglütinasyon testinin tanıda kültürden daha duyarlı olduğu kabul edilmektedir. Ancak antibiyogram eldesi açısından kültür mutlaka önerilmektedir. PCR duyarlılığı her iki yöntemden daha yüksektir.

Haemophilus influenzae menenjiti tedavisinde, 3. kuşak sefalosporinler ilk tedavi seçeneğidir. 3.kuşak sefalosporinlere alternatif olarak tetrasiklin, karbapenem ve florokinolonlar kullanılabilir. Aynı zamanda dexametason kullanımının Hib menenjitine bağlı nörolojik sekel ve işitme kaybını önleyebildiği, ancak genel mortalite üzerinde büyük bir değişiklik yapmadığı yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [36].

2.5.3. Neisseria meningitidis

Neisseria meningitidis, aerob, kapsüllü, gram negatif diplokoktur. Tanımlanmış 12 serogrubu olmakla birlikte invaziv hastalığa neden olan A, B, C, W-135, X ve Y'dir. Meningokoklar, normal üst solunum yolu florasında asemptomatik olarak kolonize olabilirler. Damlacık yoluyla, solunum yolu sekresyonlarıyla veya direkt temas ile bulaşabilirler. *Neisseria meningitidis* hem endemik hem de epidemik enfeksiyona neden olabilir [37].

Çocuklarda bakteriyel menenjitin en sık görülen etkenidir. En sık sepsis ve menenjite neden olmakla birlikte pnömoni, otitis media, septik artrit, perikardite de neden olabilirler. Aspleni, kompleman (C5-C9) ve properdin eksikliği ile kalabalık ortamlarda yaşama meningokok riskini artıran faktörlerdendir [38]. Özellikle infantlarda, meningokoksemiye bağlı sepsis seyrinde adrenal bezlerdeki harabiyet ve

kanama sonucu adrenal hormon eksikliği ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) nedeniyle vücutta yaygın peteşiyel veya purpurik döküntüler ortaya çıkabilir [39].

Meningokok tedavisinde penisilin G veya seftriakson/sefotaksim, alerjisi olan çocuklarda kloramfenikol kullanılmaktadır [40]. Meningokoksemili hastayla son 7 gün içinde temas eden küçük çocuklar, ortak mutfak eşyalarını kullananlar, öpüşme veya hastanın salgılarıyla temas edenlere rifampisin, seftriakson ya da siprofloksasin (yetişkinlerde) profilaktik olarak verilmelidir [41].

2.5.4. Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes, fakültatif anaerobik, kapsülsüz, sporsuz, gram pozitif basildir. Normal sağlıklı insanların gastrointestinal florasında bulunabilir. Genellikle pastörize edilmemiş süt veya çiğ gıdalar gibi kontamine besinlerin alınmasıyla bulaşsa da solunum yolu veya konjoktiva yoluyla da bulaşabildiği gösterilmiştir. Ülkemizde çok sık görülen bir enfeksiyon etkeni olmamakla birlikte, doğuştan veya kazanılmış T hücre bozukluklarında (AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) vakaları, transplant hastaları, steroid kullanımı) ve gebeler ve yaşlılarda MSS enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Gebelerde kolonize olmuş olan etken, yenidoğanlara transvajinal yolla geçerek yenidoğanda menenjit ve bakteriyemiye neden olmaktadır. Yenidoğan menenjitinin en sık görülen etkenlerinden biridir. On üç serotip tanımlanmıştır, ancak menenjit olgularının %80'inden fazlasında 1b, 2b ve 4b serotipleri sorumlu tutulmaktadır.

Listeria monocytogenes tedavisinde intravenöz penisilin, ampisilin ya da aminoglikozidler kullanılır. Penisilin türevi antibiyotiklere alerji durumu varlığında eritromisin veya trimetoprim-sülfometaksazol kullanılabilir [42].

2.5.5. Streptococcus agalastiae

Streptococcus agalactiae (GBS), genellikle gastrointestinal ve genital yolları kolonize eden sporsuz, kapsülsüz, fakültatif anaerob, gram-pozitif diplokoktur. Yenidoğan menenjitinin en sık görülen etkenidir ve vakaların yaklaşık yarısından sorumludur. Gebe kadınlarda GBS kolonizasyonu genellikle asemptomatik olmakla birlikte, anne kolonizasyonu, yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde GBS enfeksiyonu için birincil risk faktörüdür. Düşüklere yol açabileceği gibi yaşamın ilk 7 gününde

erken başlangıçlı, 7-89 gün arasında geç başlangıçlı hastalığa (ön planda menenjit) sebep olmaktadır. GBS'nin 10 serotipi olmakla birlikte menenjit ve geç başlangıçlı hastalıktan en çok serotip 3 sorumludur [43, 44]. Erken başlangıçlı hastalık için risk faktörleri annede GBS kolonizasyonu, önceden GBS hastalığı olan bebeğinin olması, erken membran rüptürü, annede koryoamniyonit, intrapartum ateş, preterm doğum, APGAR skorunun 3'ün altında olması olarak bildirilmiştir [45]. Antibiyotik tedavisinde ilk seçenekler penisilin, ampisilin ya da sefalosporinlerdir. Direnç olması durumunda penisilin ve aminoglikozid kombinasyonu tercih edilmektedir [46].

2.5.6. Diğer bakteriyel etkenler

Klebsiella, Salmonella türleri, Escherichia Coli ve *Pseudomonas Aerugiınosa* gibi gram negatif bakteriler yenidoğan döneminde görülen diğer menenjit etkenleridir. Bu etkenler aynı zamanda kafa travması sonrası ya da anatomik defekte bağlı gelişen menenjitlerle ve immun sistemi zayıf olan hastalarda görülebilen menenjit etkenleridir.

2.6. Viral Menenjit Etkenleri

Viral menenjitlerin en sık görülen etkeni enterovirüslerdir. VZV, EBV, CMV, HHV-6, Adenovirüs, Rotavirüs, Kabakulak virüsü, HIV (Human Immunodeficiency Virüs), İnfluenza ve Parainfluenza virüsler, Arbovirüsler diğer viral menenjit etkenleridir [47-49].

Enterovirüsler, *Picorrnaviridae* ailesine ait, zarfsız, kapsitsiz, tek sarmallı RNA virüsleridir. Viral menenjitlerin yaklaşık %85'inden sorumlu etkendir. Echovirus 9 ve echovirus 30 sıklıkla aseptik menenjit salgınlarıyla ilişkilendirilmiştir [23].

Herpesvirüsler, zarflı, çift sarmallı DNA molekülü içeren virüslerdir. *Herpesviridae* familyasının tüm üyeleri viral menenjite neden olabilmekle birlikte, herpes simpleks virüsleri klasik olarak MSS enfeksiyonu ve komplikasyonlarıyla en sık ilişklidir. CMV, VZV, HHV-6 , HHV-7 ve EBV enfeksiyonları nadiren menenjite neden olurlar [50]. HSV, bütün aseptik menenjit vakalarının %0.5-3'ünde etken olarak gösterilmiştir. Kuzey Amerika'da 23 acil serviste gerçekleştirilen retrospektif kesitsel bir çalışmada, menenjit değerlendirmesi yapılan <60 günlük bebekler arasında HSV enfeksiyonu prevalansı yüzde 0.42 olarak bildirilmiştir [51]. İnsan, HSV'nin tek doğal rezervuarıdır. Tükürüklerinde virüs taşıyan asemptomatik hastalar ve herpetik lezyonları olanlar enfeksiyonun başlıca kaynaklarıdır. HSV-1'in merkezi sinir

sistemine yayılmasında öne sürülen mekanizmalar arasında hematojen yayılım, nazofaringeal mukoza enfeksiyonundan kribriform plak boyunca doğrudan yayılma veya nörojenik yolaklar yer almaktadır. HSV-1 tüm dünyada ensefalitlerin en sık görülen sebebidir ve mevcut antiviral tedavilere rağmen hala önemli mortalite nedenidir. HSV'nin neden olduğu MSS enfeksiyonları özellikle yenidoğanda kalıcı sekellere sebep olabilmektedir [52].

Aşılanmamış topluluklarda kabakulak virüsü, aseptik menenjit ve ensefalitlerin sık görülen nedenlerinden biridir. Kabakulak virüsüne bağlı menenjit, vakaların yaklaşık yüzde 1 ila 10'unda görülür. En sık 5-9 yaş arası çocuklarda ve erkeklerde kızlara oranla 2-5 kat daha fazla görülür. Kabakulak menenjiti, sıklıkla parotitten yaklaşık beş gün sonra ortaya çıkar, ancak iki hafta sonra veya bir hafta önce de ortaya çıkabilir. Menenjit, kabakulak virüsünün en sık görülen nörolojik tutulumudur ve genelde iyi seyirlidir. Ancak nadiren sekizinci kraniyal sinir hasarına bağlı olarak sağırlık sekeli görülebilir [53-55].

Özellikle ılıman iklimlerde, arboviral enfeksiyonlar mevsimsel bir modele sahiptir. Çoğunlukla yaz ve sonbaharda ortaya çıkan arboviral enfeksiyonlar, eklembacaklı veya böcek vektörleri (örn. sivrisinekler, keneler, tatarcıklar) tarafından yayılır. Batı Nil virüsü (WNV), özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) arboviral hastalığın önde gelen nedenidir. Doğu at ensefaliti, Jamestown Kanyonu, La Crosse, Powassan ve St. Louis ensefalit virüsleri dahil olmak üzere diğer arbovirüsler, aseptik menenjit etkeni olarak saptanabilirler [56].

Adenovirüs, influenza ve parainfluenza gibi solunum solu virüsleri ile kızamık ve kızamıkçık virüslerine bağlı nadir de olsa menenjit gelişebilir.

2.7. Parazitler

Angiostrongylus cantonensis, *Baylisascaris procyonis* ve *Gnathostoma spinigerum* en sık paraziter menenjit etkenleridir. Gelişmemiş ülkelerde genellikle kirli su ve yiyeceklerden bulaşırlar. BOS'ta eozinofil hücrelerin baskın görülmesi, paraziter menenjit etkenlerini düşündürür [57].

2.8. Tüberküloz Menenjiti

Tüberküloz menenjit (TBM) gelişmekte olan ülkeler için hala ciddi bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. TB, çocuklarda nispeten daha nadir görülmesine rağmen ciddi bir mortalite ve morbidite nedenidir. En yüksek insidansı beş yaşından küçük çocuklarda görülür ve çoğu çocuk ileri hastalık gösterir. Çoğu vakada etken *Mycobacterium tuberculosis* olmakla birlikte, vakaların çok küçük bir kısmından atipik mikobakteriler sorumlu tutulmaktadır. Birincil enfeksiyon lenfohematojen yolla yayıldıktan sonra beyinde, meninkslerde veya bitişik kranial kemikte dağınık tüberküloz odakları (tüberküller) oluşur. Kortikal veya meningeal tüberkül oluşumu (zengin odak) ve ardından subaraknoid boşluğa rüptür, TBM gelişiminde patogenezdeki kritik olaydır.

TBM'de genellikle BOS görünümü renksiz veya ksantokromik ve BOS basıncı yüksek bulunur. BOS protein yüksek iken BOS glukozu düşüktür. BOS'ta hücre sayısı 500/mm3 altındadır ve hücrelerin büyük bir kısmını lenfositler oluşturur. Bu bulgular ve çocukta geçirilmiş tüberküloz öyküsü olması tanıda yardımcı bulgulardır. Kesin tanısı BOS kültüründe tüberküloz basilinin gösterilmesiyle konulur.

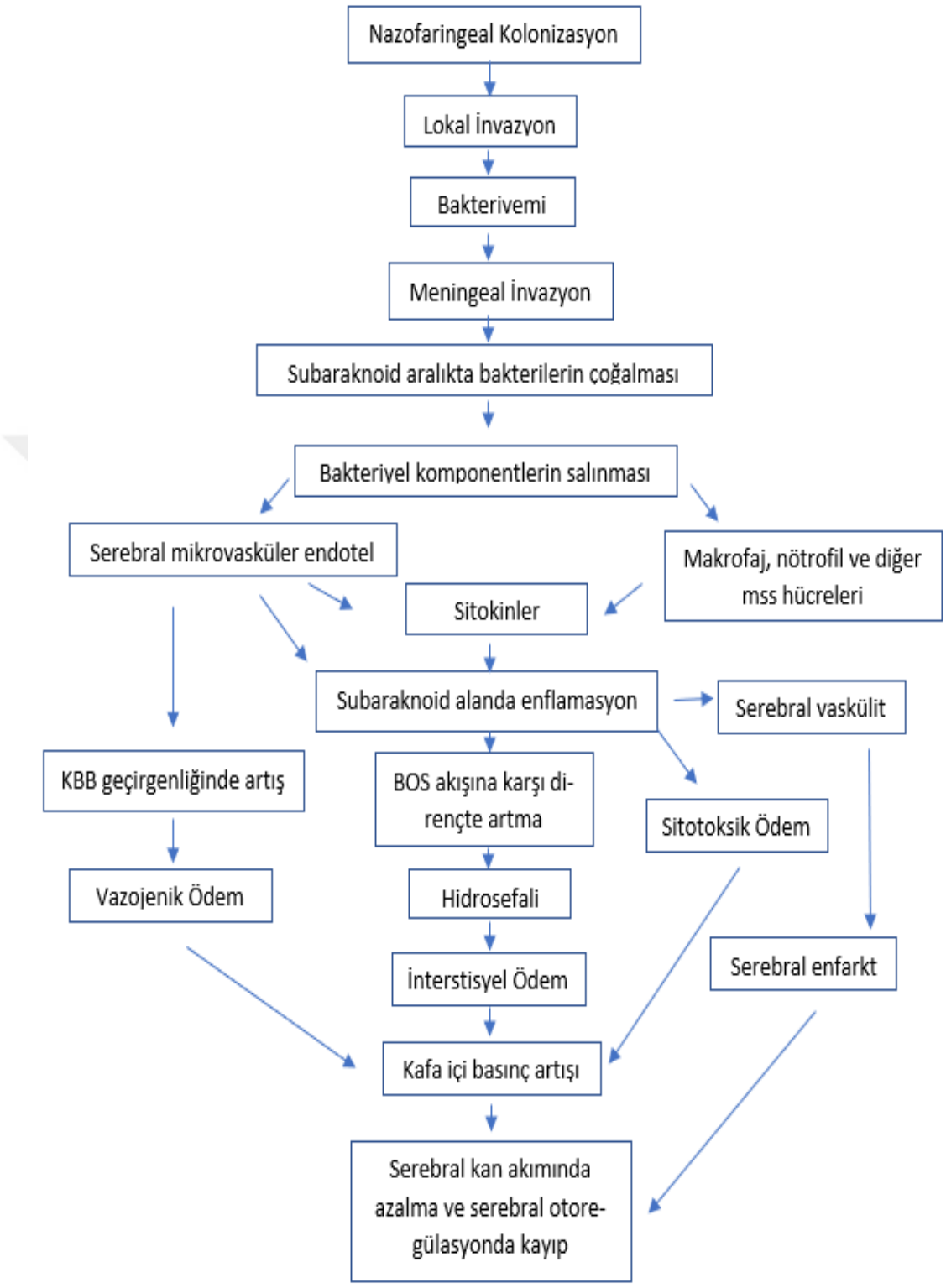
TBM'nin en sık karşılaşılan komplikasyonu hidrosefalidir (%29-100). TBM tedavisinde antitüberküloz ilaçlar kullanılır ve hidrosefali gelişmesi durumunda V-P (Ventrikülоperitoneal) şant takılması için beyin cerrahi konsültasyonu gerekebilir [25, 58-60].

2.9. Patogenez

Bakteriyel menenjitin patogenezi; bakteriyel etkenin kolonizasyonu, kan dolaşımına invazyonu, kan dolaşımında hayatta kalma ve subaraknoid boşluğa girişi olmak üzere dört ana süreçten oluşur. Bakteriyel menenjit vakalarının çoğu, nazofaringeal kolonizasyon yoluyla organizmanın konakçı tarafından alınmasıyla başlar, ardından sistemik invazyon ve yüksek dereceli bir bakteriyemi gelişir. Daha sonra MSS invazyonu meydana gelir. MSS'ye bakteri geçişiyle birlikte, virülans faktörlerinin üretilmesi ve/veya salınması ve MSS içinde inflamatuar sitokinlerin oluşumunun uyarılmasıyla meningeal patojenler, kan beyin bariyerinin (KBB) geçirgenliğini arttırır, böylece protein ve nötrofillerin subaraknoid boşluğa hareket etmesine izin verir. Serebral ödem ve artan kafa içi basıncı dahil olmak üzere

bakteriyel menenjitin birçok patofizyolojik sonuçlarına yol açan yoğun bir subaraknoid boşluk inflamatuar yanıtı vardır. Özetle, subaroknoid boşlukta biriken inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle MSS hasarı ortaya çıkar [4, 61, 62]. (Şekil 1)

MSS'yi etkileyen viral patojenlerin çoğu, başlangıçta solunum ve gastrointestinal sistemin mukozal yüzeylerini enfekte ederek, bölgesel lenf düğümlerinde çoğalıp, sistemik kan dolaşımına katılarak viremi oluşturur [63]. Vücuttaki farklı konak savunma mekanizmaları, virüsleri ortadan kaldırmaya çalışır. Konak savunma sisteminden kaçmayı başaran viral patojenler, çeşitli yollarla KBB'yi aşarak MSS'ye ulaşır. Dolaşımdan beyne viral taşınma ile ilgili mekanizmalar tam olarak anlaşılamamakla birlikte, virüsün transendotelyal geçişinin endotel içinde köprü oluşturma, pinositoz veya kolloidal taşınım, hasarlı endotelin parçalanması veya endotelyal hücrelerde direkt enfeksiyon oluşturma gibi çeşitli mekanizmalarla gerçekleştiği düşünülmektedir [52]. Çeşitli mekanizmalarla subaraknoid aralığa ulaşan virüs BOS'ta yayılarak meningeal invazyona yol açar ve enflamasyonu başlatır. Bölgeye göç eden lenfositler enflamatuar sitokinlerin salınımına neden olarak MSS hasarına zemin oluşturur [52, 63].



Şekil 1. Bakteriyel menenjit patogenezi

2.10. Klinik

ABM, yavaş seyirli veya fulminan seyirli olmak üzere iki farklı tabloyla başvurabilir. Yavaş seyirli menenjit tablosunda, çocukların çoğunda önceden ateşli bir hastalık vardır ve ardından bir ila birkaç gün içinde kademeli olarak meningeal inflamasyon belirti ve semptomları gelişir. Akut ve fulminan menenjitli hastalar ise birkaç saat içinde hızla gelişen sepsis ve menenjit belirtileri ile başvurur ve sıklıkla beyin ödemi ile komplike hale gelirler [64]. Klinik prezentasyon hastalığın süresine, bakteriyel ajana, konağın enfeksiyona yanıtına ve çocuğun yaşına bağlı olarak değişkenlik gösterir [65]. İnfantlarda ateş veya hipotermi, beslenememe, letarji, fontanel bombeliği ve/veya pulsasyon, kusma, ishal, nöbetler veya solunum sıkıntısı en sık görülen bulgular iken daha büyük çocuklarda ateş, baş ağrısı, ense sertliği, fotofobi, bulantı ve kusma, mental durum değişikliği ve sinirlilik görülebilir. Ateş, ense sertliği ve bilinç değişikliği klasik üçlüsü, etkilenen çocukların küçük bir kısmında görülür [64-66]. Fizik muayenede ense sertliği, kernig ve brudzinski belirtileri bakılarak meningeal inflamasyon değerlendirilebilir. Meningeal inflamasyon belirtlileri etkilenmiş çocukların yaklaşık %60-80'inde başvuru anında saptanırken, yaklaşık %90'ında ise hastalığın seyrinin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir [67, 68]. Komada veya yaygın nörolojik defisiti olan hastalarda, aynı zamanda infantlarda ve küçük çocuklarda meningeal inflamasyon belirtileri olmayabilir [69]. Etkilenmiş çocukların çoğunda mental durum değişikliği görülür. Yapılan çalışmalarla, menenjitli hastaların yaklaşık yüzde 20 ila 30'u başvurudan önce veya başvurunun ilk 48 saati içinde nöbet geçirebildiği gösterilmiştir [70]. Bebeklerde fontanel bombeliği, daha büyük çocuklarda ise baş ağrısı, kusma ve mental durum değişikliği ile beraber daha geç dönemde görülebilen hipertansiyon, bradikardi, solunumsal anormallikler artan intrakraniyal basınç artışının göstergesi olabilir. Bakteriyel menenjitte nadir görülmekle birlikte fundoskopik muayenede papil ödem saptanması her yaşta artmış kafa içi basınç bulgusudur. Papil ödem saptanan hastalarda mutlaka kraniyal görüntüleme ile menenjit komplikasyonları dışlanmalıdır [69]. Peteşi ve purpura gibi kutanöz bulgular bakteriyel patojenlerin herhangi birine bağlı olabilse de en sık meningokok menenjitine işaret eder. Meningokokal menenjitte hastalar şok tablosunda gelebilir. Yapılan bir çalışmada çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilen 12 meningokok menenjtli hastanın 7'sinde katekolamin dirençli septik şok ve yaygın damar içi pıhtılaşma saptanmıştır [71].

Şekil 2. Akut meningokoksemide purpurik lezyonlar [72]

Çocuklarda viral menenjitin klinik özellikleri etiyolojik ajan, yaş ve bağışıklık durumuna göre değişir. Semptomlar bakteriyel menenjite benzemekle birlikte genellikle daha hafif seyirlidir. Küçük bebeklerde ateşe eşlik eden beslenememe, letarji, kusma, ishal, döküntü ve solunum semptomları görülürken, daha büyük çocuk ve ergenlerde tipik olarak ateş, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma ve fotofobi en sık başvuru sebepleridir. Fizik muayenede fontaneli açık olan infantlarda fontanel bombeliği ve pulsasyon görülebilirken, daha büyük çocuklarda ense sertliği, kerning ve brudzinski gibi meningeal inflamasyon belirtileri görülür. Döküntü, konjonktivit, herpangina, farenjit gibi viral hastalık belirtileri eşlik edebilir. Enterovirüsler, viral menenjitlerin en sık sebebidir. Enteroviral menenjit vakalarının yaklaşık yarıdan fazlasında 38 ila 40ºC arasında değişen ve bazen bifazik olan akut ateş ve beraberinde bulantı, kusma, miyalji, döküntü ile üst ve alt solunum yolu semptomları gibi spesifik olmayan semptomlar eşlik eder. Semptomlar tipik olarak ani başlangıçlıdır ve bulgular spesifik değildir. Farenjit, konjonktivit, döküntü, herpangina enterovirüsü düşündüren klinik özelliklerdir [47-49, 73]. HSV genelllikle ensefalite yol açsa da menenjit etkeni de olabilir. HSV-1, HSV-2'ye göre daha az sıklıkta menenjitten sorumludur. İnfant ve küçük bebeklerde tek başına ateşle başvurabilse de, daha büyük çocuklarda genellikle ateş ve menenjitin klasik semptomlarıyla (ateş, ense sertliği, frontal baş ağrısı,

fotofobi, bulantı, kusma) başvururlar. Ensefalitte ise genelde ateş, bilinç değişikliği, nöbet ve fokal nörolojik bulgular görülebilir [74-76]. EBV, immun sistemi sağlam çocuklarda nadiren menenjite sebep olsa da akut başlangıçlı döküntü, lenfadenopati, farenjit, splenomegali varlığında EBV enfeksiyonundan şüphelenilmelidir [77]. Çoğunlukla yaz ve sonbaharda ortaya çıkan ve eklembacaklı veya böcek vektörleri (örn. sivrisinekler, keneler, tatarcıklar) tarafından yayılan arbovirüsler, ABD'de sporadik hastalık vakalarına ve ara sıra salgınlara neden olur [56]. Arboviral menenjitli vakaların çoğunda, fokal nörolojik bulguların yokluğunda akut başlangıçlı ateş, titreme, baş ağrısı, bulantı, kusma ve ense sertliği görülür [78].

Aşılanmamış topluluklarda kabakulak, aseptik menenjit ve ensefalitlerin sık görülen nedenlerinden biridir. Kabakulak enfeksiyonunda sıklıkla düşük dereceli ateş, baş ağrısı, iştahsızlık ve miyaljiden oluşan spesifik olmayan semptomları, genellikle 48 saat içinde ağrılı parotit gelişimi izler [54, 79]. Kabakulak menenjiti, sıklıkla parotitten yaklaşık beş gün sonra ortaya çıkar, ancak iki hafta sonra veya bir hafta önce de ortaya çıkabilir. Parotis bezinde ağrı, tek taraflı ya da çift taraflı parotis bezlerinde şişlik, ateş, kusma, baş ağrısı ve ense sertliği kabakulak menenjitinin en sık semptomlarıdır. Kabakulak menenjitli vakaların yaklaşık yarısında parotis bezlerinde şişlik olmayabilir. Kabakulak menenjiti genellikle tam nörolojik iyileşme gösterir. Ensefalit, polinörit, kranial sinir felçleri, miyelit, Guillain-Barré sendromu ve ölüme nadiren neden olabilirler [53, 55].

Tablo 2. Viral ve bakteriyel menenjitin klinik özellikleri

Klinik özellikler	**Viral menenjit**	**Bakteriyel menenjit**
Ateş, baş ağrısı, ense sertliği, fotofobi	Yaygın	Yaygın
Kötü görünüm	Yaygın değil	Yaygın
Peteşi veya purpura	Genellikle görülmez	Görülebilir
Konjonktivit, herpanjina, farenjit	Yaygın	Yaygın değil

TBM'de en yaygın görülen klinik bulgular ateş, baş ağrısı, kusma, ense sertliği ve kraniyal sinir paralizileridir. Kraniyal sinirlerden abducens ve okulomotor sinirler en sık tutulur. Tüberkülomlu hastalar genellikle baş ağrısı, nöbetler, fokal nörolojik defisit ve artmış kafa içi basınç özellikleri ile kendini gösterir. TBM'nin en sık görülen komplikasyonu olan hidrosefali geliştiğinde, görme bozuklukları gelişebilir. Tüberküloz abseleri akut bir klinik tabloya sahiptir ve hızlı kötüleşen bir seyir gösterebilirler [25].

2.11. Tanı

DSÖ menenjitli olgu tanımlaması [80]:

1.Klinik tanımlama: 0-5 yaş arası çocuklarda ateş yüksekliği (> 38ºC aksiller veya >38,5ºC rektal) ile baş ağrısı, ense sertliği, meningeal irritasyon bulguları ya da bilinç değişikliği bulgularından herhangi birinin birlikteliği

2.Laboratuvar tanımlaması:

-Gram boyama

-Kültür (BOS veya kan)

-Antijen arama metodları **(**kan veya BOS' ta counter immunoelektroforez (CIE) yöntemleriyle ya da lateks aglütinasyonu)

3. Olgu tanımlamaları:

Şüpheli olgu: Ateş yüksekliği (> 38ºC aksiller veya >38,5ºC rektal) ile baş ağrısı, ense sertliği, meningeal irritasyon bulguları ya da bilinç değişikliği bulgularından herhangi birinin birlikteliği

Olası olgu: Şüpheli bir olgunun BOS bakısında

->100 hücre/ mm^3,

- 10-100 hücre/ mm^3 sayımı ile BOS protein yüksekliği (>100 mg/dL) ya da BOS glukoz düşüklüğünün (<40 mg/dL) birlikteliği

-Bulanık görünüm

Kanıtlanmış olgu: Menenjitle uyumlu klinik bulguları olan olgunun, menenjit etkeninin BOS ve /veya kan kültüründe gösterilmesi veya diğer metodlarla direkt veya indirekt gösterilmiş olması şeklinde tanımlanmıştır.

Menenjit tanısında dikkatli bir öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri, lomber ponksiyon ve nörogörüntüleme yöntemleri birlikte kullanılır. Tek başına klinik bulgular yeterli değildir. Menenjit şüphesi olan çocukta öyküde immun yetmezlik, anatomik bozukluklar, beyin cerrahi öyküsü, şant ve koklear implant tarzı tıbbi cihaz varlığı gibi predispozan faktörlerin varlığı ile birlikte aşılama öyküsü ve son zamanlardaki antibiyotik kullanım öyküsü (kan/BOS kültürlerini etkileyeceği için) mutlaka sorgulanmalıdır [81]. Menenjit şüpheli çocukların fizik muayenesinde yaşamsal belirtiler, genel görünüm, meningeal belirtilerin varlığı, nörolojik muayene ve deri muayenesi yer almalıdır. Meningeal irritasyon bulgularının olmamasının menenjit tanısını dışlamadığı bilinmelidir.

ABM'li hastalarda selülit, sinüzit, orta kulak iltihabı, artrit, pnömoni gibi başka enfeksiyon odakları açısından detaylı muayene yapılmalıdır. İlk istenecek kan tetkikleri kan kültürü, tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) gibi akut faz reaktanları, BOS-kan şekeri oranını saptamak için serum glukozu, özellikle peteşiyel veya purpurik döküntüleri olan hastalarda koagülasyon parametreleri (PT, aPTT, INR), septik şok şüphesi olan hastalarda da laktat düzeyi istenmelidir [82]. Kan kültürü, bakteriyel menenjitli hastaların büyük bir kısmında

pozitif saptanır [83]. CRP ve prokalsitonin, bakteriyel ve bakteriyel olmayan menenjitin kesim ayrımı için spesifik olmamakla birlikte, diğer parametrelerle birlikte kullanıldığında tanıyı destekleyici olabilir. Menenjit şüphesi olan her çocuktan kan kültürü mutlaka alınmalıdır. Ateşle beraber spesifik olmayan menenjit bulguları olan özellikle 12 aydan küçük bebeklerde idrar kültürü alınmalı, bu hastalarda idrar yolu enfeksiyonunun, menenjit patojeninin birincil kaynağı olabileceği unutulmamalıdır [84].

2.11.1. BOS İncelemesi

LP, lomber vertebraların interspinöz çıkıntıları arasından subaraknoid boşluğa steril bir iğne ile girilerek BOS alınması işlemidir. Şüpheli menenjit bulguları olan tüm çocuklarda veya meningeal bulgular olmasa bile bakteriyemi ve inatçı ateşi olan tüm çocuklarda, LP için kontrendikasyon yoksa LP yapılmalıdır. Hipertansiyon, bradikardi, bozulmuş bilinç durumu, fokal nörolojik bulgular, papil ödem, dekortike duruş bulguları artmış intrakraniyal basıncın göstergeleridir. Artmış intrakraniyal basınç şüphesi olanlarda LP yapıldığında serebral herniasyon riski olduğundan dolayı LP öncesinde mutlaka yer kaplayıcı lezyon, serebral ödem ve tıkayıcı hidrosefali varlığını dışlamak için nörogörüntüleme yapılmalıdır. Artmış intrakraniyal basınç dışında, hemodinamik instabilite, ciddi solunum sıkıntısı, ponksiyon yapılacak bölgede lokal enfeksiyon olması ve koagülasyon bozuklukları ile ciddi trombositopeni (örneğin trombosit sayısı <50.000/microL) LP'nin kontrendike olduğu durumlardır [85].

LP işleminin doğru yapılabilmesi için hastanın uygun pozisyonda sabit kalmasını sağlamak şarttır. Steril şartlarda, siyah uçlu (20 gauge) spinocan iğne ile L3-L4 veya L4-L5 vertebraların spinöz çıkıntıları arasından subaraknoid aralığa girilerek BOS alınır [86]. LP, nispeten güvenli bir prosedür olmasına rağmen bazı komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonlar, en sık baş ağrısı olmak üzere kanama, enfeksiyon, duyu kaybı ve güçsüzlük gibi nörolojik semptomlar, sırt ağrısı ve serebral herniasyon gibi durumlardır [85].

BOS örneğinin basıncı ve görünümü, hücre sayısı ve tiplendirmesi, glukoz ve protein miktarı, gram boyama ve BOS kültürü değerlendirilir. BOS normalde berrak görünümde ve basıncı 180 mmH_2O'dan düşüktür. Çocuklarda normal BOS protein değeri 20-45 mg/dL, normal BOS glukoz değeri ortalama 62 (45-80) mg/dL'dir. Kan

glukoz düzeyi normal (70-120 mg/dL) olduğunda BOS/serum glukoz oranı normalde 0,6'dır [87].

Tablo 3. Normal ve Menenjitli Olgularda BOS Bulguları [82, 88]

	Normal	**Bakteriyel menenjit**	**Viral menenjit**	**Tüberküloz menenjit**	**Fungal menenjit**
Görünüm	Berrak	Bulanık	Berrak	Berrak	Berrak
Basınç (mmH_2O)	50-80	100-300	Normal veya hafif yüksek 80-150	Genelde yüksek	Genelde yüksek
Lökosit(mm^3)	<5	100-10.000	Nadiren >1000 hücre	10-500	5-500
Hücre tipi	≥%75 lenfosit	PMNL baskın	Lenfosit baskın	Erken dönemde PMNL, ilerleyen dönemde lenfosit baskın	Erken dönemde PMNL, ilerleyen dönemde mononükleer hücre baskın
Protein(mg/dL)	20-45 mg/dL	Genellikle 100-500	Normal ya da hafif yüksek <150 mg/dl	100-3000 Blok varlığında daha yüksek olabilir	25-500
Glukoz(mg/dL)	62(45-80) mg/dL	<40 veya Kan şekerinin <%50	Normal ya da hafif düşük Genelde kan şekerinin ≥%40	Genelde <50	Genelde <50

3 aydan küçük bebekler için BOS beyaz kan hücresi (WBC) sayısı >9 WBC/microL ve ≥3 aylık çocuklarda BOS WBC >6/microL olması anormal kabul edilir. ABM'de nötrofilik pleositoz görülür ve BOS WBC sayısı tipik olarak >1000 WBC/microL'dir. Ancak bakteriyel menenjitin erken safhasında ve konjenital immun yetmezlikli olgularda BOS'ta normalde görülenden daha az sayıda lökosit görülebilir ya da hiç lökosit görülmeyebilir [89, 90]. Bakteriyel menenjitte genellikle BOS glukozu düşüktür ve yarısından fazlasında BOS glukozu <40 mg/dL saptanır. BOS glukozunun, kan glukozuna oranı yaklaşık olarak 2/3'tür [91]. BOS proteini ise tipik olarak yüksektir, 100 ila 500 mg/dL arasında değişir [64]. LP travmatik olduğunda BOS'a karışan kan hücreleri sebebiyle BOS hücre ve protein değerleri yanlış ölçülebilir. Bunun için BOS WBC ve protein sayısının kabaca tahmini için, düzeltilmiş WBC sayısı ve düzeltilmiş BOS proteini formülleri kullanılabilir. Düzeltilmiş BOS WBC sayısı, her 1000 kırmızı kan hücresi (RBC)/microL için 1 WBC çıkarılarak, düzeltilmiş BOS proteini her 1000 RBC/microL için 1 mg/dL çıkarılarak tahmin edilebilir [92]. Travmatik LP'de BOS hücre ve protein düzeyi değişebilirken glukoz, gram boyama ve kültür değişmeyebilir. Bu yüzden travmatik BOS örneklerinin bakteriyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi, hücre ve protein değerlendirilmesine kıyasla daha doğru sonuç verir [93].

LP'den ≥12 saat önce antibiyotik tedavisi alan hastalarda BOS bulguları değişebilir. LP öncesi antimikrobiyal tedavi alan hastalarda kültürde organizmayı tanımlama olasılığının önemli ölçüde azaldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [94]. LP öncesinde tedavi almış hastalarda BOS kültüründe bir organizmanın izole edilme olasılığının, neden olan patojene ve antibiyotiklerin uygulanması ile LP'nin uygulanması arasındaki zaman aralığına bağlı olduğu, bakteriyel menenjitli 55 çocuğun BOS kültür sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada, meningokokal menenjitli dokuz çocuğun hepsinde antibiyotik aldıktan sonraki iki saat içinde BOS kültürleri negatif saptanırken, pnömokok menenjitinde BOS'un sterilizasyonunun daha yavaş olduğu görülmüştür. İlk negatif kültür, antibiyotik uygulamasından dört saat sonra alınmış ve yedi kültürden beşi 10 saat sonra negatif bulunmuştur [95].

Gram boyama ucuz, hızlı ve bakteriler için özgüllüğü yüksek bir tanı yöntemidir. Ancak doğruluğu değerlendiren kişinin deneyimine bağlıdır. Kültür sonuçlanana kadar bakteriyel etiyolojinin gösterilmesinde yardımcıdır. Ancak gram

boyamada organizmaların gösterilememesi tanıyı dışlamaz. Bakterileri tespit etme olasılığı da patojene ve BOS'ta milimetreküpteki patojen sayısına bağlı olarak değişir. Pnömokok menenjiti olan çocukların yaklaşık yüzde 80 ila 90'ında ve meningokok menenjiti olan çocukların yüzde 70 ila 80'inde gram boyama pozitiftir. Kesin veya olası bakteriyel menenjitli 1938 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada gram boyamanın duyarlılığı %95.2 olarak sonuçlanmıştır [96, 97].

Bazı moleküler tanı yöntemleri (PCR gibi), özellikle LP öncesinde antibiyotik tedavisi almış olup BOS gram boyama ve kültür sonuçları negatif olanlarda pozitif sonuç verebilmeleri nedeniyle giderek artan bir öneme sahiptir [93].

PCR, BOS'taki patojenlerin DNA'nın çoğaltılması yöntemiyle tanımlanmasıdır. Tüm patojenler için özgüllüğü %95-100, duyarlılığı %100, pozitif prediktif değer %98.2 ve negatif prediktif değer %100 olarak bildirilmiştir [98]. Ajana spesifik PCR veya multipleks PCR paneli ile BOS'taki viral patojenler de saptanabilir. PCR yönteminin, enterovirüs patojeni için duyarlılığı %86-100 özgüllüğü ve %92-100'dir. PCR, tüm herpesvirüsler (HSV-1, HSV-2, CMV, EBV, HHV-6, VZV) için standart tanı yöntemidir. Multipleks PCR'nin HSV-1 ve HSV-2 için duyarlılığı HSV-1 ve HSV-2'ye spesifik PCR'ye göre düşüktür. Bu yüzden HSV menenjiti düşünülen hastalarda ayrıca HSV PCR çalışılmalıdır [75, 99].

Epidemiyolojik veriler, klinik bulgular ile beraber BOS'ta negatif gram boyama ya da kültürde üreme olmayan hastalarda viral menenjitten şüphelenilir, ancak bakteriyel menenjit tanısı kesin olarak dışlanamaz. Viral menenjit tanısı için negatif bakteri kültürleri ve BOS'ta bir viral etkenin saptanması gerekir. Kesin test sonuçlarını beklerken de bakteriyel menenjit riski düşük olan hastaların belirlenmesine yardımcı olmak için klinik kararla birlikte bakteriyel menenjit için risk skorlamaları kullanılabilir. Viral menenjitte BOS hücre sayısı 10 ila 500 hücre/microL (mononükleer baskınlık), BOS glukozu normal veya hafif azalmış ve genellikle kan glukoz değerinin ≥%40'ı BOS protein normal veya hafif yüksek ve genellikle <150 mg/dL iken BOS glukozunun <40 mg/dL, BOS/Kan glukoz oranı<0.5, BOS protein konsantrasyonu 100-500 mg/dl, BOS lökosit sayısı >1000/mm3 (ağırlıklı olarak nötrofil) olması bakteriyel menenjiti düşündüren BOS bulgularıdır [100, 101]. Bu BOS bulgularının bakteriyel menenjit belirleyicisi olduğu pek çok retrospektif çalışmalarla doğrulanmıştır. 112'si bakteriyel, 236'sı viral menenjitli hasta ile yapılan bir çalışmada BOS nötrofil/lenfosit oranının (NLR), çocuklarda bakteriyel menenjit

ile viral menenjit arasında ayrım yapmak için daha kullanışlı bir tanı aracı olduğu, ayrıca daha yüksek BOS NLR düzeyinin gram negatif bakteriyel enfeksiyonla ilişkili olabileceği de gösterilmiştir [102]. Öncesinde antibiyotik tedavisi almayan hastalarda, bakteriyel menenjiti bakteriyel olmayandan ayırmada BOS'taki yüksek laktat düzeyleri yardımcı olabilir [103-105]. Otuz üç çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde BOS laktatın duyarlılığı %93, özgüllüğü %96 olarak görülmüştür. Bununla beraber LP öncesi antibiyotik tedavisi alanlarda, almayanlara göre kayda değer oranda daha düşük bir duyarlılık (%98'e karşılık %49) olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle önceden antibiyotik tedavisi alan hastalarda BOS laktat düzeyinin tanısal değerinin olmadığı belirtilmiştir [104].

2.11.2. Nörogörüntüleme

Bazı menenjit olgularında, manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleri ile menenjitte görülen inflamasyon bulguları gösterilebilir.

Ancak görüntülemede bulgu olmaması menenjiti dışlamadığı için tanıda kullanılmaz. Görüntüleme yöntemleri daha çok komplikasyon varlığını göstermede yararlıdır. Ancak LP öncesi hasta komadaysa, KİBAS (Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu) bulguları ve papil ödem varsa, fokal nörolojik defisit eşlik ediyorsa, BOS drenajı için şantı ve hidrosefali öyküsü varsa, MSS'ye yönelik travma veya cerrahi müdahale öyküsü olan hastalarda LP öncesi nörogörüntüleme yapılmalıdır. LP öncesi nörogörüntüleme yapılması gereken hastalarda LP gecikecekse mutlaka kan kültürü alınıp, ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. LP için kontrendikasyon olmaması durumunda da nörogörüntüleme sonrası en kısa zamanda LP yapılmalıdır [40, 106, 107].

2.12. Ayırıcı tanı

Menenjitin karakteristik klinik bulguları olan ateş, ense sertliği ve bilinç değişikliği birçok başka hastalık ve klinik durumla benzerlik gösterebilir. Menenjiti diğer klinik tablolardan ayırmada BOS incelemesinden yararlanılır.

Şüpheli menenjit bulguları nedeniyle LP yapılan 0-12 yaş 650 çocuğun incelendiği retrospektif bir çalışmada hastaların yaklaşık %57'sinde BOS bulguları normal saptanmıştır. Bu hastalardaki LP endikasyonları ateş, baş ağrısı, ense sertliği,

ilk febril konvulziyon ile ensefalopatik ve septik görünüm olarak gösterilmiştir. BOS bulguları normal olan bu çocuklarda pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonları ve gastroenterit en sık saptanan klinik durumlardır [108]. Ense sertliği genellikle menenjiti düşündürse de retrofarengeal abse, servikal vertebra travması ve enfeksiyonu, MSS tümörleri ve yer kaplayan kitleleri gibi birçok durumda görülebilir. Çocuklarda menenjit dışında kafa travması, toksik sebepler, nöbetler, metabolik hastalıklar bilinç değişikliğinin diğer önemli nedenlerindendir [4].

Bakteriyel menenjitin klinik ve laboratuvar bulguları viral ve aseptik menenjitle benzerlik gösterebilir. Bu durumda BOS pleositozu olan hastalarda bakteri kültür ve PCR çalışmalarının sonuçları beklenirken ampirik antibiyoterapi açısından klinik tahmin kuralları kullanılır [109]. Bakteriyel menenjitle klinik bulguları benzerlik gösteren tüberküloz menenjitin ayırıcı tanısında subakut başlangıç, nörolojik bulgu ve kraniyal sinir bulgularının varlığı yardımcı olabilir. Ayrıca tüberküloz menenjitte genellikle BOS görünümü renksiz veya ksantokromik, BOS basıncı yüksek, BOS protein yüksek iken BOS glukozu düşüktür. BOS'ta karakteristik olarak lenfositik hücre hakimiyetinin olması da ayırıcı tanıda yardımcı olabilecek bulgulardır [58-60].

Bakteriyel menenjitle benzer klinik bulgular gösteren enfeksiyöz olmayan nedenler ise maligniteler, ilaçlar ve kurşun zehirlenmesi, Sistemik Lupus Eritematozis, Behçet hastalığı ve Sarkoidoz gibi sistemik hastalıklardır.

2.13. Tedavi

Bakteriyel menenjit dünya çapında hala çocuklarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Tedavi edilmeyen bakteriyel menenjitin ölüm oranı %100'e yaklaşır ve optimal tedavi ile bile mortalite ve morbidte oranı yüksek olduğundan klinik menenjit şüphesi yüksek olan hastalarda LP yapıldıktan hemen sonra hasta yatırılarak ampirik antibiyotik tedavisine hemen başlanmalıdır [1]. Menenjite neden olan etken belirlendikten sonra antibiyotik tedavisinin çeşidi ve süresi antibiyograma göre özelleştirilebilir. Ampirik antibiyotik seçiminde çocuğun yaşı, seçilen antibiyotiğin kan beyin bariyerine geçme durumu, yaşanılan bölgede *S. pneumoniea*'nın penisilin veya üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç durumu gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

Ampirik antibiyotik seçiminde hastanın yaş gurubunda en sık görülen etkenler dikkate alınmalıdır. Yenidoğanlarda en sık olası etkenler *grup B streptokoklar* ve *Echerichia coli* başta olmak üzere *Listeria monocytogenes* ve gram negatif basiller olduğundan dolayı ampirik tedavide sefotaksim veya seftriakson ile ampisilin kombinasyonu tercih edilmelidir [46]. 1 aydan büyük çocuklarda ampirik tedavi, bakteriyel menenjitin en yaygın iki nedeni olan meningokok ve penisiline dirençli pnömokokları kapsamalıdır. Çoğu hasta için önerilen intravenöz vankomisin (60 mg/kg/gün 4 dozda) ve seftriakson (100 mg/kg/gün 2 dozda) veya sefotaksim (300 mg/kg/gün 3 veya 4 dozda) tedavileridir. Ampirik tedavinin süresi, kültür sonuçlarına, BOS parametrelerine ve bakteriyel menenjit için klinik endişeye bağlı olarak değişebilir. Normal bir BOS profili ile negatif kan ve BOS kültürlerine sahip çocuklar için, kültürler 48 ila 72 saatlik inkübasyondan sonra steril kalırsa genellikle antimikrobiyal tedavinin kesilmesi önerilir. Kan ve BOS kültürleri 48 ila 72 saat sonra negatif kalan BOS pleositozu olan çocuklar için, ampirik antibiyotik tedavisine devam etme veya bırakma kararı, çocuğun klinik durumuna ve bakteriyel için klinik endişe düzeyine göre bireyselleştirilir.

Etken madde ve onun in vitro antimikrobiyal duyarlılılığı bilindikten sonra, ampirik antimikrobiyal tedavi buna göre değiştirilebilir. *Streptococcus pneumoniae* menenjiti tedavisinde penisiline duyarlı etkenlerde ampirik olarak başlanan vankomisin ve sefalosporin tedavisi kesilerek intravenöz penisilin tedavisi başlanabilir ya da vankomisin tedavisi kesilerek sefalosporin tedavisine devam edilebilir. Penisilin dirençli olan pnömokok menenjiti olgularında seftriakson veya sefotaksim tedavisine devam edilir, vankomisin tedavisi kesilir. Penisilin ve seftriaksona dirençli olan durumlarda vankomisin ve yüksek doz seftriakson veya sefotaksim tedavisine devam edilir. Beta laktam dirençli olgularda BOS kültürü 24 veya 48 saat sonra tekrarlanmalıdır. Hastada tekrarlanan BOS kültürü steril değilse, vankomisin tedavisi başarısız görünüyorsa, izolat sefalosporinler için yüksek bir minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerine sahipse (≥4 mcg/mL) ve hasta deksametazon ile tedavi edildiyse tedaviye rifampisin eklenmesi düşünülmelidir. Komplike olmayan pnömokok menenjitinde tedavisi süresi 10-14 gün olmalıdır [110].

Çoklu ilaç direnci olan pnömokoklarda meropenem ve moksifloksasin, levofloksasin ve gemifloksasin gibi florokinolonlar kullanılabilir. Ayrıca linezolid,

daptomisin ve televansin gibi yeni antibiyotiklerin çocuklarda bakteriyel menenjitte kullanımı için çalışmalar devam etmektedir [111].

Meningokokal menenjit için tercih edilen ajanlar üçüncü kuşak sefalosporinlerdir (seftriakson veya sefotaksim). Yüksek doz Penisilin G alternatif diğer bir seçenektir. Meningokok menenjit tedavisi ilk hastalığın ciddiyetine ve tedaviye verilen cevaba bağlı olarak en az beş ila yedi gündür [112].

H. influenzae'ye bağlı menenjit genellikle seftriakson veya sefotaksim gibi üçüncü kuşak bir sefalosporin ile tedavi edilir. Ampisilin yalnızca enfekte eden patojenin beta-laktamaz negatif olduğu gösterilmişse uygundur. Tedavi süresi 7-10 gündür. Penisiline alerjisi olan hastalarda kloramfenikol kullanılabilir [113].

Genellikle yenidoğan ve küçük bebeklerde menenjit etkeni olabilen *Listeria monocytogenes* tedavisinde ampisilin ve gentamisin tedavisi 21-28 gündür. Penisilin alerjisi olan hastalarda alternatif tedavi seçeneği olarak trimetoprim sulfometaksazol kullanılabilir [42].

S. aureus, altta yatan immun yetmezlik, anatomik bozukluk ya da BOS şantı olması gibi durumlar dışında çocuklarda nadiren menenjit etkeni olarak görülür.

Metisiline duyarlı S.aureus (MSSA) menenjiti için standart tedavi nafsilin veya oksasilindir. Tedavi süresi 14 gündür. *Metisiline dirençli S. aureus* (MRSA) menenjiti için tercih edilen tedavi vankomisindir. Tedavi süresi en az 14 gündür.

Eğer izolat rifampisin duyarlıysa vankomisine rifampisin eklenmesi de bazı uzmanlar tarafından önerilmektedir. MRSA menenjitinde trimetoprim sulfometaksazol veya linezolid gibi ajanlar alternatif tedavi seçenekleridir [114].

Gram negatif basillerin neden olduğu menenjit tedavisinde genişletilmiş spektrumlu bir sefalosporin (seftriakson veya sefotaksim) ve bir aminoglikozid (gentamisin) kombinasyonu kullanılabilir. BOS'un steril olduğu gösterildikten sonra, beş ila yedi gün sonra aminoglikozit genellikle kesilebilir [115].

Tablo 4. Bakteriyel menenjitte etkenlere göre tedavi süresi [40]

Bakteri	**Tedavi süresi**
N.meningitidis	7 gün
S.pneumoniae	10-14 gün
H.influenzae	7-10 gün
Grup B streptokok (S.agalactiae)	14-21 gün
Listeria monocytogenes	≥21 gün
Aerobik gram negatif basil	21 gün

Deksametazon tedavisinin, menenjit patogenezinde bahsedilen inflamatuar yanıtı azalttığı, kliniği iyileştirdiği ve nörolojik sekelleri azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olmakla birlikte bakteriyel menenjit şüphesi olan çocuklarda *deksametazon* kullanma kararı bireyselleştirilmelidir. *Deksametazon* tedavisinin yararı etiyolojik ajana bağlı olarak değişiklik gösterir. Yapılan çalışmalarda özellikle Hib menenjitinde işitme kaybını ve diğer nörolojik sekelleri azalttığı, pnömokok menenjitinde mortaliye azalttığı gösterilmiştir. İki ila dört gün boyunca 6 saatte bir intravenöz 0.15 mg/kg/doz deksametazon tedavisi çocuklarda önerilen dozdur. İlk doz antibiyotik tedavisi başlanmadan önce ya da aynı zamanda uygulanmalıdır. Net bir zaman aralığı olmamakla birlikte, bir saatten daha geç verilmesi durumunda muhtemelen fayda sağlamadığı düşünülmektedir. Hib menenjitli çocuklar için, antibiyoterapinin ilk dozundan önce veya eş zamanlı uygulanabilmesi şartıyla ek tedavi önerilmektedir. Şüpheli pnömokok veya meningokok menenjiti olan ve bakteriyel menenjitten şüphelenilen ancak etiyolojisi net olarak bilinmeyen çocuklar için, deksametazonun yararları kesin değildir ve kullanma kararı klinisyene bırakılmıştır. *Deksametazon* tedavisinin, bakteriyel olmayan, aseptik veya gram negatif enterik basillere bağlı menenjit şüphesi olan hastaların tedavisinde endikasyonu yoktur. Teşhisten önce başlatılmışsa, deksametazon bakteriyel olmayan veya gram negatif enterik menenjit teşhisi doğrulanır doğrulanmaz kesilmelidir. Ayrıca

6 haftalıktan küçük bebeklerde ve doğuştan veya kazanılmış MSS anormallikleri olanlarda bakteriyel menenjit tedavisinde deksametazonun yeri yoktur [36, 40].

Şüpheli veya doğrulanmış tüberküloz menenjitli hastalar için altı ila sekiz haftalık ek glukokortikoid tedavisi önerilmektedir. Deksametazon veya prednizolon kullanılabilir. Altı ila sekiz hafta sonra glukokortikoidler azaltılarak kesilmelidir. TBM olan 1337 çocuk ve yetişkin dahil dokuz çalışmanın meta-analizinde, glukokortikoid tedavisi alan hastalarda 2 ila 24 aylık takipte daha düşük bir ölüm oranı olduğu gösterilmiştir [116].

Viral menenjitlerde genellikle destekleyici semptomatik tedaviler yeterli olur. Destekleyici tedavide ağrı ve ateş kontrolü ile yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Komplike olmayan viral menenjitli çocukların çoğu ampirik antiviral tedavi gerektirmez [117]. Ancak BOS'ta pleositoz olan, bilinç değişikliği ve fokal nörolojik bulguları olan çocuklarda, immun yetmezlikli hastalarda, HSV ve VZV enfeksiyonundan şüphe edildiğinde ampirik asiklovir tedavisi başlanmalıdır. Asiklovir, 3 ay-11 yaş arası hastalarda 30-45 mg/kg/gün, ≥12 yaş çocuklarda 30 mg/kg/gün 3 dozda kullanılmaktadır. HSV menenjitinde tedavi süresi en az 21 gündür [48].

2.14. Komplikasyonlar

Bakteriyel menenjitte hem sistemik hem nörolojik komplikasyonlar gelişebilir. Septik şok, yaygın damar içi pıhtılaşma, akut solunum sıkıntısı sendromu ve septik veya reaktif artrit gibi sistemik komplikasyonlar genellikle menenjite eşlik eden bakteriyeminin sonucunda ortaya çıkar. Septik şok, meningokokal menenjitli vakalarda daha sık ortaya çıkar. Beyin ödemi, KİBAS, nöbetler, kraniyal sinir felçleri, işitme kaybı, hidrosefali, subdural efüzyon ve ampiyem, serebrovasküler anormallikler ve nöropsikolojik sorunlar ise menenjitin nörolojik komplikasyonlarını oluşturur. Komplikasyonların sıklığı etken olan patojen ve yaş gruplarına göre değişiklik göstermektedir. Nörolojik komplikasyonlar nispeten daha küçük çocuklarda ve pnömokok menenjitinde daha sık görülmektedir. Yayınlanmış raporların (1970 ila 2010) bir literatür incelemesinde, yenidoğan dönemi dışındaki çocuklarda menenjitten iyileşen 1433 kişinin yaklaşık yarısında ≥5 yıllık takipte en az bir sekel görülmüştür. Bilişsel bozukluk, akademik sınırlamalar, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi entelektüel/davranışsal eksiklikler bildirilen sekellerin yüzde 78'ini, nörolojik

kusurlar (nöbetler, motor bozukluklar, beyin felci) yüzde 14'ünü, işitme kaybı yüzde 7'sini ve görmeyi oluşturduğu bildirilmiştir [118].

Menenjitli bütün kritik hastalarda, özellikle ciddi derecede bilinç değişikliği, asimetrik pupil muayenesi veya diğer kraniyal sinir paralizisi olanlarda serebral ödem olasılığı düşünülmelidir ve teşhis için nörogörüntüleme yapılmalıdır. Ancak çok endişe verici klinik bulgular varsa acil ampirik tedavi başlanabilir. Menenjitte hipotalamik hasar veya geçici disfonksiyona bağlı olarak antidiüretik hormon (ADH) salınımı artabilir. Uygunsuz ADH sendromuna bağlı gelişen hiponatremi serebral ödemi daha da ağırlaştırabilir. Bu nedenle semptomu olan ve serum sodyum düzeyi <125 mEq/lL olanlarda sıvı kısıtlaması yapılmalı, ardından sodyum açığı hesaplanıp, serum sodyum seviyesindeki artış 24 saatte 12 mEq/L'yi geçmeyecek şekilde sodyum tedavisine başlanır [119].

Subdural efüzyon, akut bakteriyel menenjitli çocukların yaklaşık yüzde 10 ila 33'ünde görülür. Çoğu çocukta subdural efüzyon asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez. Nadiren KİBAS'a sebep olabilir. Ancak subdural ampiyem varlığında drenaj yapılması gereklidir [120]. Hidrosefali, menenjitte enfeksiyona bağlı meningeal inflamasyon sonucu akımın bozulması sonucunda ortaya çıkar [2]. Sıklığı yaklaşık %1-17 arasında belirtilmiştir [121]. Kraniyal görüntülemelerde kafa içi basınç yüksek saptandığında ya da subdural ampiyem, beyin absesi, hidrosefali gibi yer kaplayan lezyonların varlığında herniasyon açısından dikkatli olunmalı, varsa tedavisi acil düzenlenmelidir.

Nöbetler, menenjitli çocukların %20-30'unda görülen bir komplikasyondur. Menenjitte nöbetin patogenezi net olmamakla birlikte ateş, serebrovasküler inflamasyon ve nörokimyasal değişikliklerin neden olduğu hipoksik iskemi sorumlu tutulmaktadır. Başvurudan önce veya başvuru sırasında ortaya çıkan nöbetler genellikle jeneralize iken, başvurudan ≥72 saat sonra ortaya çıkan nöbetler genellikle fokal seyirlidir. Bakteriyel menenjitte, uzamış, kontrol edilmesi zor olan veya hastaneye yatıştan 72 saatten sonra başlayan nöbetlerin nörolojik sekellerle ilişkili olma olasılığı daha yüksektir ve serebrovasküler bir komplikasyonun meydana gelmiş olabileceğini düşündürür [64, 122].

İşitme kaybı, bakteriyel menenjite bağlı geçici veya kalıcı olarak gelişebilir. Bakteriyel menenjiti olan çocukların yaklaşık yüzde 5 ila 10'unda ve pnömokokal menenjiti olanların %30 kadarında kalıcı sensörinöral işitme kaybı görülür. İşitme

kaybı gelişen hastaların risk faktörleri arasında başvuru sırasında peteşi yokluğu, BOS glukoz konsantrasyonu ≤10,8 mg/dL (0,6 mmol/L) olması, *S. pneumoniae* enfeksiyonu, ataksi, başvurudan ≥2 gün önce semptomların başlaması olarak sayılabilir [118, 123]. Özellikle *H. İnfluenzae* menenjitinde deksametazon tedavisi işitme kaybını azaltır [36].

Zeka geriliği, davranış bozuklukları, dil gelişim bozukluğu, öğrenme güçlüğü, okul başarısında düşme geç dönemde görülen, menenjite bağlı nöropsikiyatrik sorunlardır [118].

2.15. Prognoz

Bakteriyel menenjitli çocuklarda mortalite oranları pek çok faktöre bağlı olarak yüzde 0 ila 15 arasında değişir [123]. Başvuru anında komada veya şokta olan ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan çocuklarda mortalite riski artar [124].

Başvuru sırasında hastanın bilinç durumu ve Glasgow Koma Skalası (GKS), ciddi nörolojik sekellerin ve ölümün en güçlü belirleyicilerinden biridir. GKS azaldıkça hastanın mortalite oranı artmaktadır [125].

Pnömokokal menenjitli çocuklarda mortalite veya nörolojik sekel riski, meningokokal veya Hib menenjitli çocuklara göre daha yüksektir. Ayrıca işitme kaybı riski de etiyolojik ajanla ilişkilidir. İşitme kaybı, pnömokokal menenjiti olan çocukların yaklaşık yüzde 31'inde, meningokokal menenjitli çocukların yüzde 11'inde ve Hib menenjiti olan çocukların yüzde 6'sında görülür [126].

Başvuru sırasındaki azalmış BOS glikoz konsantrasyonu (<20 mg/dL [1.1 mmol/L]), işitme kaybı riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur [97].

Menenjit tedavisinin başlamasından 16 ila 18 saat sonra BOS kültür pozitifliğinin devam etmesi, orta ila ileri derecede işitme kaybı, nöbetler ve hemiparezi gibi olumsuz nörolojik sonuçlarla ilişkilidir [127].

Antibiyotik tedavisinin başlamasından 72 saat sonra nöbetlerin görülmesi, artmış nörolojik sekel riski ile ilişkilendirilmiştir [97].

Altta yatan immün yetersizlik, malignite, malnutrisyon ya da bilinen nörolojik hastalığı olanlarda ölüm veya nörolojik sekel riski daha yüksek bulunmuştur [128].

2.16. Önlemler

2.16.1. Aşılar

Bakteriyel menenjitin önlenmesinde en etkili yöntemlerden biri aşılamadır.

S. pneumoniae'nin yüzey kapsüler polisakkaridi, tipe özgü koruyucu bağışıklık tepkisini tetikler ve serotipi belirler. 90'dan fazla pnömokok serotipi tanımlanmıştır. PCV'ler bir taşıyıcı protein veya proteinlere konjuge edilmiş tipe özgü pnömokokal polisakkaritlerden oluşan inaktif aşılardır. Taşıyıcı protein, yaşamın ilk iki yılında aşının etkinliğini artıran, T hücresine bağımlı bir hafıza tepkisi ortaya çıkarır. 7, 10, 13, 15 ve 20 serotip içeren PCV'ler geliştirilmiştir. Dünya genelinde invaziv pnömokok hastalıklarına karşı 10 ve 13 valanlı pnömokok aşıları kullanılmaktadır. 7 valanlı pnömokok aşısı artık mevcut değildir. 15 ve 20 valanlı aşılar ise ABD'de 18 yaş ve üzeri için lisans almıştır. 23 valanlı pnömokok polisakkarid (PPSV23), 23 serotipin (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A) saflaştırılmış kapsüler polisakkarit antijenlerini içeren inaktif bir aşıdır. Polisakkarit aşılar, iki yaşından küçük çocuklarda zayıf immünojenik olduğundan, 2 yaş sonrası kullanılmaktadır. 13 valanlı konjuge pnömokok aşısı ülkemizde 2020 yılından beri 2. ve 4. Aylarda, rapeli ise 12.ayda uygulanmaktadır. Fonksiyonel veya anatomik aspleni, konjenital ya da edinilmiş immun yetmezlikler, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, malignite, HIV enfeksiyonu, immunsupresif ilaç kullananlar invaziv pnömokok hastalığı için riskli gruplardır. Bu risk faktörleri olan hastalarda PCV-13 tamamlanıp, 2 yaşından sonra PCV-13 aşısı ile arasında en az sekiz hafta olmak şartıyla Pneumovax23 (PPSV23) tek doz olarak uygulanmalıdır [58, 129, 130].

Hib, bir zamanlar bakteriyel menenjitin ve özellikle erken çocukluk döneminde epiglottit, pnömoni, septik artrit, bakteriyemi gibi invaziv hastalıkların sık görülen nedeniyken, bebeklik döneminde Hib konjuge aşılarının kullanılmaya başlanmasıyla çocuklarda invaziv Hib hastalığı insidansında dramatik bir düşüş yaşanmıştır. Ülkemizde de konjuge Hib aşıları 2006 yılından itibaren rutin aşılama programında yer almaktadır. 2 yaşından itibaren 2 ay ara verilerek 3 doz ve 1 yıl sonra rapel yapılması şeklinde uygulanmaktadır.

Mevcut meningokok aşı formülasyonları, serogrup A, C, W ve Y için dört değerlikli meningokok konjuge aşıları (MenACWY) ve tek değerlikli aşıları

içerir. Mevcut olan bütün formülasyonlar inaktivedir. Ülkemizde de kullanılan 3 çeşit konjuge dört değerlikli meningokok aşıları MenACWY-DT konjuge aşısı (Menectra), MenACWY-CRM konjuge aşısı (Menveo) ve MenACWY-TT konjuge aşısıdır (Nimenrix). Tek değerlikli aşılar serogrup A, serogrup B ve serogrup C aşılardır. İki meningokokal serogrup B aşısı (MenB-FHbp [Trumenba] ve MenB-4C [Bexsero]) 2014 ve 2015 yıllarında ABD'de, 10 ila 25 yaş arasındaki bireylerde kullanım için ruhsatlandırılmıştır. MenB-4C, (Bexsero) aşısı Birleşik Krallık'ta, Avrupa'da ve ülkemizde de bebeklerde ve küçük çocuklarda kullanılmaktadır. Ayrıca polisakkarit aşılar, iki yaşından küçük çocuklarda zayıf immün yanıt oluşturduğundan tercih edilmemekle birlikte anatomik veya fonksiyonel asplenisi ve terminal kompleman eksikliği gibi risk faktörü olan iki yaşından büyük çocuklarda polisakkarit meningokok aşıları uygulanmalıdır [131, 132].

2.16.2. Kemoprofilaksi

Bakteriyel menenjitli vakalarla yakın temas eden kişilerden riskli olanlar belirlenerek kemoprofilaktik tedavi verilmesi ile temas eden kişilerin hastalıktan korunabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

Hib menenjitli hastanın beraber yaşadığı ev halkına ve yakın temas eden bireylere en kısa zamanda kemoprofilaksi başlanmalıdır. Özellikle iki yaşından küçük ve aşıları eksik olanlar ile immun yetmezlikli çocuklar risk altında olmakla beraber Hib menenjitli hastayla yakın teması olan çocuklar aşıları tam olsa da kemoprofilaksi almalıdır. Kemoprofilakside 1 aydan büyük çocuklarda rifampisin 20 mg/kg (maksimum doz 600 mg), dört gün boyunca günde bir kez olacak şekilde oral olarak verilmelidir [2, 133].

N. meningitidis, büyük solunum damlacıkları veya solunum salgılarıyla doğrudan temas yoluyla yayılır. Bu nedenle şüpheli veya doğrulanmış *N. meningitidis* enfeksiyonu olan hastalarda etkili antibiyotikler başlandıktan sonra 24 saat boyunca damlacık önlemlerine devam edilmelidir. Kemoprofilaksi, meningokok enfeksiyonu olan hastalar ile yakın temas eden kişilere endikedir ve temastan sonra mümkün olan en erken sürede (ideali 24 saat içinde) verilmelidir. "Yakın temas" açıkça belirtilmemiş olmakla birlikte, genelde hastaya yakın (<3 fit) iken uzun süreli (>8 saat) temas kuran veya hastayla temas sırasında doğrudan hastanın oral sekresyonlarına maruz kalan kişiler (aspirasyon, ağızdan ağıza resüsitasyon, entübasyon gibi işlemler

sırasında) ya da öpüşme olarak kabul edilir. Kemoprofilakside tercih edilen ajan rifampisin, 1 aydan büyük çocuklara 10-20 mg/kg/doz, 1 aydan küçüklere 5 mg/kg/doz, erişkinlere 600 mg doz 12 saat aralarla 2 gün boyunca kullanılmaktadır. Rifampisin dışında, 12 yaş altında 125 mg, 12 yaş üzerinde 250 mg olmak üzere seftriakson tek doz parenteral ve yetişkinlerde tek doz 500 mg siprofloksasin profilakside kullanılabilmektedir [134]. *Streptococcus pneumoniae* menenjitli vakayla temas eden sağlıklı kişilerin aşılanmasına veya kemoprofilaksisine gerek yoktur. Ancak orak hücre anemisi, aspleni gibi riskli hastalarda aşılı olsa dahi oral penisilin ile kemoprofilaksi önerilmektedir [40].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Akademik Kurulu tarafından tez konusu olarak uygun bulunmuştur. (Toplantı No:15, Tarih:15/09/2020).

Çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nda 08/02/2022 tarihinde görüşülerek E-54022451-050.05.04-50474 sayılı karar ile onay almıştır (Ek1).

Retrospektif bir çalışma olduğundan dolayı hastalardan ve yakınlarından aydınlatılmış onam alınmadı.

Bu çalışmada, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2012- Eylül 2020 tarihleri arasında LP yapılan 5 yaş altı 420 hastanın kayıtları, hasta dosyaları ve hastane elektronik veri sisteminden retrospektif olarak taranarak elde edildi. Bu hastalardan ventrikülоperitoneal şantı olan hastalar ve 0-28 gün arası yenidoğan hastalar ile Gullian Barre Sendromu gibi polinöropati, metabolik hastalık, otoimmun hastalık ön tanıları ile LP yapılan yaklaşık 171 hasta çalışmaya dahil edilmedi. 249 hastaya menenjit ön tanısıyla LP yapıldığı tespit edildi. Menenjit ön tanısıyla LP yapılan 249 hastanın 3'ünde tüberküloz menenjit, 3'ünde ise viral menenjit (HSV) etkeni gösterilmiştir. Çalışmamız kanıtlanmış bakteriyel menenjitler üzerine bir çalışma olduğu için bu 6 olgu çalışmaya dahil edilmemiştir. 17 olgu ise klinik ve BOS bulguları menenjitle uyumlu olmasına rağmen BOS veya kan kültüründe herhangi bir etken gösterilemedği için olası olgu (şüpheli bir olgunun BOS bakısında >100 hücre/ mm^3 ya da 10-100 hücre/ mm^3 sayımı ile BOS protein yüksekliği (>100 mg/dL) ya da BOS glukoz düşüklüğünün (<40 mg/dl) birlikteliği) olarak kabul edildi ve her iki gruba da dahil edilmedi. Kalan 226 olgunun 13'ü klinik olarak bakteriyel menenjit düşünülüp aynı zamanda BOS ve/veya kan kültüründe etken gösterilebildiği için kanıtlanmış bakteriyel menenjit olarak kabul edilirken kalan 213 olgu ise şüpheli menenjit olarak kabul edildi. BOS kültüründe veya kan kültüründe kontaminasyon olarak düşünülen etkenler kanıtlanmış gruba dahil edilmedi. Şüpheli menenjit ve kanıtlanmış bakteriyel menenjit gruptaki hastaların demografik özellikleri

(yaş ve cinsiyet), başvuru şikayetleri (ateş, kusma, baş ağrısı, nöbet, bilinç değişikliği, febril konvulziyon, döküntü, huzursuzluk) başvuru öncesi antibiyotik kullanımı, fizik muayene bulguları (meningeal irritasyon bulguları, fontanel bombeliği) laboratuvar bulgularından akut faz reaktanlarının düzeyi (CRP, PCT), hemoglobin, hematokrit değerleri, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları, glukoz, kan kültürü ve BOS kültürü üremeleri, BOS biyokimyası ve hücre sayımı, radyolojik görüntüleme yapılması, antibiyoterapi başlanması ve yatış süreleri retrospektif olarak incelendi ve iki grup arasında karşılaştırıldı. Ayrıca kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastaların kraniyal görüntüleme bulguları, yatış sırasında alınan antibiyoterapileri ve süresi, komplikasyon ve sekel gibi özellikleri belirlendi. Başvuru semptomlarından fontanel bombeliği yalnızca 18 aydan küçük hastalarda, baş ağrısı yalnızca 2 yaşından büyük hastalarda ve febril konvülziyon yalnızca 6 aydan büyük hastalarda sorgulandı. BOS lökosit ve BOS protein sayıları, BOS eritrosit sayısına göre düzeltilerek (Düzeltilmiş BOS WBC sayısı, her 1000 (RBC)/microL için 1 WBC çıkarılarak, düzeltilmiş BOS proteini her 1000 RBC/microL için 1 mg/dL çıkarılarak) hesaplandı [92].

3.1.İstatiksel Yöntem

İstatistik analizler R yazılımı (versiyon 4.2.0) ile yapıldı (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, Available online: http/www.r-project.org/). Genel istatistik analizlerde gtsummary v1.6.0 ve rstatix v0.7.0 paketlerinden yararlanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile denetlendi. Sürekli değişkenler ortanca (min-maks veya 25.-75. çeyrek) ve ortalama ± standart sapma olarak belirtildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) ile gösterildi. Sürekli veriler, veriler normal dağıldığında bağımsız gruplar t testi ile analiz edilirken normal dağılmadığında Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik veriler gözlem sayıları yeterli olduğunda Pearson Ki-kare testi ile, yetersiz olduğunda Fisher'in kesin testi ile değerlendirildi. Yapılan tüm analizler için $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2012- Eylül 2020 tarihleri arasında lomber ponksiyon yapılan 5 yaş altı menenjit ön tanısıyla LP yapılan 226 hasta dahil edildi. 226 olgunun 13'ü, klinik olarak bakteriyel menenjit düşünülüp aynı zamanda BOS ve/veya kan kültüründe etken gösterilebildiği için kanıtlanmış bakteriyel menenjit olarak kabul edilirken kalan 213 olgu ise şüpheli menenjit olarak kabul edildi. Şüpheli menenjit ve kanıtlanmış bakteriyel menenjit gruptaki hastaların demografik özellikleri (yaş ve cinsiyet), başvuru şikayetleri (ateş, kusma, baş ağrısı, nöbet, bilinç değişikliği, febril konvulziyon, döküntü, huzursuzluk) başvuru öncesi antibiyotik kullanımı, fizik muayene bulguları (meningeal irritasyon bulguları, fontanel bombeliği) laboratuvar bulgularından akut faz reaktanlarının düzeyi (CRP, PCT), hemoglobin, hematokrit değerleri, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları, glukoz, kan kültürü ve BOS kültürü üremeleri, BOS biyokimyası ve hücre sayımı, radyolojik görüntüleme yapılması, antibiyoterapi başlanması ve yatış süreleri retrospektif olarak incelendi ve iki grup arasında karşılaştırıldı. Ayrıca kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastaların kraniyal görüntüleme bulguları, yatış sırasında alınan antibiyoterapileri ve süresi, komplikasyon ve sekel gibi özellikleri belirlendi.

Tablo 5. Menenjit Durumuna Göre Hastaların Cinsiyet, Yaş, Semptom ve Ön Tedavi Durumunun Karşılaştırılması

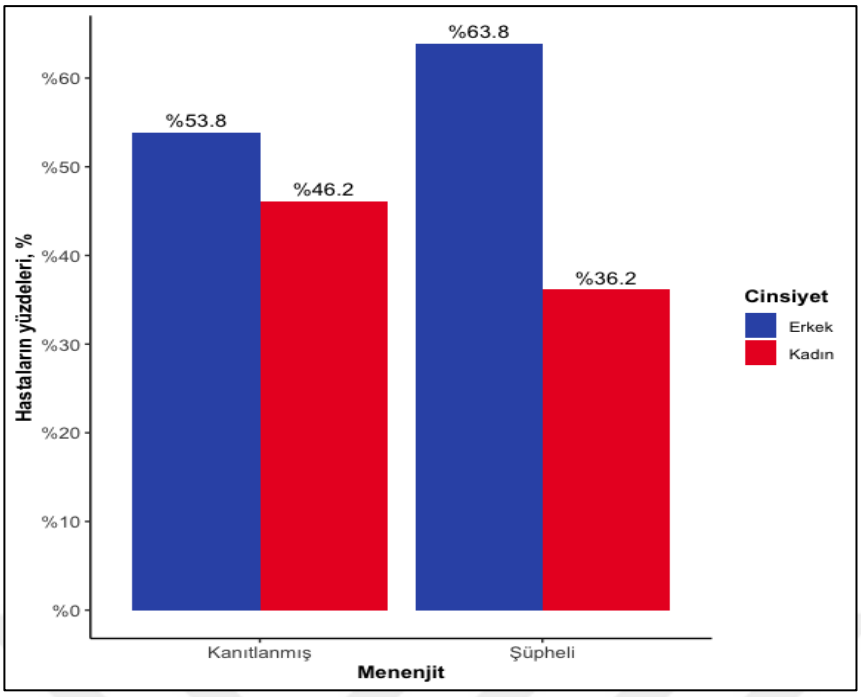
	Menenjit		
Özellikler	Kanıtlanmış, N = 13	Şüpheli, N = 213	p-değeri
Cinsiyet, n (%)			0.556[1]
Erkek	7 (54)	136 (64)	
Kadın	6 (46)	77 (36)	
Yaş, ay			0.953[2]
Ortalama ± ss	17 ± 21	12 ± 14	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	8 (2-28)	7 (2-15)	
Ateş, n (%)	13 (100)	201 (94)	>0.999[1]
Baş ağrısı (>24 ay hastalar), n (%)	1 (25)	3 (12)	0.454[1]
Kusma, n (%)	6 (46)	23 (11)	**0.002[1]**
Nöbet, n (%)	2 (15)	83 (39)	0.138[1]
Döküntü, n (%)	1 (7.7)	5 (2.3)	0.302[1]
Bilinç değişikliği, n (%)	6 (46)	14 (6.6)	**<0.001[1]**
Huzursuzluk, n (%)	3 (23)	27 (13)	0.389[1]
Febril konvulziyon (>6 ay hastalar), n (%)	0 (0)	55 (48)	**0.016[1]**
Fizik muayene, n (%)			**<0.001[1]**
Normal	3 (23)	177 (84)	
Patolojik	10 (77)	33 (16)	
Fontanel bombeliği (<18 ay hastalar), n (%)	5 (56)	19 (12)	**0.003[1]**
Meningeal irritasyon bulguları, n (%)	5 (38)	14 (6.7)	**0.002[1]**
Lomber ponksiyon öncesi ön tedavi alma, n (%)	2 (15)	32 (15)	>0.999[1]

[1]Fisher's exact test

[2]Wilcoxon rank sum test

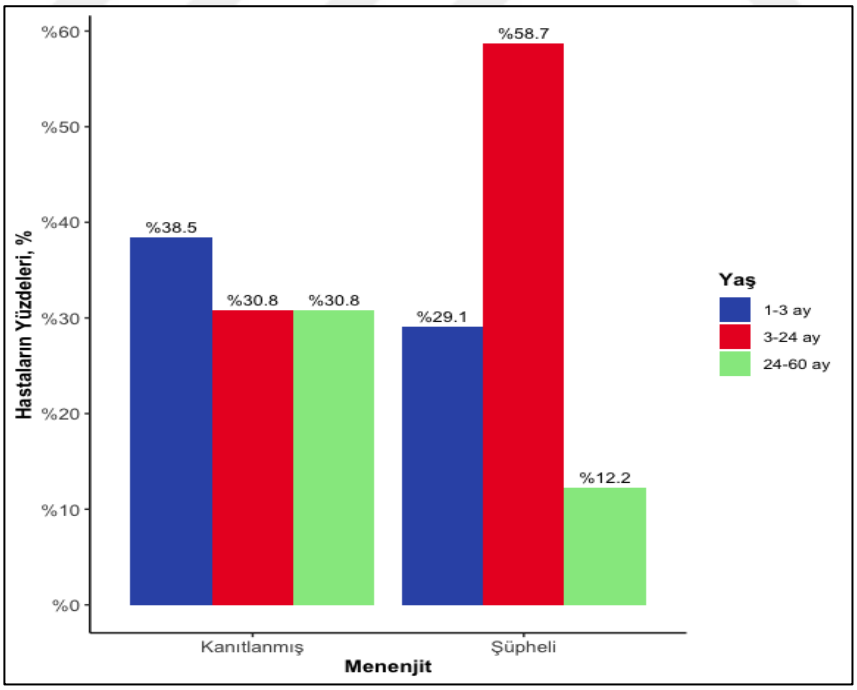
Çalışmaya 226 hasta dahil edildi. Bunlardan 13'ü kanıtlanmış bakteriyel menenjit, 213'ü şüpheli menenjittir.

Menenjit tanısına göre hastaların cinsiyet, yaş, semptomları, fizik muayene bulguları ve ön tedavi alma durumu Tablo 5'de gösterilmiştir.



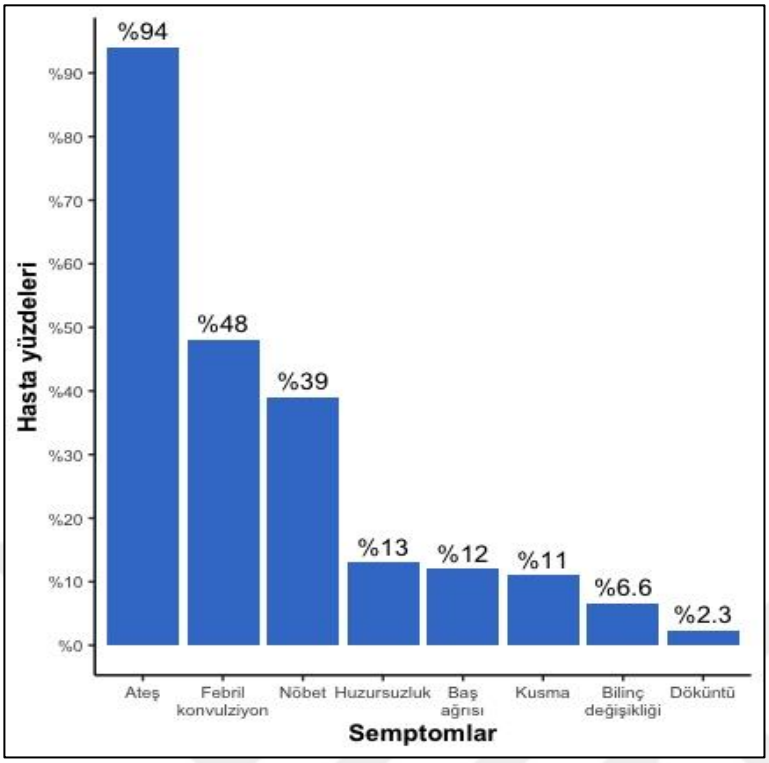
Şekil 3. Menenjit Durumuna Göre Cinsiyetlerin Dağılım Yüzdeleri

Şüpheli menenjit 136 (%64) hasta erkek, 77 (%36) hasta kadın iken, kanıtlanmış bakteriyel menenjit 7 (%54) hasta erkek, 6 (%46) hasta kadındı ve iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu (p=0.556).



Şekil 4. Menenjit Durumuna Göre Yaşların Dağılım Yüzdeleri

Şüpheli menenjit hastaların yaş ortancası 7 (2-15) ay, kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastaların 8 (2-28) aydı ve iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0.953).



Şekil 5. Şüpheli Menenjit Olan Hastaların Semptom Dağılım Yüzdeleri

Şüpheli menenjit 201 (%94) hastanın ateş semptomu mevcutken, kanıtlanmış bakteriyel menenjit 13 (%100) hastanın ateşi vardı ve iki grup arasında ateş semptomu dağılımı anlamlı farklı değildi (p>0.999).

Şüpheli menenjit 3 (%12) hastanın baş ağrısı semptomu mevcutken, kanıtlanmış bakteriyel menenjit 1 (%25) hastanın baş ağrısı vardı ve iki grup arasında baş ağrısı semptomu dağılımı anlamlı farklı değildi (p=0.454).

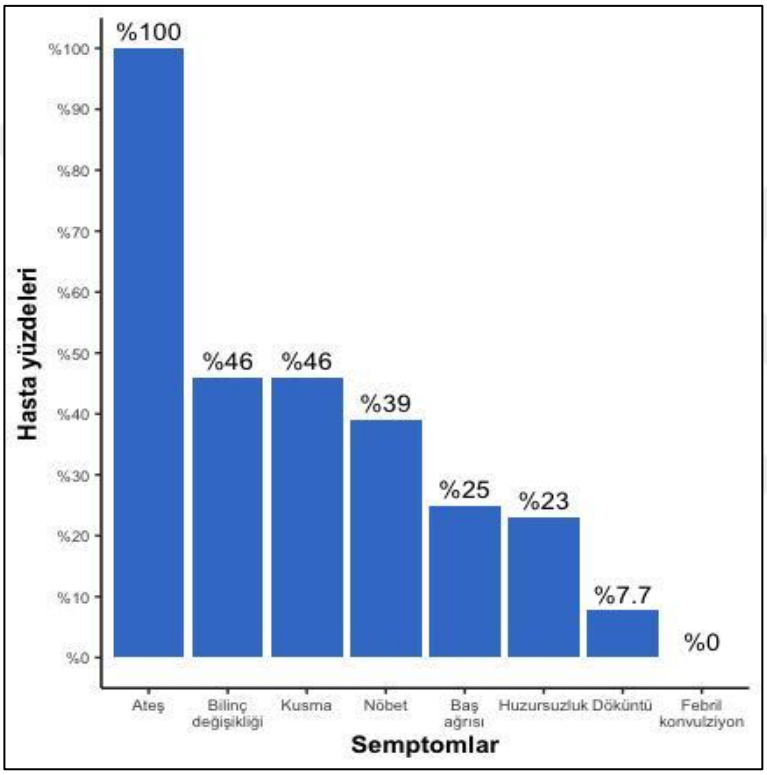
Şüpheli menenjit 23 (%11) hastanın kusma semptomu mevcutken, kanıtlanmış bakteriyel menenjit 6 (%46) hastanın kusma semptomu vardı ve kanıtlanmış bakteriyel menenjit olanlarda anlamlı olarak daha yüksek orandaydı (p=0.002).

Şüpheli menenjit 83 (%39) hastanın nöbet semptomu mevcutken, kanıtlanmış bakteriyel menenjit 2 (%15) hastanın nöbet semptomu vardı ve iki grup arasında nöbet semptomu dağılımı anlamlı farklı değildi (p=0.138).

Şüpheli menenjit 5 (%2.3) hastanın döküntü semptomu mevcutken, kanıtlanmış bakteriyel menenjit 1 (%7.7) hastanın döküntüsü vardı ve iki grup arasında döküntü semptomu dağılımı anlamlı farklı değildi (p=0.302).

Şüpheli menenjit 14 (%6.6) hastanın bilinç değişikliği semptomu mevcutken, kanıtlanmış bakteriyel menenjit 6 (%46) hastanın bilinç değişikliği vardı ve kanıtlanmış bakteriyel menenjit olanlarda anlamlı olarak daha yüksek orandaydı ($p<0.001$).

Şüpheli menenjit 55 (%48) hastanın febril konvulziyon semptomu mevcutken, kanıtlanmış bakteriyel menenjit 0 (%0) hastanın febril konvulziyonu vardı ve iki grup arasında febril konvulziyon semptomu dağılımı anlamlı farklıydı ($p=0.016$).



Şekil 6. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Olan Hastaların Semptom Dağılım Yüzdeleri

Şüpheli menenjit 33 (%16) hastanın patolojik muayene bulgusu mevcutken, kanıtlanmış bakteriyel menenjit 10 (%77) hastanın patolojik bulguları vardı ve kanıtlanmış bakteriyel menenjit olanlarda anlamlı olarak daha yüksek orandaydı ($p<0.001$). Patolojik muayene bulgusuna sahip hastalar incelendiğinde şüpheli menenjit 19 (%12) hastada fontanel bombeliği, 14 (%6.7) hastada meningeal irritasyon bulguları vardı. Kanıtlanmış bakteriyel menenjit 5 (%56) hastada fontanel bombeliği, 5 (%38) hastada meningeal irritasyon bulguları vardı. Şüpheli menenjit ve kanıtlanmış

bakteriyel menenjit grupları arasında hem fontanel bombeliği hem de meningeal irritasyon bulguları varlığı açısından anlamlı fark bulundu (p=0.003, p=0.002).

Şüpheli menenjit 32 (%15) hasta lomber ponksiyon öncesi ön tedavi alırken, kanıtlanmış bakteriyel menenjit 2 (%15) hasta ön tedavi aldı ve iki grup arasında ön tedavi alma oranı dağılımı anlamlı farklı değildi (p>0.999).

Tablo 6. Menenjit Durumuna Göre Hastaların Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Menenjit		
Özellikler	Kanıtlanmış, N= 13	Şüpheli, N = 213	p-değeri
WBC, 10^3/µL			0.705[1]
Ortalama ± ss	15 ± 10	14 ± 8	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	13 (7-22)	12 (8-18)	
Nötrofil, 10^3/µL			0.152[1]
Ortalama ± ss	11.3 ± 8.5	7.4 ± 6.0	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	10.8 (3.7-16.8)	5.6 (3.3-10.1)	
Lenfosit, 10^3/µL			**0.009[1]**
Ortalama ± ss	2.71 ± 1.83	4.55 ± 2.99	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	2.33 (1.48-2.76)	3.98 (2.48-5.90)	
Platelet, 10^3/µL			0.940[1]
Ortalama ± ss	376 ± 228	345 ± 129	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	301 (264-413)	330 (261-414)	
Hemoglobin, g/dL			0.859[2]
Ortalama ± ss	10.59 ± 1.31	10.66 ± 1.25	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	11.00 (9.80-11.44)	10.70 (9.80-11.40)	
Hematokrit, %			0.928[2]
Ortalama ± ss	32.0 ± 4.3	31.9 ± 3.6	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	33.0 (29.2-34.8)	32.0 (29.3-34.3)	
CRP, mg/dL			**<0.001[1]**
Ortalama ± ss	13.5 ± 7.9	3.8 ± 5.9	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	12.3 (9.2-15.9)	1.3 (0.3-4.9)	
PCT, ng/mL			**0.005[1]**
Ortalama ± ss	54 ± 76	7 ± 22	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	31 (7-56)	1 (0-2)	
Glukoz, mg/dL			0.940[1]
Ortalama ± ss	100 ± 27	99 ± 20	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	98 (83-116)	95 (86-110)	
Kan kültürü, n (%)			**<0.001[3]**
Negatif	3 (23)	160 (75)	
Pozitif	10 (77)	13 (6.1)	
Yok	0 (0)	40 (19)	

Menenjit durumuna göre hastaların kan parametreleri Tablo 6'da kıyaslanmıştır.

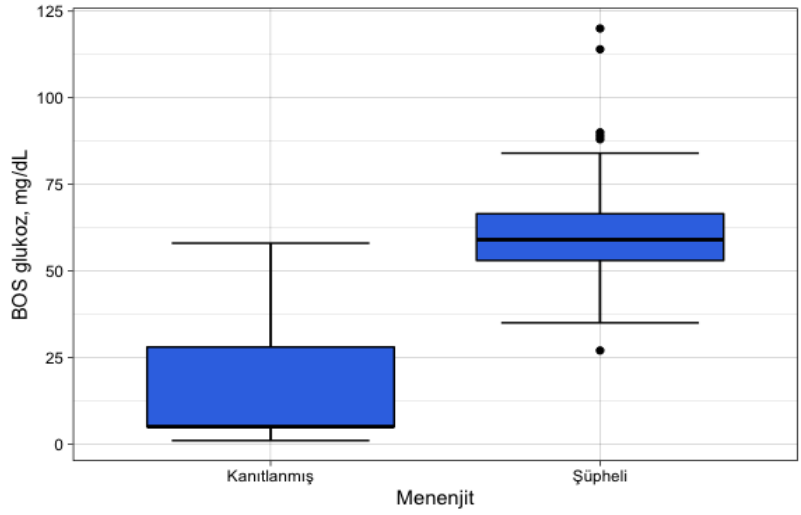
Şüpheli menenjit hastaların WBC ortancası 12 (8-18) $10^3/\mu L$, kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastaların 13 (7-22) $10^3/\mu L$ idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0.705). Şüpheli menenjit hastaların nötrofil ortancası 5.6 (3.3-10.1) $10^3/\mu L$, kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastaların 10.8 (3.7-16.8) $10^3/\mu L$ idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0.152). Şüpheli menenjit hastaların lenfosit ortancası 3.98 (2.48-5.90) $10^3/\mu L$, kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastaların 2.33 (1.48-2.76) $10^3/\mu L$ idi ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı (p=0.009). Şüpheli menenjit hastaların platelet ortancası 330 (261-414) $10^3/\mu L$, kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastaların 301 (264-413) $10^3/\mu L$ idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0.940). Şüpheli menenjit hastaların hemoglobin ortalaması 10.66 ± 1.25 g/dL, kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastaların 10.59 ± 1.31 g/dL idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0.859). Şüpheli menenjit hastaların hematokrit ortalaması %31.9 ± 3.6, kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastaların %32.0 ± 4.3 idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0.928).

Şüpheli menenjit hastaların CRP ortancası 1.3 (0.3-4.9) mg/dL, kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastaların 12.3 (9.2-15.9) mg/dL idi ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı (p<0.001). Şüpheli menenjit hastaların PCT ortancası 1 (0-2) ng/mL, kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastaların 31 (7-56) ng/mL idi ve iki grup arasındaki anlamlı fark bulundu (p=0.005). Şüpheli menenjit hastaların glukoz ortancası 95 (86-110) mg/dL, kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastaların 98 (83-116) mg/dL idi ve iki grup arasındaki anlamlı fark bulunmadı (p=0.940).

Tablo 7. Menenjit Durumuna Göre Hastaların BOS Parametrelerinin Karşılaştırılması

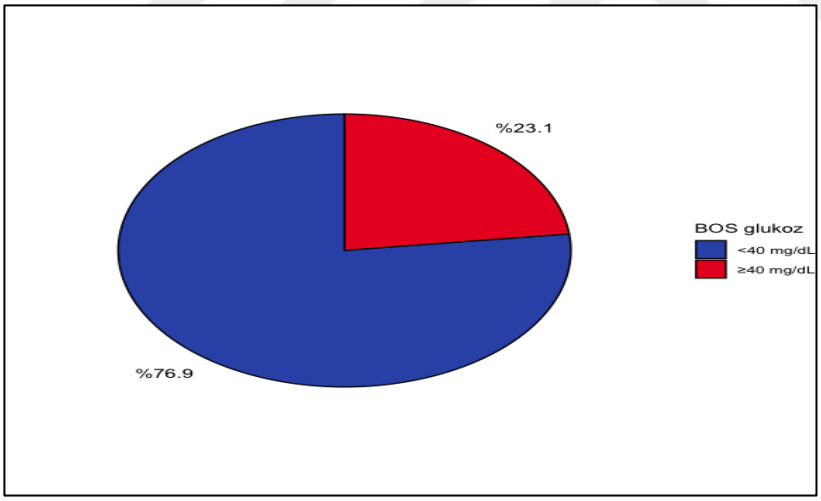
	Menenjit		
Özellikler	Kanıtlanmış, N = 13	Şüpheli, N = 213	p-değeri
BOS glukoz, mg/dL			**<0.001[1]**
Ortalama ± ss	19 ± 20	60 ± 12	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	5 (5-28)	59 (53-66)	
BOS glukoz, n (%)			**<0.001[3]**
<40 mg/dL	10 (77)	3 (1.4)	
≥40 mg/dL	3 (23)	204 (99)	
BOS protein, mg/dL			**<0.001[1]**
Ortalama ± ss	187 ± 116	35 ± 30	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	174 (90-242)	25 (18-41)	
BOS protein, n (%)			**<0.001[3]**
<100 mg/dL	4 (31)	200 (97)	
≥100 mg/dL	9 (69)	6 (2.9)	
BOS glukoz/Serum glukoz, %			**<0.001[1]**
Ortalama ± ss	23 ± 25	62 ± 14	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	9 (4-39)	61 (53-69)	
BOS glukoz/Serum glukoz, n (%)			**<0.001[3]**
<%50	10 (83)	27 (15)	
≥%50	2 (17)	153 (85)	
BOS lökosit, /mm^3			**<0.001[1]**
Ortalama ± ss	4,174 ± 7,240	8 ± 17	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	404 (173-3,875)	2 (0-6)	
BOS lökosit, n (%)			**<0.001[3]**
<100/mm^3	2 (15)	209 (100)	
≥100/mm^3	11 (85)	1 (0.5)	
[1]Wilcoxon rank sum test			
[2]Welch Two Sample t-test			
[3]Fisher's exact test			

Menenjit durumuna göre hastaların BOS parametreleri Tablo 7'de kıyaslanmıştır.



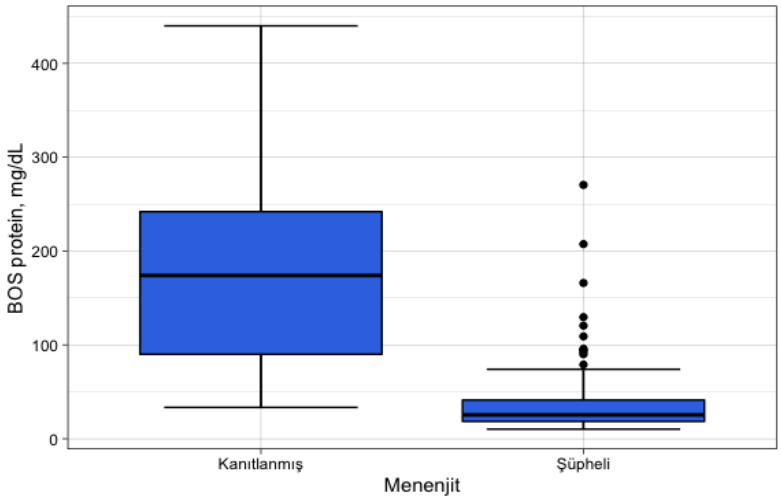
Şekil 7. BOS Glukoz Düzeylerinin Menenjit Durumları Arasında Kıyaslanması

Şüpheli menenjit hastaların BOS glukoz ortancası 59 (53-66) mg/dL, kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastaların 5 (5-28) mg/dL idi ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı (p<0.001).



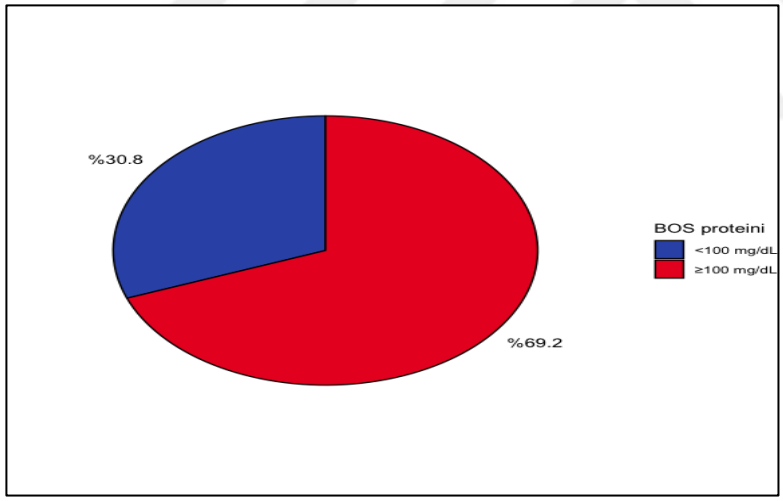
Şekil 8. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Vakalarında BOS Glukoz Düzeyi Dağılım Yüzdesi

Şüpheli menenjit 3 (%1.4) hastanın BOS glukoz düzeyi <40 mg/dL iken, 204 (%99) hastanın BOS glukoz düzeyi ≥40 mg/dL idi, kanıtlanmış bakteriyel menenjit 10 (%77) hastanın BOS glukoz düzeyi <40 mg/dL, 3 (%23) hastanın BOS glukoz düzeyi ≥40 mg/dL idi ve iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p<0.001).



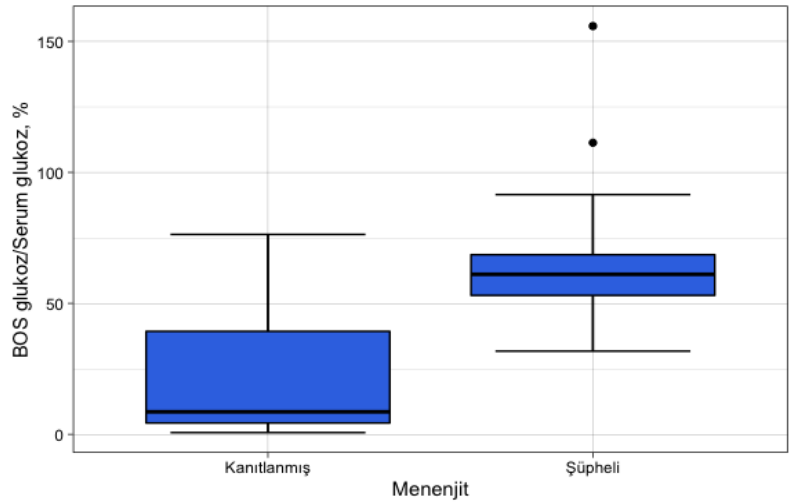
Şekil 9. BOS Protein Düzeylerinin Menenjit Durumları Arasında Kıyaslanması

Şüpheli menenjit hastaların BOS protein ortancası 25 (18-41)mg/dL, kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastaların 174 (90-242) mg/dL idi ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı (p<0.001).



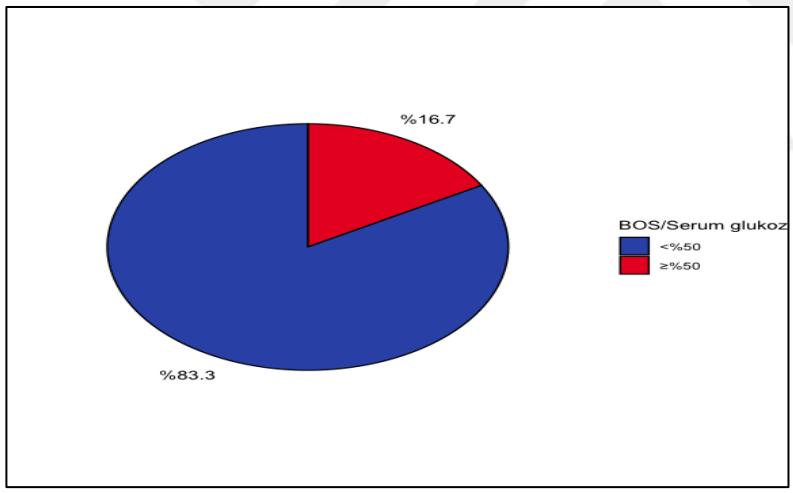
Şekil 10. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Vakalarında BOS Proteini Düzeyi Dağılım Yüzdesi

Şüpheli menenjit 200 (%97) hastanın BOS protein düzeyi <100 mg/dL iken, 6 (%2.9) hastanın BOS protein düzeyi ≥100 mg/dL idi, kanıtlanmış bakteriyel menenjit 4 (%31) hastanın BOS protein düzeyi <100 mg/dL, 9 (%69) hastanın BOS protein düzeyi ≥100 mg/dL idi ve iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p<0.001).



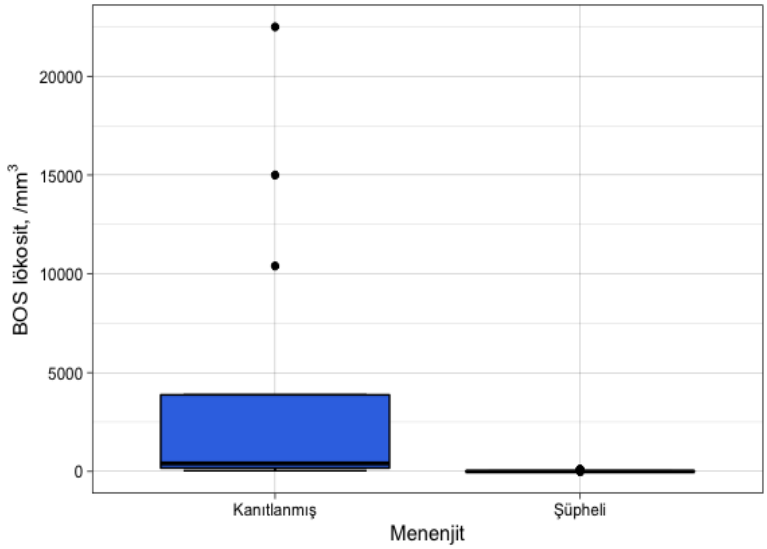
Şekil 11. BOS Glukoz /Serum Glukoz Düzeylerinin Menenjit Durumları Arasında Kıyaslanması

Şüpheli menenjit hastaların BOS glukoz/Serum glukoz oranı ortancası %61 (53-69), kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastaların %9 (4-39) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı (p<0.001).



Şekil 12. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Vakalarında BOS Glukoz/Serum Glukoz Düzeyi Dağılım Yüzdesi

Şüpheli menenjit 27 (%15) hastanın BOS glukoz/Serum glukoz oranı <%50 iken, 153 (%85) hastanın BOS glukoz/Serum glukoz oranı ≥%50 idi, kanıtlanmış bakteriyel menenjit 10 (%83) hastanın BOS glukoz/Serum glukoz oranı <%50, 2 (%17) hastanın BOS glukoz/Serum glukoz oranı ≥%50 idi ve iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p<0.001).



Şekil 13. BOS Lökosit Düzeylerinin Menenjit Durumları Arasında Kıyaslanması

Şüpheli menenjit hastaların BOS lökosit ortancası 2 (0-6)/mm^3, kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastaların 404 (173-3,875)/mm^3 idi ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı (p<0.001).

Tablo 8. Menenjit Durumuna Göre Hastaların Radyolojik Görüntüleme, Bulgu, Başlangıç Antibiyotik Tedavisi ve Hastanede Yatış Süresi Karşılaştırılması

	Menenjit		
Özellikler	Kanıtlanmış, N = 13	Şüpheli, N = 213	p-değeri
Radyolojik görüntüleme, n (%)	13 (100)	129 (61)	**0.002**[1]
Radyoloji bulgusu, n (%)			**0.012**[1]
Normal	6 (46)	103 (80)	
Patolojik	7 (54)	26 (20)	
Başlangıç antibiyotik tedavisi, n (%)			0.132[1]
Var	13 (100)	174 (82)	
Yok	0 (0)	39 (18)	
Antibiyotik tedavi süresi, gün			**<0.001**[2]
Ortalama ± ss	17.8 ± 7.4	5.4 ± 4.1	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	14.0 (14.0-21.0)	5.0 (3.0-9.0)	
Yatış süresi, gün			**<0.001**[2]
Ortalama ± ss	19.8 ± 9.6	6.5 ± 4.1	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	18.0 (14.0-21.0)	6.0 (4.0-10.0)	

[1]Fisher's exact test

[2]Wilcoxon rank sum test

Menenjit durumuna göre hastaların radyolojik görüntüleme, radyolojik bulgu, başlangıç antibiyotik tedavisi ve hastanede yatış süresi Tablo 8'de karşılaştırılmıştır.

Şüpheli menenjit 129 (%61) hastaya radyolojik görüntüleme yapılırken, kanıtlanmış bakteriyel menenjit 13 (%100) hastaya görüntüleme yapıldı ve kanıtlanmış bakteriyel menenjit olan hastalarda oran anlamlı olarak yüksekti (p=0.002). Şüpheli menenjit 26 (%20) hastanın patolojik radyolojik bulgusu mevcutken, kanıtlanmış bakteriyel menenjit 7 (%54) hastanın patolojik bulguları vardı ve iki grup arasında dağılım anlamlı farklıydı (p=0.012).

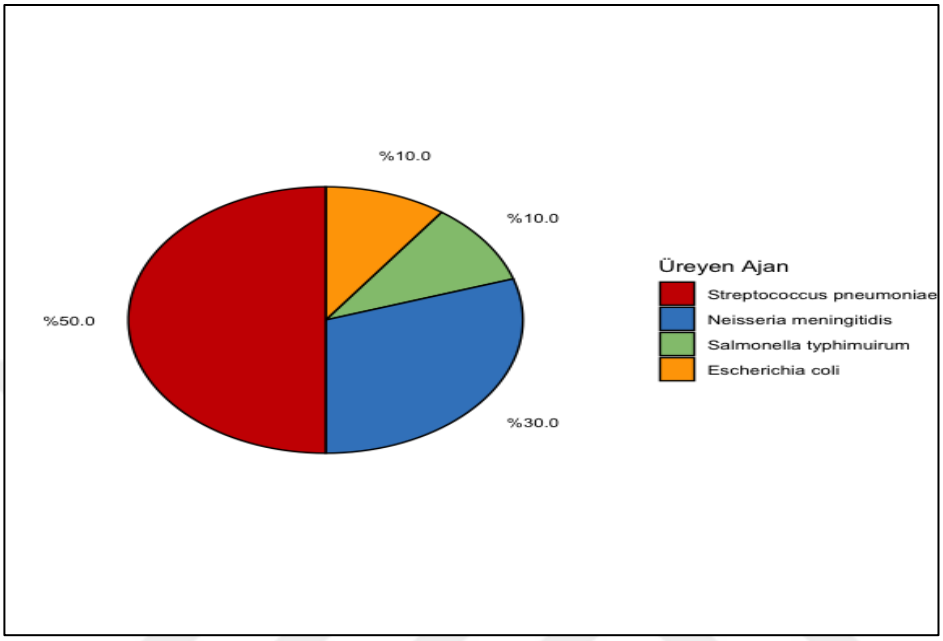
Şüpheli menenjit 174 (%82) hasta başlangıç antibiyotik tedavisi alırken, kanıtlanmış bakteriyel menenjit 13 (%100) hasta başlangıç antibiyotik tedavisi aldı ve iki grup arasında başlangıç antibiyotik tedavisi alma oranı dağılımı anlamlı farklı değildi (p=0.132). Şüpheli menenjit hastaların antibiyotik tedavi süresi ortancası 5.0 (3.0-9.0) gün, kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastaların 14.0 (14.0-21.0) gündü ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulundu (p<0.001). Şüpheli menenjit hastaların yatış süresi ortancası 6.0 (4.0-10.0) gün, kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastaların 18.0 (14.0-21.0) gündü ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulundu (p<0.001).

Tablo 9. Menenjit Durumuna Göre Kan Kültüründe Üreyen Organizmaların Dağılımı

Özellik	Kanıtlanmış, N=13[1]	Şüpheli, N =213[1]
Kan kültürü		
Streptococcus pneumoniae	5 (38)	2 (0.9)
Neisseria meningitidis	3 (23)	2 (0.9)
Streptococcus sanguinis	0 (0)	2 (0.9)
Staphylococcus aureus	0 (0)	1 (0.5)
Acinetobacter lwoffii	0 (0)	1 (0.5)
Staphylococcus haemolyticus	0 (0)	1 (0.5)
Corynobacterium	0 (0)	1 (0.5)
Salmonella typhimuirum	1 (7.7)	0 (0)
Staphylococcus hominis	0 (0)	1 (0.5)
Streptococcus pyogenes	0 (0)	1 (0.5)
Pseudomonas aeruginosa	0 (0)	1 (0.5)
Escherichia coli	1 (7.7)	0 (0)
Üreme yok	3 (23)	160 (75)
Yok	0 (0)	40 (19)

[1]n (%)

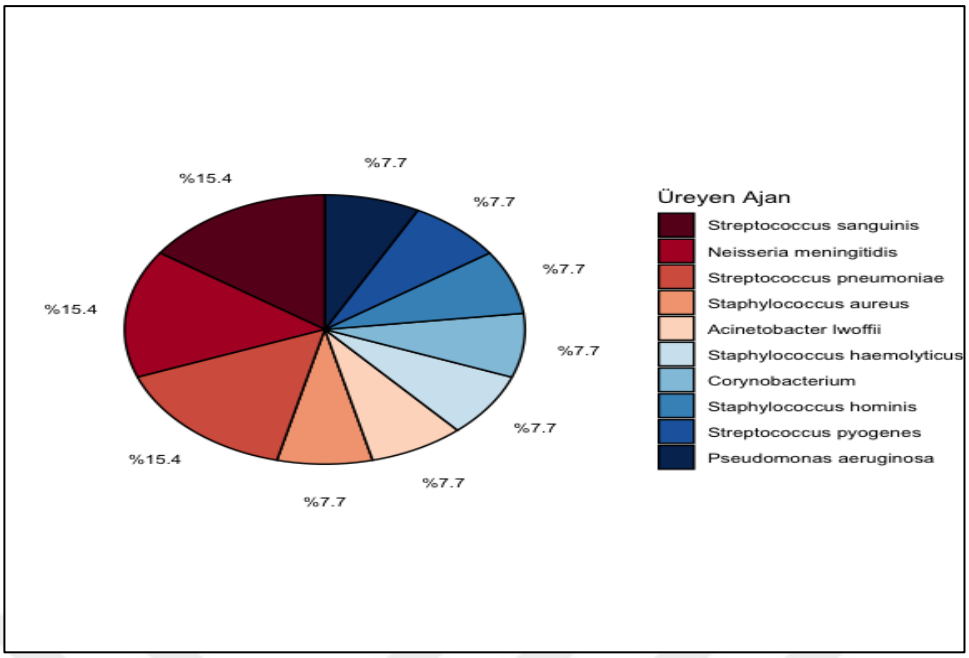
Şüpheli menenjit 13 (%6.1) hastanın kan kültürü pozitifken, kanıtlanmış bakteriyel menenjit 10 (%77) hastanın kan kültürü pozitifti ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$).



Şekil 14. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Vakalarında Kan Kültürü Üreme Sonuçlarının Dağılım Yüzdeleri

Kanıtlanmış bakteriyel menenjit vakalarında kan kültüründe üreyen organizmaların dağılımı Tablo 9'da verilmiştir.

Kan kültürü sonuçları incelenecek olursa 5 (%38) hastada *Streptococcus pneumoniae*, 3 (%23) hastada *Neisseria meningitidis* görülürken, 1 (%7.7)'er hastada *Salmonella typhimuirum* ve *Escherichia coli* görüldü. 3 (%23) hastanın kan kültüründe üreme görülmedi.



Şekil 15. Şüpheli Menenjit Vakalarında Kan Kültürü Üreme Sonuçlarının Dağılım Yüzdeleri

Şüpheli menenjit vakalarında kan kültüründe üreyen organizmaların dağılımı Tablo 9'da verilmiştir.

Kan kültürü sonuçları incelenecek olursa 2 (%0.9) hastada *Streptococcus pneumoniae*, 2 (%0.9) hastada *Neisseria meningitidis*, 2 (%0.9) hastada *Streptococcus sanguinis* görülürken, 1 (%0.5)'er hastada *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter lwoffii*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Corynobacterium*, *Staphylococcus hominis*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* görüldü. 160 (%75) hastanın kültüründe üreme görülmezken, kalan 40 (%19) hastanın kültürü yoktu. Kan kültüründeki, 1 hastada *Staphylococcus epidermidis,* 1 hastada *Micrococcus spp*, 1 hastada *Enterococcus faecalis* ve 3 hastadaki *Streptococus mitis/oralis* üremeleri kontaminasyon olarak değerlendirildi.

LP yapılan 226 hastanın 18'inde BOS kültüründe üreme bulundu. Ancak 18 hastanın 8'inde BOS bulguları menenjitle uyumlu olmadığı için üreyen etkenler kontaminasyon olarak düşünüldü ve şüpheli menenjit grubuna dahil edildi. Kontaminasyon olarak düşünülen etkenlerden 2'si *Staphylococcus epidermidis*, 1'er tanesi *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus warneri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus (MSA)*, *Streptococcus pluranimalium*, *Enterococcus faecalis* idi. BOS kültüründe üreme olan 18 hastanın 10'unda BOS bulguları da menenjitle uyumlu olduğu için kanıtlanmış bakteriyel menenjit kabul edildi.

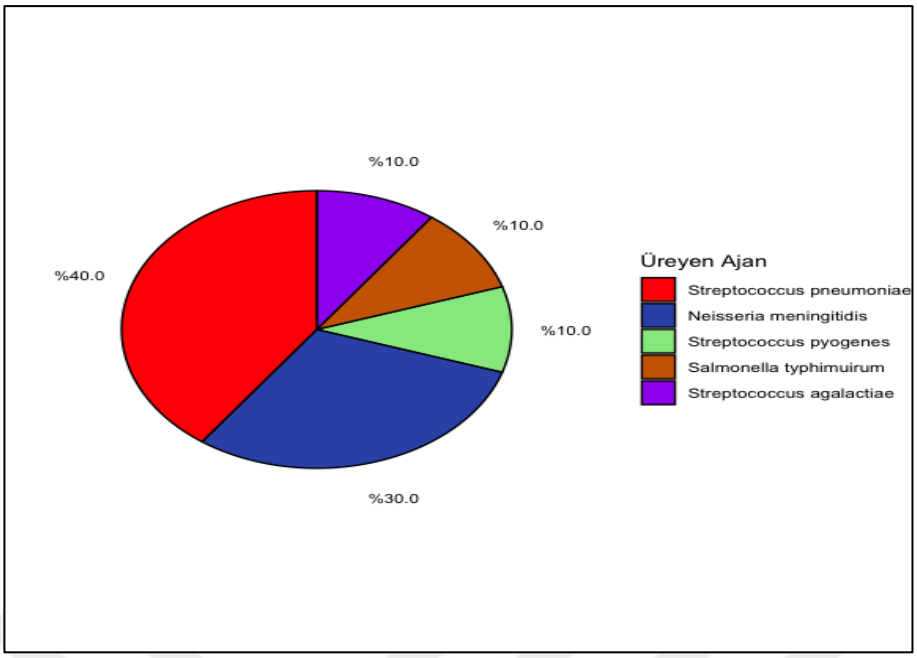
Tablo 10. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Hastalarının BOS Kültüründe Üreyen Organizmaların Dağılımı

Özellik	N = 13[1]
BOS kültürü	
Streptococcus pneumoniae	4 (31)
Neisseria meningitidis	3 (23)
Streptococcus pyogenes	1 (7.7)
Salmonella typhimuirum	1 (7.7)
Streptococcus agalactiae	1 (7.7)
Üreme yok	3 (23)

[1]n (%)

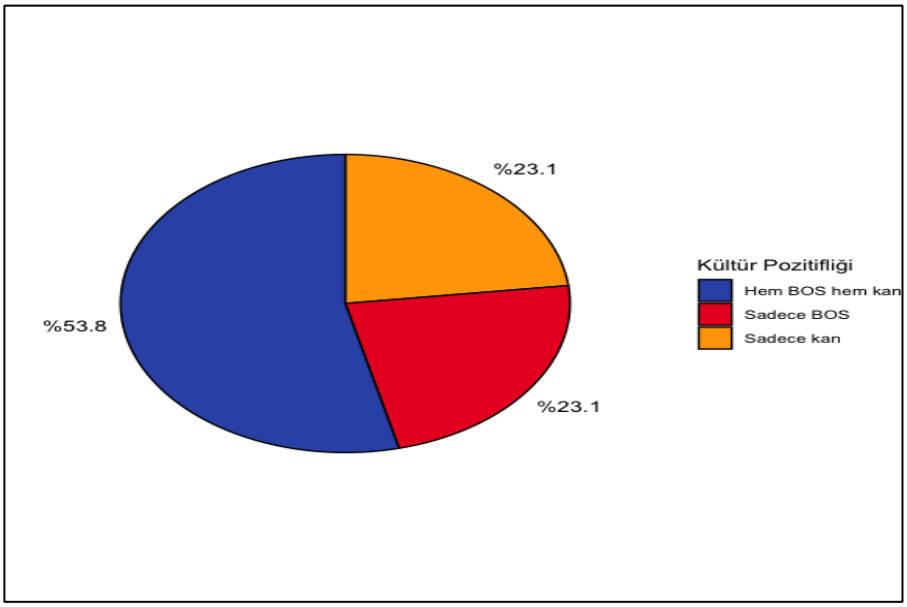
Kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastaların BOS kültürü sonuçları incelenecek olursa 4 (%31) hastada *Streptococcus pneumoniae*, 3 (%23) hastada *Neisseria meningitidis* görülürken, 1 (%7.7)'er hastada *Streptococcus pyogenes*, *Salmonella typhimuirum*, *Streptococcus agalactiae* üremesi görüldü.

Kanıtlanmış bakteriyel menenjit tanısı konulan 3 (%23) hastanın BOS kültüründe üreme görülmedi ancak kan kültüründe üreme tespit edildi (2 hastada Streptococcus pneumoniae, 1 hastada Escherischia coli).



Şekil 16. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Vakalarında BOS Kültürü Sonuçlarının Dağılım Yüzdeleri

Kanıtlanmış menenjit hastalarımızın 7'sinde (%53) hem BOS kültüründe hem de kan kültüründe aynı etkenler üredi. (3 hastada Neisseria meningitidis, 3 hastada Streptococcus pneumoniae, 1 hastada Salmonella typhimuirum)



Şekil 17. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Vakalarında BOS ve Kan Kültür Pozitfliğinin Dağılım Yüzdesi

Tablo 11. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjitli Hastalarda Radyolojik Tetkiklerin ve Bulguların Dağılımı

Özellikler	N = 13[1]
Radyolojik görüntülüme	
Kraniyal MR	10 (77)
Kraniyal BT	2 (15)
Kraniyal Difüzyon MR	1 (7.7)
Radyolojik bulgular	
Menenjit	4 (31)
Meningoensefalit	3 (23)
Subdural ampiyem	2 (15)
Subdural efüzyon	1 (7.7)
Serebrovasküler anormallik	1 (7.7)

[1]n (%)

Kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastalarında radyolojik tetkikler ve bu tetkiklerdeki bulguların dağılımı Tablo 11'de belirtilmiştir.

Radyolojik görüntüleme tipleri incelenecek olursa 10 (%77) hastaya kraniyal MR, 2 (%15) hastaya kraniyal BT, 1 (%7.7) hastaya kraniyal difüzyon MR çekildi.

Yapılan radyolojik görüntülemelerdeki bulgular incelenecek olursa 4 (%31) hastada menenjit, 3 (%23) hastada meningoensefalit, 2 (%15) hastada subdural ampiyem, 1 (%7.7)'er hastada subdural efüzyon ve serebrovasküler anormallik görüldü.

Tablo 12. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjitli Hastalarda Başlangıç Antibiyotik Tedavisi Seçimi Dağılımı

Özellikler	N = 13[1]
Başlangıç Antibiyotik Tedavisi	
Vankomisin + Seftriakson	5 (38)
Vankomisin + Meropenem	3 (23)
Seftriakson	2 (15)
Ampisilin + Sefotaksim	2 (15)
Vankomisin + Sefotaksim	1 (7.7)

[1]n (%)

Kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastalarda başlangıç antibiyotik tedavisi seçimi dağılımı Tablo 12'de belirtilmiştir.

Başlangıç antibiyotik tedavisi rejimleri incelenecek olursa 5 (%38) hastaya vankomisin + seftriakson, 3 (%23) hastaya vankomisin + meropenem, 2 (%15) hastaya seftriakson, 2 (%15) hastaya ampisilin + sefotaksim ve 1 (%7.7) hastaya vankomisin + sefotaksim rejimi uygulandı.

Tablo 13. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjitli Hastalarda Komplikasyon ve Sekel Dağılımı

Komplikasyon ve Sekeller	N = 13[1]
Subdural ampiyem	2 (15)
Subdural efüzyon	1 (7.7)
Serebrovasküler anormallik	1 (7.7)
Epilepsi	1 (7.7)
Mental retardasyon	1 (7.7)

[1]n (%)

Kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastalarda komplikasyon ve sekel dağılımı Tablo 13'de belirtilmiştir.

Komplikasyonlar ve sekeller incelenecek olursa 2 (%15) hastada subdural ampiyem görülürken, 1 (%7.7)'er hastada subdural effüzyon, serebrovasküler anormallik, epilepsi ve mental retardasyon görüldü. Hastalarda mortalite saptanmadı.

Tablo 14. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Hastalarının Yaş Gruplarına Göre Kültürlerinde Üreyen Ajanların Dağılımları

Yaş	**Üreyen Ajan**	**n (%)**
1-3 ay	Streptococcus pneumoniae	2 (40)
	Escherichia coli	1 (20)
	Salmonella typhimuirum	1 (20)
	Streptococcus agalactiae	1 (20)
3-24 ay	Neisseria meningitidis	3 (75)
	Streptococcus pneumoniae	1 (25)
24-60 ay	Streptococcus pneumoniae	3 (75)
	Streptococcus pyogenes	1 (25)

Kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastalarının kan ve BOS kültüründe üreyen organizmaların hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 14'de verilmiştir.

1-3 ay yaş grubu etkenler incelenecek olursa 2 (%40) hastada *Streptococcus pneumoniae* görülürken, 1 (%20)'er hastada *Salmonella typhimuirum*, *Streptococcus agalactiae* ve *Escherichia coli* görüldü.

3-24 ay yaş grubu etkenler incelenecek olursa 3 (%75) hastada *Neisseria meningitidis* görülürken, 1 (%25) hastada *Streptococcus pneumoniae* görüldü.

24-60 ay yaş grubu etkenler incelenecek olursa 3 (%75) hastada *Streptococcus pneumoniae* görülürken, 1 (%25) hastada *Streptococcus pyogenes* görüldü.

Tablo 15. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Hastalarının Yaş Gruplarına Göre Başlangıç Antibiyotik Tedavi Seçimi Dağılımları

Yaş	Antibiyotik Tedavisi	n (%)
1-3 ay	Vankomisin + Meropenem	2 (40)
	Ampisilin + Sefotaksim	2 (40)
	Vankomisin + Sefotaksim	1 (20)
3-24 ay	Seftriakson	2 (50)
	Vankomisin + Seftriakson	2 (50)
24-60 ay	Vankomisin + Seftriakson	3 (75)
	Vankomisin + Meropenem	1 (25)

Kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastalarının başlangıç antibiyotik tedavisi seçimi hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 15'de verilmiştir.

1-3 ay yaş grubu başlangıç antibiyotik tedavisi rejimleri incelenecek olursa 2 (%40) hastaya vankomisin + meropenem, 2 (%40) hastaya ampisilin + sefotaksim uygulanırken, 1 (%20) hastaya vankomisin + sefotaksim rejimi uygulandı.

3-24 ay yaş grubu başlangıç antibiyotik tedavisi rejimleri incelenecek olursa 2 (%50) hastaya seftriakson uygulanırken, 2 (%50) hastaya vankomisin + seftriakson rejimi uygulandı.

24-60 ay yaş grubu başlangıç antibiyotik tedavisi rejimleri incelenecek olursa 3 (%75) hastaya vankomisin + seftriakson uygulanırken, 1 (%25) hastaya vankomisin + meropenem rejimi uygulandı.

Tablo 16. Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Hastalarının Kan ve BOS Kültürü Sonuçlarına Göre Antibiyotik Tedavi Süresi ve Hastanede Yatış Süresi Dağılımları

	Antibiyotik tedavi süresi, gün[1]	Yatış süresi, gün[1]
Kan ve BOS kültürü (En az birinde)		
Streptococcus pneumoniae	14.0 (14.0-14.0)	16 (14-20)
Neisseria meningitidis	15.0 (11.0-20.5)	15 (12-24)
Escherichia coli	21.0 (21.0-21.0)	21 (21-21)
Salmonella typhimuirum	23.0 (23.0-23.0)	23 (23-23)
Streptococcus agalactiae	21.0 (21.0-21.0)	21 (21-21)
Streptococcus pyogenes	13.0 (13.0-13.0)	13 (13-13)

[1]Ortanca (25.-75. çeyrekler)

Kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastaların kan ve BOS kültürü sonuçlarına göre antibiyotik tedavi süresi ve hastanede yatış süresi dağılımları Tablo 16'da verilmiştir. Üreyen ajana göre antibiyotik tedavi süresi ortancaları sırasıyla: *Streptococcus pneumoniae* için 14.0 (14.0-14.0) gün, *Neisseria meningitidis* için 15.0 (11.0-20.5) gün, *Escherichia coli* için 21.0 (21.0-21.0) gün, *Salmonella typhimuirum* için 23.0 (23.0-23.0) gün, *Streptococcus agalactiae* için 21.0 (21.0-21.0) gün, *Streptococcus pyogenes* için 13.0 (13.0-13.0) gündü.

Üreyen ajana göre yatış süresi ortancaları sırasıyla: *Streptococcus pneumoniae* için 16 (14-20) gün, *Neisseria meningitidis* için 15 (12-24) gün, *Escherichia coli* için 21 (21-21) gün, *Salmonella typhimuirum* için 23 (23-23) gün, *Streptococcus agalactiae* için 21 (21-21) gün, *Streptococcus pyogenes* için 13 (13-13) gündü.

Tablo 17: Kanıtlanmış Bakteriyel Menenjit Hastalarının Kan ve BOS Kültürü Sonuçlarına Göre Komplikasyon ve Sekel Dağılımları

Özellikler	Streptococcus pneumoniae, N = 6[1]	Neisseria meningitidis, N = 3[1]	Salmonella typhimuirum, N = 1[1]
Subdural efüzyon	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Subdural ampiyem	1 (17)	1 (33)	0 (0)
Serebrovasküler anormallik	0 (0)	1 (33)	0 (0)
Epilepsi	1 (17)	0 (0)	0 (0)
Mental retardasyon	1 (17)	0 (0)	0 (0)

[1]n (%)

Kanıtlanmış bakteriyel menenjit vakalarının kan ve BOS kültüründe üreyen organizmalara göre komplikasyon ve sekelleri incelendiğinde: *Streptococcus pneumoniae* vakalarından 1 hastada subdural ampiyem komplikasyonu, 1 hastada epilepsi ve mental retardasyon sekeli; *Neisseria meningitidis* vakalarından 1 hastada subdural ampiyem ve serebrovasküler anormallik komplikasyonu; *Salmonella typhimuirum* üreyen 1 vakada subdural efüzyon komplikasyonu görüldü.

5. TARTIŞMA

ABM, çocuklarda hayatı tehdit eden gerçek tıbbi acil bir durumdur. Ancak uygun doz ve sürede antibiyoterapi ile sekelsiz tedavi edilmesi mümkündür. Tanı ve tedavisindeki gecikmeler mortalite ve morbidite oranlarının artmasına, nörolojik sekel oluşmasına, hastane yatış sürecinde uzamaya ve maliyetin artmasına yol açmaktadır. Hastanın yaşı, etkenin tipi ve altta yatan hastalıklar mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli faktörlerdir.

Menenjit ile uyumlu klinik bulguları olan olguda, menenjit etkeninin kan ve/veya BOS kültüründe gösterilmesi veya diğer metodlarla direkt veya indirekt gösterilmiş olması menenjit için tanısaldır.

Bizim çalışmamızda, şüpheli menenjit ön tanısıyla LP yapılan 226 hastanın 18'inde BOS kültüründe üreme bulundu. Ancak 18 hastanın 8'inde BOS bulguları menenjitle uyumlu olmadığı için üreyen etkenler kontaminasyon olarak düşünüldü. Kontaminasyon olarak düşünülen etkenlerden 2'si *Staphylococcus epidermidis*, 1'er tanesi *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus warneri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus (MSA)*, *Streptococcus pluranimalium*, *Enterococcus faecalis* idi. Kanıtlanmış bakteriyel menenjit tanılı 13 hastamızın 10'u BOS kültüründe üreme olması ile, 3'ü ise kan kültüründe üreme olması ile kanıtlanmış bakteriyel menenjit olarak kabul edildi. BOS kültüründe üreme olan 10 hastanın, 4'ünde (%31) *Streptococcus pneumoniae*, 3'ünde (%23) *Neisseria meningitidis* görülürken, 1 (%7.7)'er hastada *Streptococcus pyogenes*, *Salmonella typhimuirum*, *Streptococcus agalactiae* üremeleri bulundu. Klinik ve BOS bulguları ile bakteriyel menenjit tanısı konulan 3 (%23) hastanın BOS kültüründe üreme görülmedi ancak kan kültüründe üreme tespit edildi. Kan kültüründe üreme olan 3 hastanın 2'sinde *Streptococcus pneumoniae*, 1 'inde *Escherischia coli* üremeleri bulundu.

Peng ve ark.'nın Çin'de yürüttüğü 1 ay-18 yaş arası çocukların dahil edildiği, çok merkezli bir çalışmada bakteriyel menenjite neden olan başlıca patojenler *Staphylococcus epidermidis* (%16,5), *Escherichia coli* (%12,4) ve *Streptococcus pneumoniae* (10,6) olarak bildirilmiştir [135]. 2009-2013 yılları arasında İtalya'da 1

ay-18 yaş arası 85 bakteriyel menenjitli hasta ile yapılan prospektif çalışmada hastaların %65,9'unda etiyolojik ajan gösterilmiş. Bunların %34,1'inde *Neisseria meningitidis,* %20'sinde *Streptococcus pneumoniae* saptandığı bildirilmiştir [136]. Ceyhan ve ark.'nın 2015-2018 yılları arasında yürüttüğü, 1 ay-18 yaş arası çocukların dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada BOS kültürü ve multipleks PZR ile hastaların %12,5'inde bakteriyel menenjit etkeni gösterilmiş olup bu hastaların %71'inde *N. meningitidis,* %26,4'ünde *S. pneumoniae*, %2,4'ünde *Hib* tespit edilmiştir [137]. Abuhandan ve ark.'nın yaptığı menenjit tanılı 92 çocuğun değerlendirildiği çalışmada olguların 13'ünde (%14,1) BOS kültüründe üreme saptanmış. Bunlarn 6' snda *Streptococcus pneumonia*, 4' ünde *Staphylococcus aereus,* 1' inde *Acinetobacter baumanii,* 1' inde *Neisseria meningitidis* ve 1' inde *Psödomonans spp üremesi* olduğu bildirilmiştir [138] . Özdemir ve ark.'nın 2000-2008 yılları arasında 1 ay-14 yaş arası menenjit tanısı almış vakalarla yaptıkları çalışmada %56,8 oranında bakteriyel etken saptanmış, en sık etkenler sırası ile *S. pneumoniae* %27,3, *N. meningitidis* %11,4, *H.influenzae* %11,4 olarak bildirilmiştir [139]. Literatürdeki çalışmalarla kıyaslandığında bizim hastalarımızda BOS kültüründe düşük oranda mikroorganizma izole edilmesi, başvuru öncesinde antibiyotik kullanımının olması ve çalışmamızın Hib ve 13 valanlı pnömokok aşısının ulusal aşı takvimine girmesinden sonra yapılmasıyla ilişkilendirilmiştir. Standart kültür yöntemlerinin yanında PCR ve multipl kompleks ekim yöntemlerinin de yapılması durumunda daha iyi sonuçların elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, şüpheli menenjit ön tanısıyla LP yapılan 226 olgunun, 186'sından kan kültürü de gönderildi. Şüpheli menenjit 13 (%6.1) hastanın kan kültürü pozitifken, kanıtlanmış bakteriyel menenjit 10 (%77) hastanın kan kültürü pozitifti ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı. Şüpheli menenjit grubundaki 2 (%0.9) hastada *Streptococcus pneumoniae*, 2 (%0.9) hastada *Neisseria meningitidis*, 2 (%0.9) hastada *Streptococcus sanguinis* görülürken, 1 (%0.5)'er hastada *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter lwoffii*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Corynobacterium*, *Staphylococcus hominis*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* üremesi görüldü. 160 (%75) hastanın kültüründe üreme görülmezken, kalan 40 (%19) hastanın kültürü yoktu. Kan kültüründeki, 1 hastada *Staphylococcus epidermidis,* 1 hastada *Micrococcus spp*, 1 hastada *Enterococcus faecalis* ve 3 hastada *Streptococus mitis/oralis* üremeleri kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Kanıtlanmış

bakteriyel menenjit grubunda kan kültürü pozitif olan 10 hastanın 5'inde (%38) *Streptococcus pneumoniae*, 3'ünde (%23) *Neisseria meningitidis* görülürken, 1 (%7.7) hastada *Salmonella typhimuirum* ve 1 hastada *Escherichia coli* üremesi görüldü. 3 (%23) hastanın kan kültüründe üreme görülmedi. Kanıtlanmış bakteriyel menenjit grubundaki 7 (%53) hastanın hem BOS kültüründe hem de kan kültüründe aynı etken üremeleri saptandı (3 hastada *Neisseria meningitidis,* 3 hastada *Streptococcus pneumoniae*, 1 hastada *Salmonella typhimuirum*).

Ceyhan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 1 ay-17 yaş arası doğrulanmış bakteriyel menenjitli 243 vakanın 12'sinde (%4,9) kan kültürü pozitif saptanmıştır (4'er *N. meningitidis* , Hib ve *S. Pneumoniae)* [140]. Abuhandan ve ark.'nın menenjitli 92 olgu ile yaptığı çalışmada 13 olgunun BOS kültüründe üreme varken, 7 olgunun kan kültüründe üreme görülmüştür. Kan kültürlerinde üç hastada *Staphylococcus aereus*, bir hastada *Brucella melitensis*, bir hastada *Micrococcus spp*, bir hastada *Candida albicans* ve bir hastada *Klebsiella spp* tespit edilmiştir [138]. Ulusoy ve ark.'nın santral sinir sistemi enfeksiyonu ön tanısı ile LP yapılan 417 olgu ile yaptığı çalışmada kan kültürü gönderilen 328 olgunun %6,1'inde (20 olgu) üreme bulunmuştur, ancak 11'i koagülaz negatif *Staphylococcus'tur.* BOS kültürü pozitif olan 19 olgudan 4'ünde hem kan kültüründe hem de BOS kültüründe aynı etkenlerin ürediği görülmüştür. Bunlar *Pseudomonas aeruginosa*, *koagülaz negatif Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hominis* olarak saptanmıştır. [153]. Bizim çalışmamızda ise kanıtlanmış bakteriyel menenjitli 13 hastanın, 7'sinde (%53) hem BOS kültüründe hem de kan kültüründe aynı etken üremeleri bulundu. Bu 7 hastanın 3'ünde *Neisseria meningitidis,* 3'ünde *Streptococcus pneumoniae*, 1'inde *Salmonella typhimuirum* üremesi saptandı.

Literatürde menenjitli hastaların cinsiyet ve yaş ortalaması için yapılan çalışmalara bakıldığında, farklı sonuçlar olmakla birlikte menenjit tanısı konulan çocuklarda erkek cinsiyetin hakim olduğu görülmektedir. Çin'de yapılan çok merkezli kapsamlı bir çalışmada 1610 çocuktan 955 (%59) erkek, 650 (%40) kadın, yaş ortalaması 1.5 (0.5-5.5) aydı [141]. Başka bir çalışmada menenjit tanısı konulan 289 hastanın 167 (%57.7)'si erkek ve yaş ortalaması 3-5 yaş idi [142]. Pires ve ark. yaptığı başka bir çalışmada 345 hastanın 205'i (%59,5) erkek, 140'ı (%40,5) kız olduğu ve yaş ortalamasının 5.08 yaş olduğu bildirilmiştir [143]. Biz, çalışmamızda 5 yaş altı grubu inceledik ve 1 yaş altı infant grubunda ve erkeklerde daha çok menenjit olgusu

tespit ettik. Kanıtlanmış bakteriyel menenjit 7 (%54) hasta erkek, 6 (%46) hasta kadın ve yaş ortancası 8 (2-28) ay iken şüpheli menenjit 136 (%64) hasta erkek, 77 (%36) hasta kadın iken, yaş ortancası 7 (2-15) aydı. Yapılan çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde menenjitin her yaş grubunda ortaya çıkabileceği ve bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak erkeklerin kızlara oranla daha sık etkilendiği görülmektedir.

Menenjit genellikle ateş, kusma, baş ağrısı, bilinç değişikliği şikayetleri ile başlar. Fizik muayenede meningeal irritasyon bulguları (ense sertliği, Kernig belirtisi, Brudzinski fenomeni), 18 aydan küçük hastalarda fontanel bombeliği ve pulsasyon saptanabilir. Zhang ve ark. menenjit tanılı 90 hastayla yapılan bir çalışmasında hastaların %86.7'sinde ateş, %65.6'sında baş ağrısı ve %56.7'sinde kusma semptomu saptanmıştır [144]. Ocak 2016 ile Ağustos 2020 arasında, 87 erkek (%66.4) ve 44 kadın (%33.5) olmak üzere 131 menenjitli hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada, ateş en sık başvuru semptomu iken bunu sırasıyla hastaların %48,0, %42.7 ve %35.8'inde baş ağrısı, kusma ve uykuya meyil izlediği gösterilmiştir [73]. Mazumder ve ark. 50 bakteriyel menenjt tanılı hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %100'ünde ateş, %96'sında nöbet, %42'sinde bilinç değişikliği, %38'inde kusma başvuru şikayetleri olarak saptanmıştır [145]. Obiero ve ark. yaptığı bir çalışmada, 98 menenjit tanılı hastanın %18'inde fontanel bombeliği, %19'unda ense sertliği saptanmıştır [146]. Vashishtha ve ark. 67 çocuk hastada yaptıkları çalışmada hastaların semptomları sırasıyla ateş (%91), bilinç değişikliği (%62.7), kusma (%50.8), konvülziyon (%47.8) iken ense sertliği (%31.3), Kernig belirtisi (%22.4), infantlarda fontanel bombeliği (%75.8) en sık görülen klinik belirtiler olarak bildirilmiştir [142]. Van de beek ve ark. yaptığı bir çalışmada hastaların %87'sinde baş ağrısı, %83'ünde ense sertliği, %77'sinde ateş, %69'unda bilinç değişikliği saptanmıştır [147]. Bizim çalışmamızda ise klinik bulgular değerlendirildiğinde kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastalarında en sık bulgular ateş (%100), kusma (%46), bilinç değişikliği (%46), meningeal irritasyon bulguları (%38) ve infantlarda fontanel bombeliği (%56) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak menenjit hastalarında ateş, kusma, bilinç değişikliği ile meningeal irritasyon bulguları ve 18 ayın altındakilerde fontanel bombeliği en sık görülen klinik bulgular olarak tespit edilmişken baş ağrısı semptomu, bilinç değişikliği olan hastalarımızdan yeterli anamnez alınamaması nedeniyle literatüre göre daha az sıklıkta saptanmıştır.

LP'den ≥12 saat önce antibiyotik tedavisi alan hastalarda BOS bulguları değişebilir ve BOS kültürü negatif olabilir. Nıgrovic ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, LP öncesi antibiyotik alan bakteriyel menenjitli 85 çocukla, antibiyotik almayan 146 çocukla karşılaştırıldığında LP öncesi tedavi gören çocukların BOS glikoz konsantrasyonu daha yüksek ve BOS protein konsantrasyonu daha düşük bulunmuştur. Fitzwater ve ark. yapmış olduğu çalışmada 51 bakteriyel menenjit tanılı hastanın 44'ünün (%86) LP öncesi antibiyotik tedavisi aldığı, 7'sinin (%14) herhangi bir tedavi almadığı, LP'den önce antibiyotik alan grupta BOS glukoz konsantrasyonu daha yüksek, BOS protein konsantrasyonu daha düşük, kültür pozitiflik oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir [148]. 220'si kanıtlanmış (patojen pozitif) toplam 507 menenjitli hasta ile yapılan bir çalışmada patojen pozitif hastaların %61.8'inin, LP öncesi antibiyotik tedavisi aldığı, patojen negatif hastaların %67.3'ünün LP öncesi antibiyotik tedavisi aldığı gösterilmiştir [149]. Bizim çalışmamızda ise şüpheli menenjit 32 (%15) hasta lomber ponksiyon öncesi ön tedavi alırken, kanıtlanmış bakteriyel menenjit 2 (%15) hasta ön tedavi almıştır. İki grup arasında anlamlı farklılık olmamasını, örneklem sayımızın yetersiz olmasına ve ailelerden başvuru öncesinde antibiyotik kullanımı açısından yeterli anamnez alınamamasına bağlamaktayız.

Menenjt tanısında klinik bulgularla beraber LP yapılarak elde edilen BOS'un hücre sayısı ve tipi, biyokimyasal analizi (glukoz, protein), mikrobiyolojik incelemesi ile kültür çalışılmalıdır. Çocuklarda normal BOS protein değeri 20-45 mg/dL, normal BOS glukoz değeri ortalama 62 mg/dL'dir (45-80). Kan glukoz düzeyi normal (70-120 mg/dL) olduğunda BOS/serum glukoz oranı normalde 0,6'dır. BOS glukozu kan glukozuna bağımlı olduğu için BOS alındıktan hemen sonra glukoz değerine hızlıca bakılmalıdır. Bakteriyel menenjitte BOS glukoz değeri düşmekte, BOS protein değeri ise yükselmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada, BOS kültürü pozitif 26 hastanın tümünde BOS protein düzeyi 50 mg/dL üzerinde, 22 olguda 200 mg/dL üzerinde bulunmuş, BOS glukoz düzeyi ise 25 hastada 40 mg/dL'den düşük, BOS lökositi ise 23 (%88.5) hastada yüksek bulunmuştur [150]. Tamune ve ark. yaptığı, bakteriyel menenjitli 15 hasta ve aseptik menenjitli 119 hastanın BOS bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada bakteriyel menenjitte BOS glukoz ortalaması 14 mg/dL, BOS protein ortalaması 281 mg/dL, BOS/kan glukoz oranı 0,46, ortalama BOS lökosit 1387 /mm^3 iken aseptik menenjitli grupta BOS glukoz ortalaması 56 mg/dL, BOS protein ortalaması 67 mg/dL, BOS/kan glukozu 0,76 ve ortalama BOS lökosit 59 /mm^3

bulunmuştur. Aynı çalışmada BOS glukozun bakteriyel menenjit ayrımı açısından sınır değer 40 mg/dL alındığında duyarlılığı %80, özgüllüğü %92 , BOS proteinin bakteriyel menenjit ayrımı açısından sınır değer 100 alındığında duyarlılığı %86.7, özgüllüğü %76.9, BOS/kan glukoz oranının bakteriyel menenjit ayrımı için sınır değer 0.36 alındığında duyarlılığı %92.9, özgüllüğü %92.9, BOS lökosit sayısının bakteriyel menenjit ayrımı açısından sınır değer 520 /mm^3 alındığında duyarlılığı %80, özgüllüğü %89 olarak bulunmuştur. [151]. 33 bakteriyel menenjitli hasta ile yapılan çalışmada hastaların %30'unda BOS glukozu 40 mg/dL'den düşük iken %97'sinde BOS protein 45 mg/dL üzerinde, hastaların yaklaşık yarısında (%48.5) BOS lökosit 500/mm^3 saptanmıştır [152]. Abuhandan ve ark. Şanlıurfa' da menenjit tanılı 92 çocuğun değerlendirildiği çalışmada bakteriyel menenjitlilerde BOS glukoz ortalaması 52,1 mg/dL, BOS proteini 105 mg/dL olarak saptanmıştır [138].

Calışmamızdaki kanıtlanmış bakteriyel menenjitli 10 (%83) hastanın BOS glukoz/Serum glukoz oranı <%50, 2 (%17) hastanın BOS glukoz/Serum glukoz oranı ≥%50 iken BOS/kan glukoz ortanca değeri %9 (4-39) idi ve şüpheli menenjit olgularıyla karşılaştırıldığında anlamlı düşük bulduk. Kanıtlanmış bakteriyel menenjitli 10 (%77) hastanın BOS glukoz düzeyi <40 mg/dL ve BOS glukoz ortanca değeri 5 mg/dL (5-28) idi ve şüpheli menenjit olgularıyla karşılaştırıldığında anlamlı düşük tespit ettik. Kanıtlanmış bakteriyel menenjit 4 (%31) hastanın BOS protein düzeyi <100 mg/dL, 9 (%69) hastanın BOS protein düzeyi ≥100 mg/dL idi. BOS proteini ortanca değeri 174 mg/dL (90-242) idi ve şüpheli menenjit olgularıyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulduk. Kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastaların BOS lökosit ortanca değeri 404 /mm^3 (173-3,875) idi ve şüpheli menenjit olgularıyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksek saptadık. Bakteriyel menenjit olduğu kanıtlanan hastalarımızın çoğunluğunda BOS/kan glukoz <0.5, BOS glukozunun düşük ve BOS proteini ile BOS lökosit sayısının yüksek olmasının literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu tespit edildi.

CRP ve PCT , bakteriyel ve bakteriyel olmayan menenjitin kesim ayrımı için spesifik olmamakla birlikte, diğer parametrelerle birlikte kullanıldığında tanıyı destekleyici olabilir. Ulusoy ve ark.'nın menenjit hastalarını değerlendirdiği çalışmada CRP değeri ortanca 55,80 mg/L olarak tespit edilmiştir ve menenjit hastalarında CRP değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur [153]. Tamune ve ark. yaptığı, bakteriyel ve aseptik menenjitli hastaların değerlendirildiği çalışmada bakteriyel

menenjit grubunda CRP değeri ortanca değeri 8 mg/dL olarak tespit edilmiştir ve aseptik menenjit hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. [151]. Chaudhary ve ark.'nın 22'si bakteriyel toplam 50 menenjitli hasta ile yaptığı bir çalışmada bakteriyel menenjitte ortalama PCT düzeyi 2.86 ± 2.45 ng/mL iken bakteriyel olmayan menenjitte 0.38 ± 0.27 ng/mL ve bakteriyel menenjitte anlamlı yüksek bulunmuştur [154]. Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada bakteriyel menenjitli hastaların %99'unda PCT düzeyi ≥ 0.5 ng/mL bulunmuştur [155]. Bizim çalışmamızda da kanıtlanmış bakteriyel menenjit tanılı hastalarda CRP ortanca değeri 12.3 mg/dL (9.2-15.9) ve PCT ortanca değeri 31 ng/mL (7-56) olarak saptanmıştır ve literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Birçok enfeksiyonda kan WBC sayısı ve özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda kan mutlak nötrofil sayısı artışı beklenen bir bulgudur. Daha önce yapılan pek çok çalışmada da bakteriyel ve bakteriyel olmayan menenjitlerin ayrımında WBC ve mutlak nötrofil sayısı değerlendirilmiştir. Ulusoy ve ark.'nın menenjit hastalarını değerlendirdiği çalışmada ortalama WBC ve mutlak nötrofil sayısı (hücre/mm3) sırasıyla bakteriyel menenjitli hastalarda 14.550 ve 8.850, aseptik menenjitli hastalarda 11.200 ve 7.400 saptanmış olup bakteriyel menenjit grubunda beyaz küre sayısı ve mutlak nötrofil sayısı daha yüksek bulunmuştur [153]. Vietnam'da yapılan bir çalışmada bakteriyel menenjitli hastalarda ortalama WBC sayısı 15.300 ve ortalama nötrofil sayısı 9200 saptanmıştır [152]. Dubos ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada bakteriyel menenjitli hastalarda WBC sayısı ortanca değeri 18.495 iken aseptik menenjitli hastalarda 12.031 olarak saptanmış olup bakteriyel menenjit grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada bakteriyel menenjitli hastalarda mutlak nötrofil sayısı bakteriyel menenjit grubunda daha yüksek olmakla birlikte aseptik menenjitli hastalarda karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır [155]. Bizim çalışmamızda ise kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastalarında WBC ortanca değeri 13 $10^3/\mu L$ (7-22) ve nötrofil ortanca değeri 10.8 $10^3/\mu L$ (3.7-16.8) bulunmuş olup şüpheli menenjit grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmazken, kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastaların lenfosit ortanca değeri 2.33 $10^3/\mu L$ (1.48-2.76) saptanmış olup şüpheli menenjit grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düşük bulunmuştur.

Bazı menenjit olgularında, MR ve BT gibi görüntüleme yöntemleri ile menenjitte görülen inflamasyon bulguları gösterilebilir. Ancak görüntülemede bulgu olmaması menenjiti dışlamadığı için tanıda kullanılmaz. Görüntüleme yöntemleri daha çok komplikasyon varlığını göstermede yararlıdır. Pürülan bakteriyel menenjitli toplam 136 hasta ile yapılan bir çalışmada, 114 vakada bakteriyel patojen ajan kanıtlanmıştır ve 75 hastada MR mevcuttur. 75 hastanın 62'sinde (%82.7) MR'da menenjite bağlı patolojik görüntüleme bulguları görülmüştür. Sıvı Atenüasyonu Tersine Çevirme (FLAIR) ve Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI) yöntemleri bu değişikliklerin saptanmasında en duyarlı bulunmuş ve sırasıyla %67.6 ve %79.6'da herhangi bir patolojik bulgu görülmüştür [156]. Ansari ve ark.'nın 13 tanesi BOS kültürü pozitif olan 296 menenjitli olgu ile yaptığı çalışmada 13 hastanın 6'sına nörogörüntüleme yapılmıştır. Bunların 1'inde menenjitle uyumlu görüntü, 1'inde de kortikal atrofi ve subdural ampiyem saptanmıştır [157]. Bizim çalışmamızda ise kanıtlanmış bakteriyel menenjit grubundaki hastaların 13'üne (%100) de nörogörüntüleme yapılmıştır. Bunlardan 10 (%77) hastaya kraniyal MR, 2 (%15) hastaya kraniyal BT, 1 (%7.7) hastaya kraniyal difüzyon MR çekildi. Yapılan radyolojik görüntülemelerde 7 (%54) hastanın patolojik bulguları vardı. Bu 7 hastanın 4'ünde (%31) menenjit, 3'ünde (%23) meningoensefalit, 2 'sinde (%15) subdural ampiyem, 1 (%7.7)'er hastada subdural efüzyon ve serebrovasküler anormallik görüldü. Patolojik bulguları olan 7 hastamızdan 1'inde menenjit ve subdural efüzyon birlikteliği, 1'inde menenjit ve subdural ampiyem birlikteliği, 1'inde de menenjit, subdural ampiyem ve serebrovasküler anormallik birlikteliği saptandı. Çalışmamızda, hastalarımızın hepsinde menenjitteki inflamasyonu gösteren patolojik görüntüleme bulgularının olmaması, literatürdeki radyolojik görüntülemede bulgu olmaması menenjit tanısını dışlamaz görüşünü desteklemektedir.

Akut bakteriyel menenjitte antibiyotik başlanmasının gecikmesi mortaliteyi arttırabileceğinden, görüntüleme ya da LP yapılması gecikecekse ampirik antibiyotik tedavisine zaman kaybedilmeden başlanmalıdır. Ampirik antibiyotikler en olası patojenlere yönelik olmalı ve hastanın yaşı ve risk faktörlerine göre ayarlanmalıdır [158]. Bizim çalışmamızda da kanıtlanmış bakteriyel menenjit grubundaki 13 (%100) hasta ampirik antibiyotik tedavisi alırken şüpheli menenjit grubundaki 174 (%82) hastaya ampirik antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Kanıtlanmış bakteriyel menenjit tanılı hastalarımızda, ampirik antibiyoterapide literatürle uyumlu olarak 3 ay altındaki

hastalarda en sık ampisilin+ sefotaksim tercih edilirken 3 aydan büyük hastalarda en sık seftriakson tercih edilmiştir ve antibiyotik süresi ortanca 14 gün olarak belirlenmiştir. Amerika'da yapılan bakteriyel menenjit tanılı 231 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların hastanede ortalama yatış süresinin ortanca değeri 10 gün (6-14) olduğu tespit edilmiştir. İtalya'da 85 menenjitli hasta ile yapılan çalışmada ortalama yatış süresi 13 gün olarak bildirilmiştir [136]. Bizim çalışmamızda da şüpheli menenjit hastaların yatış süresi ortancası 6.0 gün (4.0-10.0), kanıtlanmış bakteriyel menenjit hastaların 18.0 gün (14.0-21.0) olarak saptandı ve iki grup arasında anlamlı fark bulundu. Etkenlere göre yatış süresine baktığımızda ise en uzun yatış süresi *Salmonella typhimuirum* menenjitinde ve 23 gün olarak tespit edildi.

Bakteriyel menenjitte hem sistemik hem nörolojik komplikasyonlar gelişebilir. Komplikasyonların sıklığı etken olan patojen ve yaş gruplarına göre değişiklik göstermektedir. Ansari ve ark'nın yaptığı çalışmada kültürle kanıtlanmış 13 bakteriyel menenjitli olgunun 3'ünde komplikasyon gelişmiştir. Bunlardan bilateral işitme kaybı ve subdural ampiyem pnömokokal menenjitli hastalarda, septik artrit ise *H.influenzae* menenjitli hastada görülmüştür [157]. Bizim çalışmamızda ise kanıtlanmış bakteriyel menenjitli 13 hastamızın 4'ünde (%30) komplikasyon veya sekel gelişti. Bunlardan *Streptococcus pneumoniae* vakalarından 1 hastada subdural ampiyem komplikasyonu, 1 hastada epilepsi ve mental retardasyon sekeli; *Neisseria meningitidis* vakalarından 1 hastada subdural ampiyem ve serebrovasküler anormallik komplikasyonu; *Salmonella typhimuirum* üreyen 1 vakada subdural efüzyon komplikasyonu görüldü. Hastalarımızda mortalite saptanmadı.

6. SONUÇLAR

- Kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastalarda erkek cinsiyet hakimdi. Hasta grubunun medyan yaşı 8 ay (2-28) olarak saptandı. Sonuç olarak 1 yaş altı olmak ve erkek cinsiyet bakteriyel menenjit için risk faktörüdür.
- Kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastalarda en sık gözlenen semptom ve bulgular ateş (%100), kusma (%46), bilinç değişikliği (%46), meningeal irritasyon bulguları (%38) ve infantlarda fontanel bombeliği (%56) olarak saptandı.
- Kusma, bilinç değişikliği, fontanel bombeliği ve meningeal irritasyon bulguları kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastalarda, şüpheli menenjit hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0.002$, $p<0.001$, $p=0.003$, $p=0.002$).
- Kanıtlanmış bakteriyel menenjit grubundaki hastalarımızın %83'ünde BOS/kan glukoz oranı %50'den düşük, %77'sinde BOS glukozu <40 mg/dL düşük iken %69'unda BOS proteini ≥100 mg/dL ve %85'inde BOS lökosit sayısı ≥100/mm^3 olarak bulundu.
- BOS glukoz düzeyi ve BOS/serum glukoz oranı kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastalarda, şüpheli menenjit hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$).
- BOS protein düzeyi, kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastalarda şüpheli menenjit hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$).
- BOS lökosit sayısı, kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastalarda, şüpheli menenjit hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$).
- Kan CRP ve PCT değerleri, kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastalarda şüpheli menenjit hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.005$).
- Serum lenfosit değeri, kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastalarda şüpheli menenjit hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.009$).

- Kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastaların 10'unda (%77) kan kültürü pozitifti ve şüpheli menenjit hastalara (%6.1) göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$).
- Kanıtlanmış bakteriyel menenjitli 13 hastanın 10'unda (%77) BOS kültüründe üreme görüldü. Bunların 4'ünde (%31) *Streptococcus pneumoniae*, 3'ünde (%23) *Neisseria meningitidis* görülürken, 1'er (%7.7) hastada *Streptococcus pyogenes*, *Salmonella typhimuirum*, *Streptococcus agalactiae* üremesi bulundu.
- Kanıtlanmış bakteriyel menenjitli 3 (%23) hastanın BOS kültüründe üreme yokken kan kültüründe üreme tespit edildi (2'sinde *Streptococcus pneumoniae*, 1 'inde *Escherischia coli*).
- Kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastalarda en sık etken *Streptococcus pneumoniae* olarak bulundu.
- Kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastaların 7'sinde (%53) hem BOS kültüründe hem de kan kültüründe aynı etkenler üredi (3'ünde *Neisseria meningitidis*, 3'ünde *Streptococcus pneumoniae,* 1'inde *Salmonella typhimuirum*).
- Kanıtlanmış bakteriyel menenjitli 13 (%100) hastaya kraniyal görüntüleme yapıldı. Bunlardan 10 (%77) hastaya kraniyal MR, 2 (%15) hastaya kraniyal BT, 1 (%7.7) hastaya kraniyal difüzyon MR çekildi.
- Radyolojik görüntüleme yapılan kanıtlanmış bakteriyel menenjitli 13 (%100) hastanın 7'sinde (%54) patolojik bulgular vardı ve şüpheli menenjit hastalara göre anlamlı farklıydı ($p=0.012$).
- Patolojik götüntüleme bulguları olan kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastaların 4'ünde (%31) menenjit, 3'ünde (%23) meningoensefalit, 2'sinde (%15) subdural ampiyem, 1 (%7.7)'er hastada subdural efüzyon ve serebrovasküler anormallik vardı.
- Kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastalarda, ampirik antibiyoterapide 3 ay altındaki hastalarda en sık ampisilin+sefotaksim tercih edilirken, 3 aydan büyük hastalarda en sık seftriakson tercih edildi ve antibiyotik süresi medyan 14 gün olarak tespit edildi.

- Yatış süresi, kanıtlanmış bakteriyel menenjitli hastalarda medyan 18 gün olarak bulundu ve şüpheli menenjit hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$).
- Salmonella menenjitinde yatış süresi medyan 23 gündü ve diğer etkenlere göre daha uzun bulundu.
- Kanıtlanmış bakteriyel menenjitli 13 hastamızın 4'ünde (%30) komplikasyon veya sekel gelişti. Bunlardan *Streptococcus pneumoniae* vakalarından 1 hastada subdural ampiyem komplikasyonu, 1 hastada epilepsi ve mental retardasyon sekeli; *Neisseria meningitidis* vakalarından 1 hastada subdural ampiyem ve serebrovasküler anormallik komplikasyonu; *Salmonella typhimuirum* üreyen 1 vakada subdural efüzyon komplikasyonu görüldü. Hastalarımızda mortalite saptanmadı.

7. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Karar Belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 11.02.2022-50474

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Teknoloji Transfer Ofisi
Etik Kurullar Birimi

Sayı : E-54022451-050.05.04-50474 11.02.2022
Konu : Etik Kurul Kararı - Aysel VEHAPOĞLU

Sayın Doç.Dr. Aysel VEHAPOĞLU
Hastane Başhekimliği - Öğretim Üyesi

2021/369 numaralı "5 Yaş Altı Menenjit Ön tanısı ile Tetkik Edilen Çocukların Epidemiyolojik, Klinik ve Mikrobiyolojik Özelliklerinin İncelenmesi" başlıklı başvurunuz Üniversitemiz Etik Kurullar Birimi'nin 08.02.2022 tarihli, 03 sayılı Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında değerlendirilmiş olup, mevcudun oy birliğiyle onaylanmasına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz/rica ederim.

Prof.Dr. İsmail MERAL
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik İmza ile imzalanmıştır.
Doğrulama Kodu :BSE4NHN2Z2 Pin Kodu :56562 Belge Takip Adresi : https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSE4NHN2Z2&eS=50474
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) Bilgi için: Gözde ASLANBAY
Fatih/Istanbul Unvan: Uzman
Telefon No:0 (212) 523 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 36
e-Posta:info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi:www.bezmialem.edu.tr

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

8. KAYNAKLAR

1. **Thigpen, M. C., Whitney, C. G., Messonnier, N. E., Zell, E. R., Lynfield, R., Hadler, J. L., Harrison, L. H., Farley, M. M., Reingold, A., Bennett, N. M., Craig, A. S., Schaffner, W., Thomas, A., Lewis, M. M., Scallan, E., Schuchat, A., & Emerging Infections Programs Network** (2011). Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *The New England journal of medicine*, *364*(21), 2016–2025

2. **Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B.** (2007). Nelson textbook of pediatrics. Editors: Prober GG. 18th Ed. Philadelphia Saunders p:2512-2524.

3. **Boni-Cisse, C., Jarju, S., Bancroft, R. E., Lepri, N. A., Kone, H., Kofi, N., Britoh-Mlan, A., Zaba, F. S., Usuf, E., Ndow, P. S., Worwui, A., Mwenda, J. M., Biey, J. N., Ntsama, B., Kwambana-Adams, B. A., & Antonio, M**. (2019). Etiology of Bacterial Meningitis Among Children <5 Years Old in Côte d'Ivoire: Findings of Hospital-based Surveillance Before and After Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *69*(Suppl 2), S114–S120.

4. **Kaplan, S. L., Edward, M. S., Nordli Jr, D. R., & Torchia, M. M**. (2023). Bacterial meningitis in children older than one month: Clinical features and diagnosis. *Waltham (MA): UpToDate [Internet]*. Available from: *https://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-children-older-than-one-month-clinical-features-and-diagnosis*

5. **Ceyhan, M., Ozsurekci, Y., Tanır Basaranoglu, S., Gurler, N., Sali, E., Keser Emiroglu, M., Oz, F. N., Belet, N., Duman, M., Ulusoy, E., Kurugol, Z., Tezer, H., Ozkaya Parlakay, A., Dinleyici, E. C., Celik, U., Celebi, S., Oner, A. F., Solmaz, M. A., Karbuz, A., Hatipoglu, N., … Cengiz, A. B**. (2020). 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*, *5*(2), e00060-20.

6. **Behrman E, Kliegman M, Jenson B.** (2008). Nelson Textbook of Pediatrics. 17th Ed p:2037-47.

7. **Al-Qahtani, S. M., Shati, A. A., Alqahtani, Y. A., & Ali, A. S**. (2022). Etiology, clinical phenotypes, epidemiological correlates, laboratory biomarkers and diagnostic challenges of pediatric viral meningitis: Descriptive review. *Frontiers in Pediatrics*, *10*.

8. **Tracy, A., & Waterfield, T.** (2020). How to use clinical signs of meningitis. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, *105*(1), 46-49.

9. **Adeeb, N., Mortazavi, M. M., Tubbs, R. S., & Cohen-Gadol, A. A.** (2012). The cranial dura mater: a review of its history, embryology, and anatomy. *Child's Nervous System*, *28*, 827-837.

10. **McBride, M., Williman, J., Best, E., Walls, T., Sadarangani, M., Grant, C. C., & Martin, N. G.** (2022). The epidemiology of aseptic meningitis in New Zealand children from 1991 to 2020. *Journal of paediatrics and child health*, *58*(11), 1980–1989.

11. **Pollay, M.** (1990). Blood barrrer in: Youmans JR. *Neurological Surgery. WB Saunders Company*, 652-660.

12. **Waxman, S. G.** (2003). *Clinical neuroanatomy*.McGraw-Hill Education. 25 th edition. p:155-299.

13. **Attia, J., Hatala, R., Cook, D. J., & Wong, J. G.** (1999). Does this adult patient have acute meningitis?. *Jama*, *282*(2), 175-181.

14. **Breathnach, C. S.** (2014). Robert Whyttt (1714–1766): from dropsy in the brain to tuberculous meningitis. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*, *183*, 493-499.

15. **Gavrilov, Y. V., & Valko, P. O.** (2016). Vladimir M. Kernig (1840–1917). *Journal of neurology*, *263*, 841-842.

16. **Weichselbaum, A.** (1887). *Ueber die Aetiologie der akuten Meningitis cerebro-spinalis*. Fortschrift der Medizin, 5; 573-583.

17. **Wynter, W. E.** (1891). Four cases of tubercular meningitis in which paracentesis of the theca vertebralis was performed for the relief of fluid pressure. *The lancet*, *137*(3531), 981-982.

18. **Rosenberg, D. H., & Arling, P. A.** (1944). Penicillin in the treatment of meningitis. *Journal of the American Medical Association*, *125*(15), 1011-1017.

19. **Akcakaya, N.** (2008). Hemophilus influenza type B (Hib) vaccines/Hemophilus influenza tip B (Hib) asisi. *Journal of Pediatric Infection*, S17-S17.

20. **Michos, A. G., Syriopoulou, V. P., Hadjichristodoulou, C., Daikos, G. L., Lagona, E., Douridas, P., Mostrou, G., & Theodoridou, M.** (2007). Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases. *PloS one*, *2*(7), e674.

21. **Hviid, A., & Melbye, M.** (2007). The epidemiology of viral meningitis hospitalization in childhood. *Epidemiology*, 695-701.

22. **Nigrovic, L. E.** (2013). Aseptic meningitis. *Handbook of clinical Neurology*, *112*, 1153-1156.

23. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)** (2003). Outbreaks of aseptic meningitis associated with echoviruses 9 and 30 and preliminary surveillance reports on enterovirus activity--United States, 2003. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, *52*(32), 761-764.

24. **Hasbun, R., Wootton, S. H., Rosenthal, N., Balada-Llasat, J. M., Chung, J., Duff, S., Bozzette, S., Zimmer, L., & Ginocchio, C. C.** (2019). Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in Infants and Children in the United States, 2011-2014. *The Pediatric infectious disease journal*, *38*(1), 37–41.

25. **Muzumdar, D., Vedantam, R., & Chandrashekhar, D.** (2018). Tuberculosis of the central nervous system in children. *Child's Nervous System*, *34*, 1925-1935.

26. **Shridhar, A., Garg, R. K., Rizvi, I., Jain, M., Ali, W., Malhotra, H. S., Kumar, N., Sharma, P. K., Verma, R., Uniyal, R., & Pandey, S.** (2022). Prevalence of primary immunodeficiency syndromes in tuberculous meningitis: A case-control study. *Journal of infection and public health*, *15*(1), 29–35.

27. **Oordt-Speets, A. M., Bolijn, R., van Hoorn, R. C., Bhavsar, A., & Kyaw, M. H.** (2018). Global etiology of bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, *13*(6), e0198772.

28. **Di Mauro, A., Cortese, F., Laforgia, N., Pantaleo, B., Giuliani, R., Bonifazi, D., Ciccone, M. M., & Giordano, P.** (2019). Neonatal bacterial meningitis: a systematic review of European available data. *Minerva pediatrica*, *71*(2), 201–208.

29. **Bundy, L. M., Rajnik, M., & Noor, A.** (2023). Neonatal Meningitis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

30. **Manolya, A. C. A. R., Sütçü, M., & Somer, A**. (2014). Çocuklarda Menenjite Güncel Yaklaşım. *Çocuk Dergisi*, *14*(3), 95-99.

31. **Johnson, H. L., Deloria-Knoll, M., Levine, O. S., Stoszek, S. K., Freimanis Hance, L., Reithinger, R., Muenz, L. R., & O'Brien, K. L.** (2010). Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS medicine*, *7*(10), e1000348.

32. **Corcoran, M., Mereckiene, J., Cotter, S., Murchan, S., Cunney, R., & Humphreys, H.** (2020). Invasive Streptococcus pneumoniae infections and vaccine failures in children in Ireland from the postvaccine era from 2007 to 2018. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *39*(4), 339-344.

33. **Aiba, H., Shoji, K., Shinjo, D., Ishiguro, A., & Miyairi, I**. (2021). Third-generation cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis in children. *Pediatrics International*, *63*(9), 1133-1135.

34. **Tülek N, Fışkın N**. (2008). Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi. Editörler: Topçu-Wilke A, Söyletir G, Doğanay M. Nobel Tıp Kitapevleri. s: 1390-422.

35. **Butler, D. F., & Myers, A. L.** (2018). Changing epidemiology of Haemophilus influenzae in children. *Infectious Disease Clinics*, *32*(1), 119-128

36. **Brouwer, M. C., McIntyre, P., Prasad, K., & van de Beek, D.** (2015). Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *The Cochrane database of systematic reviews*, *2015*(9), CD004405.

37. **Parikh, S. R., Campbell, H., Bettinger, J. A., Harrison, L. H., Marshall, H. S., Martinon-Torres, F., Safadi, M. A., Shao, Z., Zhu, B., von Gottberg, A., Borrow, R., Ramsay, M. E., & Ladhani, S. N.** (2020). The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *The Journal of infection*, *81*(4), 483–498.

38. **Crum-Cianflone, N., & Sullivan, E.** (2016). Meningococcal Vaccinations. *Infectious diseases and therapy*, *5*(2), 89–112.

39. **Fidrocki, D., & Lutwick, L.** (2017). Fulminant meningococcemia. *IDCases*, *8*, 17–18.

40. **Tunkel, A. R., Hartman, B. J., Kaplan, S. L., Kaufman, B. A., Roos, K. L., Scheld, W. M., & Whitley, R. J.** (2004). Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *39*(9), 1267–1284.

41. **Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).** (2013). *Pediatrics*, *132*(5), e1463.

42. **Castellazzi, M. L., Marchisio, P., & Bosis, S.** (2018). Listeria monocytogenes meningitis in immunocompetent and healthy children: a case report and a review of the literature. *Italian journal of pediatrics*, *44*(1), 152.

43. **Nanduri, S. A., Petit, S., Smelser, C., Apostol, M., Alden, N. B., Harrison, L. H., Lynfield, R., Vagnone, P. S., Burzlaff, K., Spina, N. L., Dufort, E. M., Schaffner, W., Thomas, A. R., Farley, M. M., Jain, J. H., Pondo, T., McGee, L., Beall, B. W., & Schrag, S. J.** (2019). Epidemiology of Invasive Early-Onset and Late-Onset Group B Streptococcal Disease in the United States, 2006 to 2015: Multistate Laboratory and Population-Based Surveillance. *JAMA pediatrics*, *173*(3), 224–233.

44. **Andersen, J., Christensen, R., & Hertel, J.** (2004). Clinical features and epidemiology of septicaemia and meningitis in neonates due to Streptococcus agalactiae in Copenhagen County, Denmark: a 10 year survey from 1992 to 2001. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, *93*(10), 1334–1339.

45. **Puopolo, K. M., Draper, D., Wi, S., Newman, T. B., Zupancic, J., Lieberman, E., Smith, M., & Escobar, G. J.** (2011). Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*, *128*(5), e1155–e1163.

46. **Murdoch, D. R., & Reller, L. B.** (2001). Antimicrobial susceptibilities of group B streptococci isolated from patients with invasive disease: 10-year perspective. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *45*(12), 3623–3624.

47. **Rotbart H. A.** (2000). Viral meningitis. *Seminars in neurology*, *20*(3), 277–292.

48. **Chadwick D. R.** (2006). Viral meningitis. *British medical bulletin*, *75-76*, 1–14.

49. **Wilfert, C. M., Lehrman, S. N., & Katz, S. L.** (1983). Enteroviruses and meningitis. *Pediatric infectious disease*, *2*(4), 333–341.

50. **Sawyer, M. H., & Rotbart, H. A.** (2004). Viral meningitis and aseptic meningitis syndrome. *Infections of the central nervous system. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*, 75-93.

51. **Cruz, A. T., Freedman, S. B., Kulik, D. M., Okada, P. J., Fleming, A. H., Mistry, R. D.,** et al. (2018). Herpes simplex virus infection in infants undergoing meningitis evaluation. *Pediatrics*, *141*(2).

52. **Cecilia Di Pentima, M. D.** (2023) Viral meningitis in children: Epidemiology, pathogenesis, and etiology. UpToDate [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/viral-meningitis-in-children-epidemiology-pathogenesis-and-etiology

53. **Rıtter B. S.** (1958). Mumps meningoencephalitis in children. *The Journal of pediatrics*, *52*(4), 424–433.

54. **Nakao, T., & Miura, R.** (1970). Mumps meningoencephalitis in children. *Acta paediatrica Japonica : Overseas edition*, *12*(1), 9–14.

55. **Hviid, A., Rubin, S., & Mühlemann, K**. (2008). Mumps. *Lancet (London, England)*, *371*(9616), 932–944.

56. **McDonald, E., Martin, S. W., Landry, K., Gould, C. V., Lehman, J., Fischer, M., & Lindsey, N. P.** (2019). West Nile Virus and Other Domestic Nationally Notifiable Arboviral Diseases - United States, 2018. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, *68*(31), 673–678.

57. **Sawanyawisuth, K., & Chotmongkol, V.** (2013). Eosinophilic meningitis. *Handbook of clinical neurology*, *114*, 207–215.

58**.** **Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B.** (2007). Nelson textbook of pediatrics. Editors: Zaidi A, Goldman D. 17th Ed. Philadelphia Saunders p:1053-519.

59. **Velayati A. A.** (2016). Tuberculosis in children. *International journal of mycobacteriology*, *5 Suppl 1*, S1–S2.

60. **Daniel, B. D., Grace, G. A., & Natrajan, M.** (2019). Tuberculous meningitis in children: Clinical management & outcome. *The Indian journal of medical research*, *150*(2), 117–130.

61. **Quagliarello, V., & Scheld, W. M.** (1992). Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress. *The New England journal of medicine*, *327*(12), 864–872.

62. **Tunkel, A. R., & Scheld, W. M.** (1993). Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clinical microbiology reviews*, *6*(2), 118–136.

63. **Cassady K, Gnann J, Whitley R**. (2003) Merkezi sinir sisteminin viral enfeksiyonları. *Therapy of Infectious Diseases*. Philadelphia, p:237.

64. **Kım K.** (2019). Yenidoğan döneminin ötesinde bakteriyel menenjit. Editors: Cherry J, Harrison G, Kaplan S. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* Philadelphia, Elsevier p:309.

65. **Johansson Kostenniemi, U., Norman, D., Borgström, M., & Silfverdal, S. A.** (2015). The clinical presentation of acute bacterial meningitis varies with age, sex and duration of illness. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, *104*(11), 1117–1124.

66. **Curtis, S., Stobart, K., Vandermeer, B., Simel, D. L., & Klassen, T.** (2010). Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. *Pediatrics*, *126*(5), 952–960.

67. **Geiseler, P. J., & Nelson, K. E.** (1982). Bacterial meningitis without clinical signs of meningeal irritation. *Southern medical journal*, *75*(4), 448–450.

68. **Kaplan S. L.** (1999). Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infectious disease clinics of North America*, *13*(3), 579–vii.

69. **Singhi, P., Griffin, D. E., & Newton, C. R.** (Eds.). (2014). *Central nervous system infections in childhood*. London: Mac Keith Press.

70. **Pomeroy, S. L., Holmes, S. J., Dodge, P. R., & Feigin, R. D.** (1990). Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *The New England journal of medicine*, *323*(24), 1651–1657.

71. **Kiral, E., & Yetimakman, A. F.** (2021). Clinical and Laboratory Findings of 12 Children with Invasive Meningococcal Disease in Pediatric Intensive Care Unit. *Critical care research and practice*, *2021*, 9713918.

72. **Sanders, C. V., & Nesbitt, L. T.** (Eds.). (1995). *The skin and infection: a color atlas and text*. Williams & Wilkins.

73. **Masri, A., Dwaikat, A., Haroun, N., Haikal, L., Kharabsheh, M., Daher, A., Bakri, F., & Al Qudah, A**. (2022). Aseptic Meningitis and Its Viral Etiologies, Clinical Characteristics and Management Practices in Children: A Retrospective Hospital-Based Study From Jordan. *Cureus*, *14*(4), e24383.

74. **Hasbun R.** (2000). The Acute Aseptic Meningitis Syndrome. *Current infectious disease reports*, *2*(4), 345–351.

75. **Kaewpoowat, Q., Salazar, L., Aguilera, E., Wootton, S. H., & Hasbun, R.** (2016). Herpes simplex and varicella zoster CNS infections: clinical presentations, treatments and outcomes. *Infection*, *44*(3), 337–345.

76. **Kimberlin D.** (2004). Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes : the journal of the IHMF*, *11 Suppl 2*, 65A–76A.

77. **Sanefuji, M., Ohga, S., Kira, R., Nomura, A., Torisu, H., Takada, H., Kusuhara, K., & Hara, T.** (2008). Epstein-Barr virus-associated meningoencephalomyelitis: intrathecal reactivation of the virus in an immunocompetent child. *Journal of child neurology*, *23*(9), 1072–1077.

78. **Chauhan, L., Matthews, E., Piquet, A. L., Henao-Martinez, A., Franco-Paredes, C., Tyler, K. L., Beckham, D., & Pastula, D. M.** (2022). Nervous System Manifestations of Arboviral Infections. *Current tropical medicine reports*, *9*(4), 107–118.

79. **Kanra, G., Isik, P., Kara, A., Cengiz, A. B., Seçmeer, G., & Ceyhan, M.** (2004). Complementary findings in clinical and epidemiologic features of mumps and mumps meningoencephalitis in children without mumps vaccination. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, *46*(6), 663–668.

80. **Nakamura, T., Cohen, A. L., Schwartz, S., Mwenda, J. M., Weldegebriel, G., Biey, J. N. M., Katsande, R., Ghoniem, A., Fahmy, K., Rahman, H. A., Videbaek, D., Daniels, D., Singh, S., Wasley, A., Rey-Benito, G., de Oliveira, L., Ortiz, C., Tondo, E., Liyanage, J. B. L., Sharifuzzaman, M., … Serhan, F.** (2021). The Global Landscape of Pediatric Bacterial Meningitis Data Reported to the World Health Organization-Coordinated Invasive Bacterial Vaccine-Preventable Disease Surveillance Network, 2014-2019. *The Journal of infectious diseases*, *224*(12 Suppl 2), S161–S173.

81. **Revest, M., & Michelet, C.** (2009). Predisposing factors of community acquired bacterial meningitis (excluding neonates). *Medecine et Maladies Infectieuses*, *39*(7-8), 562-571.

82. **Prober G.** (2007). Central nervous system infections. Editors: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson textbook of pediatrics. 18th Ed. Philadelphia, Saunders p:2512-24.

83. **Coant, P. N., Kornberg, A. E., Duffy, L. C., Dryja, D. M., & Hassan, S. M.** (1992). Blood culture results as determinants in the organism identification of bacterial meningitis. *Pediatric emergency care*, *8*(4), 200–205.

84. **Doby, E. H., Stockmann, C., Korgenski, E. K., Blaschke, A. J., & Byington, C. L.** (2013). Cerebrospinal fluid pleocytosis in febrile infants 1-90 days

with urinary tract infection. *The Pediatric infectious disease journal*, *32*(9), 1024–1026.

85. **Fastle, R. K., & Bothner, J.** (2022). Lumbar puncture: Indications, contraindications, technique, and complications in children. *UpToDate [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/lumbar-puncture-indications-contraindications-technique-and-complications-in-children*

86. **Haslam R.** (2007). Neurologic evaluation. Editors: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson textbook of pediatrics, 18th ed. Philadelphia, Saunders p: 2433-43.

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

88. **Tunkel, A. R., & Scheld, W. M.** (1995). Acute bacterial meningitis. *Lancet (London, England)*, *346*(8991-8992), 1675–1680.

89. **Kestenbaum, L. A., Ebberson, J., Zorc, J. J., Hodinka, R. L., & Shah, S. S.** (2010). Defining cerebrospinal fluid white blood cell count reference values in neonates and young infants. *Pediatrics*, *125*(2), 257–264.

90. **Byington, C. L., Kendrick, J., & Sheng, X.** (2011). Normative cerebrospinal fluid profiles in febrile infants. *The Journal of pediatrics*, *158*(1), 130–134.

91. **Nigrovic, L. E., Kimia, A. A., Shah, S. S., & Neuman, M. I.** (2012). Relationship between cerebrospinal fluid glucose and serum glucose. *The New England journal of medicine*, *366*(6), 576–578.

92. **Nigrovic, L. E., Shah, S. S., & Neuman, M. I.** (2011). Correction of cerebrospinal fluid protein for the presence of red blood cells in children with a traumatic lumbar puncture. *The Journal of pediatrics*, *159*(1), 158–159.

93. **Kanra G, Ceyhan M, Kara A**. (2003) Menenjit etyopatogenez, klinik bulgular ve tanı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi,* 46, 57-138.

94. **Nigrovic, L. E., Malley, R., Macias, C. G., Kanegaye, J. T., Moro-Sutherland, D. M., Schremmer, R. D., Schwab, S. H., Agrawal, D., Mansour, K. M., Bennett, J. E., Katsogridakis, Y. L., Mohseni, M. M., Bulloch, B., Steele, D. W., Kaplan, R. L., Herman, M. I., Bandyopadhyay, S., Dayan, P., Truong, U. T.,**

Wang, V. J., … American Academy of Pediatrics, Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee (2008). Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics*, *122*(4), 726–730.

95. **Crosswell, J. M., Nicholson, W. R., & Lennon, D. R.** (2006). Rapid sterilisation of cerebrospinal fluid in meningococcal meningitis: Implications for treatment duration. *Journal of paediatrics and child health*, *42*(4), 170–173.

96. **Neuman, M. I., Tolford, S., & Harper, M. B.** (2008). Test characteristics and interpretation of cerebrospinal fluid gram stain in children. *The Pediatric infectious disease journal*, *27*(4), 309–313.

97. **Arditi, M., Mason, E. O., Jr, Bradley, J. S., Tan, T. Q., Barson, W. J., Schutze, G. E., Wald, E. R., Givner, L. B., Kim, K. S., Yogev, R., & Kaplan, S. L.** (1998). Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics*, *102*(5), 1087–1097.

98. **Saravolatz, L. D., Manzor, O., VanderVelde, N., Pawlak, J., & Belian, B.** (2003). Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *36*(1), 40–45.

99. **Liesman, R. M., Strasburg, A. P., Heitman, A. K., Theel, E. S., Patel, R., & Binnicker, M. J.** (2018). Evaluation of a Commercial Multiplex Molecular Panel for Diagnosis of Infectious Meningitis and Encephalitis. *Journal of clinical microbiology*, *56*(4), e01927-17.

100. **Negrini, B., Kelleher, K. J., & Wald, E. R.** (2000). Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics*, *105*(2), 316–319.

101. **Logan, S. A., & MacMahon, E.** (2008). Viral meningitis. *BMJ (Clinical research ed.)*, *336*(7634), 36–40.

102. **Wang, Y., Cao, M., Zhu, X., Ni, Q., & Liu, X.** (2022). The cerebrospinal fluid neutrophil to lymphocyte ratio is a sensitive biomarker for bacterial meningitis in children. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, *38*(6), 1165–1171.

103. **Nazir, M., Wani, W. A., Malik, M. A., Mir, M. R., Ashraf, Y., Kawoosa, K., & Ali, S. W.** (2018). Cerebrospinal fluid lactate: a differential biomarker for bacterial and viral meningitis in children. *Jornal de pediatria*, *94*(1), 88–92.

104. **Sakushima, K., Hayashino, Y., Kawaguchi, T., Jackson, J. L., & Fukuhara, S.** (2011). Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. *The Journal of infection*, *62*(4), 255–262.

105. **Singh, L., Javali, M., Mehta, A., Pradeep, R., Srinivasa, R., & Acharya, P. T.** (2022). Study of cerebrospinal fluid levels of lactate, lactate dehydrogenase and adenosine deaminase in the diagnosis and outcome of acute meningitis. *Neurological research*, *44*(5), 463–467.

106. **Salazar, L., & Hasbun, R.** (2017). Cranial Imaging Before Lumbar Puncture in Adults With Community-Acquired Meningitis: Clinical Utility and Adherence to the Infectious Diseases Society of America Guidelines. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *64*(12), 1657–1662.

107. **Upadhyayula S.** (2013). Question 2 * is there a role for MRI as an adjunct for diagnosing bacterial meningitis?. *Archives of disease in childhood*, *98*(5), 388–390.

108. **Levy, M., Wong, E., & Fried, D.** (1990). Diseases that mimic meningitis. Analysis of 650 lumbar punctures. *Clinical pediatrics*, *29*(5), 254–261.

109. **Nigrovic, L. E., Kuppermann, N., Macias, C. G., Cannavino, C. R., Moro-Sutherland, D. M., Schremmer, R. D., ... & Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics.** (2007). Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *Jama*, *297*(1), 52-60.

110. **American Academy of Pediatrics.** (2015). Pneumococcal infections. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village.

111. **Hameed, N., & Tunkel, A. R.** (2010). Treatment of Drug-resistant Pneumococcal Meningitis. *Current infectious disease reports*, *12*(4), 274–281.

112. **American Academy of Pediatrics.** (2015) Meningococcal infections. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village.

113. **Vallejo, J. G., Kaplan, S. L., & Mason, E. O., Jr** (1991). Treatment of meningitis and other infections due to ampicillin-resistant Haemophilus influenzae type b in children. *Reviews of infectious diseases*, *13*(2), 197–200.

114. **Aguilar, J., Urday-Cornejo, V., Donabedian, S., Perri, M., Tibbetts, R., & Zervos, M.** (2010). Staphylococcus aureus meningitis: case series and literature review. *Medicine*, *89*(2), 117–125.

115. **Kaplan, S. L., & Patrick, C. C.** (1990). Cefotaxime and aminoglycoside treatment of meningitis caused by gram-negative enteric organisms. *The Pediatric infectious disease journal*, *9*(11), 810–814.

116. **Prasad, K., Singh, M. B., & Ryan, H.** (2016). Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *The Cochrane database of systematic reviews*, *4*(4), CD002244.

117. **Lyons J. L.** (2018). Viral Meningitis and Encephalitis. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, *24*(5, Neuroinfectious Disease), 1284–1297.

118. **Chandran, A., Herbert, H., Misurski, D., & Santosham, M.** (2011). Long-term sequelae of childhood bacterial meningitis: an underappreciated problem. *The Pediatric infectious disease journal*, *30*(1), 3–6.

119. **Goitein, K. J., & Tamir, I.** (1983). Cerebral perfusion pressure in central nervous system infections of infancy and childhood. *The Journal of pediatrics*, *103*(1), 40–43.

120. **Jim, K. K., Brouwer, M. C., van der Ende, A., & van de Beek, D.** (2012). Subdural empyema in bacterial meningitis. *Neurology*, *79*(21), 2133–2139.

121. **Arend, S. M., Lavrijsen, A. P., Kuijken, I., van der Plas, R. N., & Kuijper, E. J.** (2006). Prospective controlled study of the diagnostic value of skin biopsy in patients with presumed meningococcal disease. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, *25*(10), 643–649.

122. **Pomeroy, S. L., Holmes, S. J., Dodge, P. R., & Feigin, R. D.** (1990). Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *The New England journal of medicine*, *323*(24), 1651–1657.

123. **Baraff, L. J., Lee, S. I., & Schriger, D. L.** (1993). Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *The Pediatric infectious disease journal*, *12*(5), 389–394.

124. **Kornelisse, R. F., Westerbeek, C. M., Spoor, A. B., van der Heijde, B., Spanjaard, L., Neijens, H. J., & de Groot, R**. (1995). Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *21*(6), 1390–1397.

125. **Roine, I., Peltola, H., Fernández, J., Zavala, I., González Mata, A., González Ayala, S., Arbo, A., Bologna, R., Miño, G., Goyo, J., López, E., Dourado de Andrade, S., & Sarna, S.** (2008). Influence of admission findings on death and neurological outcome from childhood bacterial meningitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *46*(8), 1248–1252.

126. **Dodge, P. R., Davis, H., Feigin, R. D., Holmes, S. J., Kaplan, S. L., Jubelirer, D. P., Stechenberg, B. W., & Hirsh, S. K.** (1984). Prospective evaluation of hearing impairment as a sequela of acute bacterial meningitis. *The New England journal of medicine*, *311*(14), 869–874.

127. **Lebel, M. H., & McCracken, G. H., Jr** (1989). Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children. *Pediatrics*, *83*(2), 161–167.

128. **Pelkonen, T., Roine, I., Monteiro, L., Correia, M., Pitkäranta, A., Bernardino, L., & Peltola, H.** (2009). Risk factors for death and severe neurological sequelae in childhood bacterial meningitis in sub-Saharan Africa. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *48*(8), 1107–1110.

129. **Mondiale de la Santé, O., & World Health Organization.** (2019). Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper–February 2019─ Vaccins antipneumococciques conjugués chez les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans: note de synthèse de l'OMS–février

2019. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire*, *94*(08), 85-103.

130. **Nuorti, J. P., Whitney, C. G., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC)** (2010). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, *59*(RR-11), 1–18.

131. **Bilukha, O. O., Rosenstein, N., & National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)** (2005). Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, *54*(RR-7), 1–21.

132. **Ladhani, S. N., Andrews, N., Parikh, S. R., Campbell, H., White, J., Edelstein, M., Bai, X., Lucidarme, J., Borrow, R., & Ramsay, M. E.** (2020). Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *The New England journal of medicine*, *382*(4), 309–317.

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

134. **Gardner P.** (2006). Clinical practice. Prevention of meningococcal disease. *The New England journal of medicine*, *355*(14), 1466–1473.

135. **Peng, X., Zhu, Q., Liu, J., Zeng, M., Qiu, Y., Zhu, C., Cheng, Y., Zhou, Y., Xu, Y., Chen, M., Wen, Z., Chen, Y., Li, R., Tong, J., Shan, Q., Lin, D., Wu, S., Zhuo, Z., Wang, C., Zhao, S., … Collaborative Working Group of the Pediatric Subgroup of the China Society of Infectious Diseases** (2021). Prevalence and antimicrobial resistance patterns of bacteria isolated from cerebrospinal fluid among children with bacterial meningitis in China from 2016 to 2018: a multicenter retrospective study. *Antimicrobial resistance and infection control*, *10*(1), 24.

136. **Ciofi degli Atti, M., Esposito, S., Parola, L., Ravà, L., Gargantini, G., Longhi, R., & GSAQ working group** (2014). In-hospital management of children with bacterial meningitis in Italy. *Italian journal of pediatrics*, *40*, 87.

137. **Ceyhan, M., Ozsurekci, Y., Tanır Basaranoglu, S., Gurler, N., Sali, E., Keser Emiroglu, M., Oz, F. N., Belet, N., Duman, M., Ulusoy, E., Kurugol, Z., Tezer, H., Ozkaya Parlakay, A., Dinleyici, E. C., Celik, U., Celebi, S., Oner, A. F., Solmaz, M. A., Karbuz, A., Hatipoglu, N., … Cengiz, A. B.** (2020). 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*, *5*(2), e00060-20.

138. **Abuhandan, M., Çalik, M., Oymak, Y., Almaz, V., Cemil, K. A. Y. A., Erdal, E. R. E. N., & İşcan, A.** (2013). Çocuklarda menenjit: 92 olgunun değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, *40*(1), 15-20.

139. **Özdemir, H., Tapisiz, A., Çiftçi, E., Ince, E., & Dogru, Ü**. (2010). Çocuklarda Akut Bakteriyel Menenjit/Acute Bacterial Meningitis in Children. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*, *4*(1), 9.

140. **Ceyhan, M., Yildirim, I., Balmer, P., Borrow, R., Dikici, B., Turgut, M., Kurt, N., Aydogan, A., Ecevit, C., Anlar, Y., Gulumser, O., Tanir, G., Salman, N., Gurler, N., Hatipoglu, N., Hacimustafaoglu, M., Celebi, S., Coskun, Y., Alhan, E., Celik, U., … Gray, S.** (2008). A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerging infectious diseases*, *14*(7), 1089–1096.

141. **Wang, C. Y., Xu, H. M., Tian, J., Hong, S. Q., Liu, G., Wang, S. X., Gao, F., Liu, J., Liu, F. R., Yu, H., Wu, X., Chen, B. Q., Shen, F. F., Zheng, G., Yu, J., Shu, M., Liu, L., Du, L. J., Li, P., Xu, Z. W., … Shu, S.** (2022). *Zhonghua er ke za zhi = Chinese journal of pediatrics*, *60*(10), 1045–1053.

142. **Vashishtha, V. M., Garg, A., & John, T. J.** (2011). Etiology of acute bacterial meningitis in hospitalized children in western Uttar Pradesh. *Indian pediatrics*, *48*(12), 985–986.

143. **Pires, F. R., Franco, A. C. B. F., Gilio, A. E., & Troster, E. J.** (2017). Comparison of enterovirus detection in cerebrospinal fluid with Bacterial Meningitis Score in children. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, *15*(2), 167–172.

144. **Zhang, Y., Song, L. Z., Liu, G. F., Li, M. S., Lin, X. J., & Xu, A. Q.** (2019). *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]*, *53*(2), 169–173.

145. **Mazumder, S., Faruque, M. A., Masud, A. A., Sultana, A., Sultana, N., Kabir, M., Islam, S., Choudhury, S. A., Rahman, H., Mannan, K. A., & Saha, B. K.** (2022). Clinical Profile and Immediate Outcome of Pyogenic Meningitis in Children. *Mymensingh medical journal : MMJ*, *31*(4), 1020–1026.

146. **Obiero, C. W., Mturi, N., Mwarumba, S., Ngari, M., Newton, C. R., van Hensbroek, M. B., & Berkley, J. A.** (2021). Clinical features of bacterial meningitis among hospitalised children in Kenya. *BMC medicine*, *19*(1), 122.

147. **van de Beek, D., de Gans, J., Spanjaard, L., Weisfelt, M., Reitsma, J. B., & Vermeulen, M.** (2004). Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *The New England journal of medicine*, *351*(18), 1849–1859.

148. **Fitzwater, S. P., Ramachandran, P., Nedunchelian, K., Kahn, G., Santosham, M., & Chandran, A**. (2013). Bacterial meningitis in children <2 years of age in a tertiary care hospital in South India: an assessment of clinical and laboratory features. *The Journal of pediatrics*, *163*(1 Suppl), S32–S37.

149. **Guo, L. Y., Zhang, Z. X., Wang, X., Zhang, P. P., Shi, W., Yao, K. H., Liu, L. L., Liu, G., & Yang, Y. H.** (2016). Clinical and pathogenic analysis of 507 children with bacterial meningitis in Beijing, 2010-2014. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, *50*, 38–43.

150**. Wang, W., Han, H., Du, L., Li, Z., & Wu, Y.** (2022). Clinical Features and Outcomes of Streptococcus pneumoniae Meningitis in Children: A Retrospective Analysis of 26 Cases in China. *Neuropediatrics*, *53*(1), 32–38.

151. **Tamune, H., Takeya, H., Suzuki, W., Tagashira, Y., Kuki, T., Honda, H., & Nakamura, M.** (2014). Cerebrospinal fluid/blood glucose ratio as an indicator for bacterial meningitis. *The American journal of emergency medicine*, *32*(3), 263–266.

152. **Nguyen-Huu, C. D., Bui-Binh-Bao, S., Tran, K. H., Mai, V. T., Nguyen-Thi, D. C., Tran-Thi, H. C., Nguyen-Duy-Nam, A., To, P., & Ton-Nu, V.**

A. (2022). Main Clinical and Laboratory Features of Children with Bacterial Meningitis: Experience from a Tertiary Paediatric Centre in Central Vietnam. *Pediatric health, medicine and therapeutics*, *13*, 289–295.

153. **Ulusoy, E., Özçelik, A. M., Öztürk, A., Çitlenbik, H., Yımaz, D., & Duman, M**. (2020). Bakteriyel Menenjitin Erken Tanısında Klinik ve Laboratuvarın Yeri. *Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi*, *7*(3), 117-121.

154. **Chaudhary, S., Bhatta, N. K., Lamsal, M., Chaudhari, R. K., & Khanal, B.** (2018). Serum procalcitonin in bacterial & non-bacterial meningitis in children. *BMC pediatrics*, *18*(1), 342.

155. **Dubos, F., Korczowski, B., Aygun, D. A., Martinot, A., Prat, C., Galetto-Lacour, A., Casado-Flores, J., Taskin, E., Leclerc, F., Rodrigo, C., Gervaix, A., Leroy, S., Gendrel, D., Bréart, G., & Chalumeau, M.** (2008). Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, *162*(12), 1157–1163.

156. **Lummel, N., Koch, M., Klein, M., Pfister, H. W., Brückmann, H., & Linn, J.** (2016). Spectrum and Prevalence of Pathological Intracranial Magnetic Resonance Imaging Findings in Acute Bacterial Meningitis. *Clinical neuroradiology*, *26*(2), 159–167.

157. **Ansari, I., & Pokhrel, Y.** (2011). Culture proven bacterial meningitis in children: agents, clinical profile and outcome. *Kathmandu University medical journal (KUMJ)*, *9*(33), 36–40.

158. **Mount, H. R., & Boyle, S. D.** (2017). Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention. *American family physician*, *96*(5), 314–322.