



Meningit ve Ensefalitli Çocuklarda Etiyoloji, Klinik Özellikler ve Tedavi Yöntemleri: Türkiye'den Retrospektif Tek Merkezli Bir Çalışma

The Etiology, Clinical Characteristics and Treatment Modalities in Children with Meningitis and Encephalitis: A Retrospective Single Center Study in Türkiye

Erdi Çağrı Dağdelen¹(iD), Merve Kılıç Çil²(iD), Tamer Çelik³(iD), Can Celiloğlu¹(iD), İlnur Arslan⁴(iD), Orkun Tolunay¹(iD), Ümit Çelik²(iD)

¹ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Adana, Türkiye

² Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Adana, Türkiye

³ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Adana, Türkiye

⁴ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, Adana, Türkiye

Makale atfı: Dağdelen EÇ, Kılıç Çil M, Çelik T, Celiloğlu C, Arslan İ, Tolunay O ve ark. Meningit ve ensefalitli çocuklarda etiyoloji, klinik özellikler ve tedavi yöntemleri: Türkiye'den retrospektif tek merkezli bir çalışma. J Pediatr Inf 2023;17(4):228-234.

Öz

Giriş: Santral sinir sistemi enfeksiyonları, çocukluk çağında erken ve etkin bir şekilde tedavi edilmediği takdirde morbidite ve mortalitesi yüksek hastalıklardır. Çalışmamızda, menenjit ve ensefaliti olan pediatrik hastalarda demografik ve klinik özelliklerin, komplikasyonların ve tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi ve kısa dönem prognozunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif kesitsel çalışma olarak tasarlanan bu çalışmaya; Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Ekim 2017-Mayıs 2021 tarihleri arasında yatan bir ay-18 yaş arası hastalar dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya 70 hasta dahil edildi. Tanılarına göre gruplandırıldığında 36 hastaya menenjit, yedi hastaya meningoensefalit ve 27 hastaya ensefalit tanısı konuldu. Toplam hastaların 27 (%38.5)'si kadın, 43 (%61.5)'ü erkekti. Menenjit hastalarının ortalama yaşı 90.9 ± 74.1 ay, meningoensefalit hastalarının 115.4 ± 58.1 ay ve ensefalit hastalarının 67.9 ± 54.3 aydı. Menenjit hastalarında baş ağrısı, boyun ağrısı ve kusma; meningoensefalit ve ensefalit hastalarında bilinç değişikliği; ensefalit hastalarında konvülsiyon diğer tanı gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Kan nötrofil sayısı ve CRP değerleri menenjit hastalarında ensefalit hastalarına göre anlamlı olarak yüksek, BOS glukoz düzeyi ve BOS/serum glukoz oranı anlamlı olarak düşük bulundu. BOS protein düzeyleri menenjit hastalarında ensefalit hastalarına göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). BOS lökosit sayısı ensefalit hastalarında menenjit ve meningoensefalit hastalarına göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). BOS kültürü ve multiplex PCR menenjit

Abstract

Objective: Central nervous system infections are diseases with high morbidity and mortality if not treated early and effectively in the childhood. In our study, it was aimed to evaluate the demographic and clinical characteristics, complications and treatment modalities and to determine short-term prognosis in pediatric patients with meningitis and encephalitis.

Material and Methods: In this retrospective cross-sectional study; patients aged between one month and 18 years, who were hospitalized in the Department of Pediatrics of Adana City Training and Research Hospital, between October 2017 and May 2021 were included.

Results: A total of 70 patients; 38.5% females, 61.5% males were included into the study. When grouped according to their diagnosis, 36 patients were diagnosed with meningitis, seven patients with meningoencephalitis and 27 patients with encephalitis. Mean age of the meningitis patients was 90.9 ± 74.1 months, that of meningoencephalitis patients was 115.4 ± 58.1 months, and that of encephalitis patients was 67.9 ± 54.3 months. Headache, neck pain and vomiting in meningitis patients; altered consciousness in patients with meningoencephalitis and encephalitis; convulsion in encephalitis patients were found to be significantly higher than in other diagnostic groups. CSF culture and multiplex PCR showed the causative agent in 44% ($n = 16$) of the patients. *S. pneumoniae* was detected in 43% ($n = 7$), *N. meningitidis* in 25% ($n = 4$), *M. tuberculosis* in 19% ($n = 3$) of the patients with bacterial meningitis. Enterovirus was detected in 13% ($n = 2$) of patients. Brain MRI abnormali-

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Erdi Çağrı Dağdelen

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Adana, Türkiye

E-mail: erdicagridagdelen@gmail.com

Geliş Tarihi: 12.01.2023

Kabul Tarihi: 02.06.2023

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 22.12.2023

©Telif Hakkı 2023 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

hastalarının %44 (n= 16)'ünde etkeni gösterdi. Bunların %43 (n= 7)'ünde *S. pneumoniae*, %25' (n= 4)'ünde *N. meningitidis*, %19 (n= 3)'ünde *M. tuberculosis* ve %13 (n= 2)'ünde enterovirüs saptandı. Ensefalit hastalarının %52 (n= 14)'ünde beyin MRG anormallikleri saptandı. Ensefalit hastalarının %63 (n= 17)'ünde EEG anormalliği saptandı. Ensefalit hastalarının %81 (n= 22)'inde antiepileptik kullanımı da mevcuttu. Menenjit hastalarının %17 (n= 6)'sinde tedavi süresince akut fazda komplikasyon gelişmiştir. Ensefalit hastalarının %52 (n= 14)'si, meningoensefalit hastalarının %43 (n= 3)'ü, menenjit hastalarının %11 (n= 4)'i sekel ile taburcu edildi. Tüberküloz menenjiti/meningoensefaliti olan iki hasta mortalite ile sonuçlandı. Meningoensefalit ve ensefalit hastalarında sekel riski menenjit hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p< 0.05).

Sonuç: Santral sinir sistemi enfeksiyonları ateş, bulantı ve kusma gibi belirtilerle karşımıza çıkan bir hastalık grubudur. Bu bulguların yanı sıra nörolojik bulgularla seyrederek ve yoğun bakım takibi gerektirebilir. Erken tanı ve tedavi ile özellikle sekel riski yüksek olan ensefalitli hastalarda yüz güldürücü sonuçlar alınabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Menenjit, ensefalit, çocuk

Giriş

Merkezi sistem enfeksiyonları anatomik bölgelerin tutulumuna göre ensefalit, menenjit, rhombencephalitis, myelitis ve radikülit olarak adlandırılır. Ensefalit, beyin parankiminin enflamasyonudur ve bilinç bozukluğu, davranış ve kişilik değişiklikleri, konuşma ve hareket bozuklukları, konvülsiyonlar ve beyin omurilik sıvısı pleositozu gibi nörolojik işlev bozuklukları ve/veya görüntüleme veya elektroensefalografide ensefaliti düşündürülen bulgular ile karakterizedir (1,2). En sık izole edilen etkenler enterovirüsler (echovirus, coxsackievirus A, B), parekovirüsler, herpes simpleks virüs (HSV) tip 1 ve 2, diğer herpes virüsleri [Epstein-Barr virüsü (EBV), varisella-zoster virüsü (VZV), sitomegalovirüs (CMV), human herpes virüs 6 (HHV 6)], influenza ve arbovirüslerdir (2). Nonpolioenterovirüsler ve parekovirüsler çocuklarda en sık görülen ensefalit etkenleridir ve tüm vakaların %10-20'sini oluştururlar (3,4).

Menenjit, genellikle solunum yolu mukozasından kan dolaşımına ve oradan da meninkslere geçen enfeksiyon etkenleri ve bunların yapı taşlarına karşı pia, araknoid ve subaraknoid boşluklarda oluşan iltihaplanmadır. Enfeksiyon hastalıkları arasında en sık ölüm nedenlerinden biridir (5). Birçok bakteriyel etken çocuklarda menenjite neden olma potansiyeline sahip olmakla birlikte, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* tip b (Hib) üç ayın üzerinde görülen bakteriyel menenjitin en sık nedenleridir. Grup B streptokoklar, *E. coli* ve *L. monocytogenes* ise üç ayın altındaki yaş grubunda bakteriyel menenjit etiolojisinde en sık görülen patojenlerdir. Konjuge aşılardan rutin aşılanma programına dahil edildiği ülkelerde bakteriyel menenjit epidemiyolojisinde değişiklikler gözlenmiştir (6).

Ensefalit, nörolojik fonksiyon bozukluğuna neden olan çeşitli bulgularla ortaya çıkabilir. Klinik bulgular etkene, etkilenen beyin bölgesine, hastanın yaş grubuna ve bağışıklık durumuna göre değişir (2). Bakteriyel menenjitin klasik bulguları olan ateş, ense sertliği ve bilinç değişiklikleri her hastada

ties were detected in 52% (n= 14) of encephalitis patients. EEG abnormality was detected in 63% (n= 17) of encephalitis patients. Antiepileptic use was also present in 81% (n= 22) of encephalitis patients. Complications developed in the acute phase during the course of treatment in 17% (n= 6) of meningitis patients. Fifty-two percent (n= 14) of encephalitis patients, 43% (n= 3) of meningoencephalitis patients, and 11% (n= 4) of meningitis patients were discharged with sequelae. Two patients with tuberculous meningitis/meningoencephalitis died. The risk of sequelae was found to be significantly higher in meningoencephalitis and encephalitis patients compared to meningitis patients (p< 0.05).

Conclusion: Central nervous system infections are a disease group presenting with fever, nausea and vomiting. In addition to these findings, the disease may progress with neurological findings and may require intensive care follow-up. With an early diagnosis and treatment, satisfactory results can be obtained, especially in patients with encephalitis with a high risk of sequelae.

Keywords: Meningitis, encephalitis, children

görülmemeyebilir. Viral enfeksiyonlarda ve meningokoksehide erken dönemde makülopapüler döküntü görülebilir (7,8).

Bu çalışmada menenjit ve ensefalit tanısı alan çocuk hastaların demografik, klinik özelliklerinin, komplikasyonlarının, tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi ve kısa dönem prognozlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Türkiye'de sınırlı sayıda çalışma olması, bölgemizde yeterli veri bulunmaması ve etiyo-lojik ajanların zaman içinde değişebilmesi nedeniyle sunulma-ya değer görülmüştür.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma için Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onay alınmıştır (Tarih: 20.05.2021, Toplantı no: 81, Karar no: 1418). Bu çalışmada, Ekim 2017-Mayıs 2021 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniklerinde yatarak tedavi gören menenjit, meningoensefalit ve ensefalit tanılı 70 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri, tanıları, klinik bulguları, tedavi öncesi laboratuvar değerleri, görüntüleme yöntemleri ve tedavi modalitelerine ilişkin bilgiler hasta dosyalarından ve hastane elektronik veri sisteminden retrospektif olarak taranmış ve verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS Statistics version 20.0 paket programı kullanılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

Ventriküloperitoneal şantlı hastalar, 0-28 günlük yenidoğan hastalar, değişik derecelerde yeni gelişen nörolojik sistem sorunları ile başvuran ancak takiplerinde demiyelinizan hastalık veya akut enflamatuvar polinöropati tanısı alan hastalar, enfeksiyöz olmadığı düşünülen ensefalitli hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tanı kriterleri klinik bulgular, laboratuvar bulguları ve PCR sonuçlarına göre belirlendi. BOS kültüründe etken üremesi görülen hastalar menenjit olarak kabul edildi. Klinik olarak uyumlu hastalarda BOS kültüründe üreme olmaması, BOS multipl PCR ile etkenin saptanması ve/veya BOS biyokimyası,

hücre sayımı ve Gram boyamasının menenjit ile uyumlu olması durumunda hastalar menenjit olarak kabul edilmiştir. Kötü tedavi edilmiş menenjiti olan hastalar ve tekrarlayan menenjit öyküsü olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik olarak şüphelenilen ve MR&EEG bulguları ensefalit ile uyumlu olan hastalarda HSV PCR çalışılmıştır. Ensefalit hastaları belirlenirken Uluslararası Ensefalit Konsorsiyumu tarafından 2014 yılında belirlenen ensefalit tanı kriterleri referans alınmıştır (9). Menenjit ile uyumlu klinik ve BOS incelemesi olan ve ensefalit kriterlerini karşılayan hastalar meningoensefalit olarak kabul edildi.

BT'de tüberküloz menenjitin klasik triadı için meningeal güçlenme, obstrüktif hidrosefali ve serebral enfarktüsün ço-

ğunlukla bazal ganglionlarda görüldüğü durumlarda öncelikle tüberküloz menenjit düşünülür. Kontrastlı beyin BT'de erken evrede tüberküloz, düşük yoğunluklu veya izodens lezyonlar, geç evrede ise ödem ve hafif kapsüllenme, belirgin kapsüllü, izodens veya hiperdens lezyonlar görülüyorsa radyolojik olarak tüberküloz meningoensefalit düşünülür.

Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen 70 hastanın demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların yatışlarında yapılan laboratuvar incelemeleri ve mikrobiyolojik tetkikler Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Yatış tanısı			p
	Menenjit	Meningoensefalit	Ensefalit	
Yaş (ay), ort ± SS	90.9 ± 74.1	115.4 ± 58.1	67.9 ± 54.3	0.173
Yaş grupları, n (%)				0.436
1-23 ay	11 (31%)	0 (0%)	8 (30%)	
24-59 ay	4 (11%)	2 (29%)	3 (11%)	
60 ay ve üstü	21 (58%)	5 (71%)	16 (59%)	
Cinsiyet, n (%)				0.304
Kız	17 (47%)	2 (29%)	8 (30%)	
Erkek	19 (53%)	5 (71%)	19 (70%)	
Ateş, n (%)	35 (97%)	7 (100%)	27 (100%)	0.999
Baş ağrısı, n (%)	23 (64%)	3 (43%)	4 (15%)	<0.001
Boyun ağrısı, n (%)	22 (61%)	2 (29%)	2 (7%)	<0.001
Kusma	23 (64%)	3 (43%)	9 (33%)	0.043
Bilinçte değişiklik, n (%)	16 (44%)	7 (100%)	25 (93%)	<0.001
Yorgunluk, n (%)	35 (97%)	6 (86%)	23 (85%)	0.169
Yetersiz beslenme, n (%)	34 (94%)	5 (71%)	15 (56%)	0.001
Huzursuzluk, n (%)	14 (39%)	4 (57%)	13 (48%)	0.609
Konvülsiyon, n (%)	9 (25%)	3 (43%)	19 (70%)	0.001
Döküntü, n (%)	4 (11%)	1 (14%)	0 (0%)	0.157
İshal, n (%)	4 (11%)	0 (0%)	2 (7%)	0.841
Çift görme, n (%)	3 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0.458
Kilo kaybı, n (%)	5 (14%)	1 (14%)	0 (0%)	0.082
Hastalık öncesi enfeksiyon öyküsü, n (%)	6 (17%)	1 (14%)	14 (52%)	0.008
Yatış öncesi antibiyotik kullanımı, n (%)	8 (22%)	2 (29%)	7 (26%)	0.908
Komorbid hastalık, n (%)	7 (19%)	1 (14%)	3 (11%)	0.791
Risk faktörleri*, n (%)	20 (56%)	1 (14%)	4 (15%)	0.002
Yoğun bakımda yatış, n (%)	16 (44%)	4 (57%)	24 (89%)	0.001
Entübe (MV), n (%)	1 (3%)	3 (43%)	5 (19%)	0.010
Mekanik ventilasyon günü, ort ± SS	32 ± UD	23.3 ± 19.1	7.4 ± 6.0	0.200
Ortanca (IQR)	32 (32-32)	26 (3-41)	7 (2-13)	
Yoğun bakımda yatış süresi (gün), ort ± SS	7.5 ± 10.7	24.8 ± 13.0	8.6 ± 7.9	0.015
Ortanca (IQR)	5 (2-5)	23 (15.5-34)	6.5 (3-11.5)	
Hastanede kalış süresi (gün), ort ± SS	19.4 ± 14	23.4 ± 11.7	20.7 ± 11.8	0.351
Ortanca (IQR)	13.5 (12-19)	20 (13-36)	14 (12-29)	

*Risk faktörleri; immün yetmezlik, ailede tüberküloz hastalığı öyküsü, kraniyal tabanda anatomik defekt (travma sonrası kafa tabanı kırığı öyküsü, dermal sinüs varlığı), aşı takvimine başlanmaması veya eksik başlanması ve komorbid hastalık varlığı.

Tablo 2. Hastaların tanı anındaki laboratuvar özellikleri

	Yatış tanısı			p
	Menenjit	Menengoensefalit	Ensefalit	
Lökosit (n/mm ³), ort ± SS	16197.2 ± 6894.1	11685.7 ± 5634	12588.9 ± 6908.3	0.070
Nötrofil (n/mm ³), ort ± SS	12486.1 ± 7284.6	8785.7 ± 4663.1	8440.7 ± 5161.3	0.037
CRP (mg/L), ort ± SS	80 ± 92	25.2 ± 43.3	8.1 ± 12.9	0.001
Ortanca (IQR)	40.7 (3.2-125)	10.1 (0.4-23)	4.5 (1.3-8.5)	
Kan kültüründe üreme, n (%)				0.999
Evet	2 (6%)	0 (%0)	2 (%7)	
Hayır	34 (94%)	7 (%100)	25 (%93)	
BOS glukoz (mg/dL), ort ± SS	48.1 ± 27.7	80.6 ± 67.3	65.9 ± 21.4	0.016
Ortanca (alt-üst)	53 (0.3-112)	60 (26.9-225)	64 (30-143)	
BOS/Serum glukoz oranı, ort ± SS	0.43 ± 0.22	0.42 ± 0.14	0.59 ± 0.14	0.003
Ortanca (alt-üst)	0.47 (0.003-0.82)	0.42 (0.15-0.57)	0.60 (0.32-0.85)	
BOS protein (mg/dL), ort ± SS	191.4 ± 175.4	162.9 ± 201.3	126.1 ± 295.3	<0.001
Ortanca (IQR)	123 (83-249)	87 (63-150)	38 (28-75)	
BOS lökosit (n/mm ³), ort ± SS	1191.4 ± 1694.2	177.1 ± 170.9	47 ± 174.4	<0.001
Ortanca (IQR)	400 (90-1920)	150 (20-240)	0 (0-10)	
BOS Gram boyamada mikroorganizma, n (%)				0.195
Evet	2 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	
Hayır	27 (75%)	7 (100%)	26 (96%)	
Çalışılmadı	7 (19%)	0 (0%)	1 (4%)	
BOS kültürde üreme, n (%)	11 (30%)	1 (14%)	0 (0%)	-
BOS Multipleks PCR, n (%)				-
Pozitif	8 (22%)	0	0	
Negatif	16 (44%)	2	15 (56%)	
Çalışılmadı	12 (32%)	5 (71%)	12 (44)	
BOS HSV 1 PCR, n (%)				-
Pozitif	0 (0%)	0 (%0)	3 (11%)	
Negatif	23 (64%)	7	21 (78%)	
Çalışılmadı	12 (36%)	0 (0%)	3 (11%)	
BOS HSV 2 PCR, n (%)				-
Pozitif	0 (0%)	0	1	
Negatif	23 (64%)	7	22 (81%)	
Çalışılmadı	12 (36%)	0 (0%)	4 (15%)	
Merkezi sinir sistemi tüberküloz, n (%)	6 (17%)	2 (29%)	0 (0%)	-

BOS kültürü ve multipleks PCR birlikte değerlendirildiğinde menenjit hastalarının %44 (n= 16)'ünde etken gösterilmiştir. Bunların %43 (n= 7)'ü *S. pneumoniae*, %25 (n= 4)'ü *N. meningitidis*, %19 (n= 3)'ü *M. tuberculosis* ve %13 (n= 2)'ü enterovirüs idi (Tablo 3).

Menenjit hastalarının %17 (n= 6)'si ve meningoensefalit hastalarının %29 (n= 2)'u merkezi sinir sistemi tüberkülozu tanısıyla takip edilmiştir. PCR ve kültür ile üç hastada *M. tuberculosis* varlığı gösterildi. Beş hasta klinik bulgular, pozitif aile öyküsü, PPD pozitifliği ve nörogörüntüleme yöntemleri ile MSS tüberkülozu olarak değerlendirildi.

Menenjit hastalarının %56'sına, meningoensefalit ve ensefalit hastalarının tamamına beyin MRG çekildi. Menenjit hastalarının %31'inde, meningoensefalit hastalarının %43'ünde ve ensefalit hastalarının %52'sinde beyin MR anormallikleri tespit edildi. Menenjit hastalarının %44'ünde, meningoensefalit hastalarının %72'sinde ve ensefalit hastalarının %93'ünde EEG değerlendirildi ve sırasıyla %8, %43 ve %63'ünde anormallikler tespit edildi.

Deksametazon, IVIG ve dozu, yüksek doz kortikosteroid ve anti epileptik kullanımı hastaların tanılarına göre değişmektedir. Buna göre, ensefalit hastalarında deksametazon kullanım oranı menenjit hastalarına göre daha düşük, IVIG, yüksek doz

Tablo 3. BOS kültürü üremesi ve BOS multipleks PCR ile tespit edilen ajanların sayısı ve yüzde dağılımı

Etken mikroorganizma	Sayı	Yüzde %
<i>S. pneumoniae</i>	7	43
<i>N. meningitidis</i>	4	25
<i>M. tuberculosis</i>	3	19
Enterovirüs	2	13

Tablo 4. Hastalarda kullanılan tedaviler

	Yatış tanısı			p
	Menenjit	Menengoensefalit	Ensefalit	
Antiepileptik, n (%)	12 (33%)	5 (71%)	22 (81%)	<0.001
Deksametazon, n (%)	25 (69%)	3 (43%)	7 (26%)	0.002
Antibiyotik süresi, ort ± SS Ortanca (IQR)	16.7 ± 9 13.5 (12-15.5)	24.6 ± 11.1 24 (14-36)	17 ± 7.1 14 (12-23)	0.067
IVIg, n (%)	1 (3%)	2 (29%)	12 (44%)	<0.001
Yüksek doz kortikosteroid, n (%)	0 (0%)	2 (29%)	8 (31%)	<0.001
Plazmaferez, n (%)	0 (0%)	1 (14%)	2 (7%)	0.070
Serebral ödem tedavisi, n (%)	12 (33%)	4 (57%)	17 (63%)	0.057
Mannitol, n (%)	0 (0%)	1 (14%)	3 (11%)	0.089
Hipertonik salin, n (%)	12 (33%)	3 (43%)	17 (63%)	0.057

kortikosteroid ve antiepileptik kullanım oranı ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p= 0.002$; $p< 0.001$; $p< 0.001$; $p< 0.001$). Çalışmamızda meningoensefalit hastalarının %29'una, ensefalit hastalarının %44'üne ve tüm hastaların %20'sine IVIG verilmiştir. HSV-1'li iki hastaya, influenzalı iki hastaya ve SARS-CoV-2'li bir hastaya IVIG tedavisi verildi. Meningoensefalit hastalarının %29'una ve ensefalit hastalarının %31'ine olmak üzere toplam 10 hastaya yüksek doz kortikosteroid verilmiştir. HSV-1'li bir hastaya, influenzalı üç hastaya ve SARS-CoV-2'li iki hastaya yüksek doz kortikosteroid tedavisi verilmiştir. Plazmaferez üç hastaya uygulanmış, bunlardan ikisi ensefalit, biri meningoensefalit tanısıyla takip edilmiştir (Tablo 4).

Menenjit hastalarının %16.6'sında komplikasyon gelişti. Subdural efüzyon iki hastada, subdural ampiyem bir hastada ve hidrosefali üç tüberküloz hastasında gelişti. Taburcu olduklarında, ensefalit hastalarının %48'inde EEG'de epileptik aktivite, %44'ünde motor defisit ve %7'sinde nörokognitif etkiler vardır. Tüberkülozlu iki hasta ölmüştür.

Tartışma

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, erken tanınmadıkları ve tedavi edilmedikleri takdirde çocuklarda ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan hastalıkların başında gelmektedir. Aşılama programları özellikle gelişmiş ülkelerde enfeksiyon insidansını azaltmış olsa da, MSS enfeksiyonları hala tüm dünyada çocuklar için önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Virüsler, bakteriler ve parazitler ajanlar eti-

yolojinin çoğunluğunu oluşturmaktadır, ancak ajanların görülme sıklığı bölgelere göre değişebilmektedir (1,5).

Menenjit hastalarının çoğunda başvuru sırasında BOS glukoz düzeyi 40 mg/dL'nin altında bulunmuştur ve BOS glukoz düzeyi genellikle kan glukoz düzeyinin %60'ından az bulunmuştur (8). Ensefalitlerde BOS glukozu genellikle normaldir, ancak tüberküloz meningoensefalit, HSV ve kabakulak virüsüne bağlı ensefalitlerde BOS glukozu düşebilir (1). Çalışmamızda BOS glukoz konsantrasyonu menenjit hastalarında diğer gruplara göre düşük bulunmasına rağmen literatürdeki diğer çalışmalara göre yüksek bulunmuştur (10,11). Bu durumu menenjit hastalarının %22'sinin başvuru öncesinde antibiyotik kullanmasına bağladık. Çalışmamızda menenjit hastalarında cinsiyet dağılımı literatürdeki olgu serileri ile benzerdi (12,13). Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak menenjit hastaları, viral menenjitin en sık görüldüğü bir yaşından sonra ikinci kez pik yaptığı beş yaş üstü dönemde daha sık görülmüştür (14,15). Menenjit hastalarında ateş, baş ağrısı, kusma, boyun ağrısı, ateş, bilinç değişikliği, konvülsiyonlar, halsizlik ve beslenme bozukluğu meningoensefalit ve ensefalit hastalarında sık görülen bulgulardı ve literatürdeki çalışmalarla uyumluydu (8,16,17). BOS'ta hücre sayımında nötrofillerin baskın olduğu bir milimetre küpte 1000'den fazla lökosit bulunması genellikle akut bakteriyel menenjiti (ABM) destekler, ancak bakteriyel menenjitin erken evrelerinde BOS'ta klasik olarak görülenden daha az lökosit görülebilir veya hiç lökosit görülmeyebilir (8,17). BOS pleositozu ensefalitli hastalarda da görülebilir (16). Ancak pleositozun olmaması ensefalit tanısını dışlamaz. Buna

göre çalışmamızda literatürdekine benzer sonuçlar elde edilmiştir (8,16,17).

Ceyhan ve arkadaşlarının 2005-2012 yılları arasında yaptığı çok merkezli çalışmada, 645 menenjitli hastanın 476'sı LP öncesi antibiyotik kullanmış ve hastaların %16.2'sinde etken kültürde üretilmiştir (6). Çalışmamızda menenjit hastalarının %30'unda, meningoensefalit hastalarının %14'ünde etken olduğunu düşündüğümüz mikroorganizma üremiş, BOS kültüründe yedi hastada *S. pneumoniae*, üç hastada *M. tuberculosis* ve bir hastada *N. meningitidis* üremiştir. Ceyhan ve arkadaşlarının 2005-2006 yılları arasında 408 menenjit hastasını değerlendirdiği çok merkezli bir çalışmada, BOS multipleks PCR ile hastaların 243'ünde etken saptanmıştır (13). Törün ve arkadaşları tarafından 186 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %26.8'inde PCR ile viral ajanlar saptanmıştır (18). Çalışmamızda menenjit hastalarının 24'üne multipleks PCR yapılmış, dördünde *N. meningitidis*, ikisinde *S. pneumoniae* ve ikisinde enterovirüs saptanmıştır. Çalışmamızda 27 ensefalit hastasının 15'inde BOS multipleks çalışılmış ve etken belirlenememiştir. Ensefalit hastalarının 24'ünde HSV-1, HSV-2 spesifik PCR çalışılmış ve BOS HSV-1 spesifik PCR üç hastada, HSV-2 spesifik PCR ise bir hastada pozitif bulunmuştur. Ayrıca, ensefalit hastalarının dördünde nazal sürüntüde influenza PCR pozitifliği ve ikisinde nazal sürüntüde SARS-CoV-2 PCR pozitifliği saptadık. BOS'ta PCR ile bir hastada *M. tuberculosis*, bir hastada da mumps virüs serolojisi pozitif bulunmuştur. Çalışmamızda literatüre kıyasla daha düşük oranda etken patojen saptanmıştır. Bu durum, menenjit olgularının %22'sinin ve meningoensefalit olgularının %29'unun LP öncesinde antibiyotik kullanmış olması, çalışmamızın Hib ve 13 valanlı pnömokok aşılarının ulusal aşı takvimine dahil edilmesinden sonra olması, ulusal aşılama programının başarıyla uygulanması ve olgularımızın viral menenjitlerin ikinci pik yaptığı beş yaş üzerinde yoğunlaşması ile ilişkilendirilmiştir.

MSS tüberkülozu olan hastalar menenjit, meningoensefalit veya ensefalit ile başvurabilir. Bazı hastalarda akut, hızlı ilerleyen bir seyir gösterebilir. Bazı hastalarda ise menenjit semptomları olmaksızın stupor, koma ve konvülsiyonlarla kendini gösteren ensefalitik bir seyirle başvurabilirler (19). Tüberküloz menenjit tanısı, BOS'ta aside dirençli basiller için pozitif yayma, *Mycobacterium tuberculosis* için pozitif BOS kültürü veya pozitif nükleik asit amplifikasyon testi ile kesin olarak konulabilir (20). Çalışmamızda altı hastada tüberküloz menenjit ve iki hastada tüberküloz meningoensefalit saptanmıştır. BOS kültür pozitifliği dört hastada mevcuttur. İki hasta takip sırasında entübe edildi ve üç hastada hidrosefali gelişti. İki hasta sekel ile taburcu edildi. İki hasta hayatını kaybetmiştir. Tüberküloz hastalığı ülkemiz için halen önemli bir sorun olarak görülmektedir.

Ensefalitte immünomodülatör tedavinin kullanımına ilişkin sistematik olarak kontrol edilmiş bir çalışma bulunmamaktadır. Etiyolojilerin patogenezindeki farklılık nedeniyle kortikosteroidler ve plazmaferez gibi immünsupresif tedaviler verilmeden önce aktif enfeksiyonlar için uygun antibiyotik tedavisi başladıktan sonra dikkatlice değerlendirilmelidir. Enfeksiyöz ensefalit şüphesi olan hastalarda, tanı anında immünsupresyon riskinin en düşük olduğu modalite IVIG'dir. Otoimmün ensefalit tedavisinde IVIG, kortikosteroid ve plazmaferez kullanılabilir (21). IVIG, kortikosteroid ve plazmaferez tedavileri SARS-CoV-2 ile ilişkili multisistem enflamatuvar sendromda ve SARS-CoV-2'nin çocuklarda nörolojik tutulumunda da kullanılabilir (21,22). Çalışmamızda 14 hastaya IVIG, 10 hastaya yüksek doz kortikosteroid verilmiş ve üç hastaya plazmaferez uygulanmıştır. HSV-1 tanısı alan iki hastaya, influenza tanısı alan iki hastaya ve SARS-CoV-2 tanısı alan bir hastaya IVIG tedavisi verilmiştir. Ayrıca pandemi döneminde ateş ve döküntü şikayetleriyle başvuran bir hastada çocuklarda görülen SARS-CoV-2 ilişkili multisistem enflamatuvar sendrom düşünülerek IVIG tedavisi verilmiş ancak klinik bulguları menenjiti dışlayamayan hastaya LP yapılmış ve BOS'ta *N. meningitidis* üremesi saptanmıştır. Meningoensefalit hastalarının %29'una ve ensefalit hastalarının %31'ine olmak üzere toplam 10 hastaya yüksek doz kortikosteroid verildi. HSV-1'li bir hastaya, influenzalı üç hastaya ve SARS-CoV-2'li iki hastaya yüksek doz kortikosteroid tedavisi verilmiştir. Plazmaferez uygulanan üç hastanın ikisi ensefalit, biri meningoensefalit tanısıyla takip edildi. HSV-1 tanılı bir hastaya ve SARS-CoV-2 tanılı bir hastaya plazmaferez uygulandı.

Sonuç olarak, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ateş, bulantı ve kusma ile kendini gösteren bir hastalık grubudur. Bu bulgulara ek olarak nörolojik bulgularla seyrederek ve yoğun bakım takibi gerektirebilir. Erken tanı ve tedavi ile özellikle sekel riski yüksek olan ensefalit hastalarında yüz güldürücü sonuçlar elde edilebilmektedir.

Etik Komite Onayı: Çalışma için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 20.05.2021, Karar no: 1418)

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- ÜÇ, EÇD, TÇ; Tasarım- OT, CC; Denetleme- ÜÇ, MKÇ; Kaynaklar- EÇD, MKÇ, ÜÇ; Veri toplanması ve/veya işlemesi- EÇD, İA, OT; Analiz ve/veya yorum- CC, İA; Literatür taraması- OT, MKÇ; Yazıyı yazan- EÇD, ÜÇ, TÇ; Eleştirel inceleme- TÇ, CC, İA.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Krogstad P, Hardarson HS. Acute viral encephalitis in children: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/acute-viral-encephalitis-in-children-clinical-manifestations-and-diagnosis> (Accessed Date: March, 2023).
- Glaser CA, Bloch KC. Encephalitis. In: Long SS, Prober CG, Fischer M (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed, Philadelphia: Elsevier Saunders 2018:305-22. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00044-X>
- Koskiniemi M, Korppi M, Mustonen K, Rantala H, Muttillainen M, Hergård E, et al. Epidemiology of encephalitis in children. A prospective multicentre study. *Eur J Pediatr* 1997;156(7):541-5. <https://doi.org/10.1007/s004310050658>
- Prober CG, Srinivas NS. Viral meningoencephalitis. In: Kliegman, Stanton, St Geme, Schor (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Elsevier 2016: p.2946-48.
- Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis* 2010;10(1):32-42. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70306-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70306-8)
- Ceyhan M, Gürler N, Ozsurekci Y, Keser M, Aycan AE, Gurbuz V, et al. Meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *hemophilus influenzae* type B and *Streptococcus pneumoniae* during 2005-2012 in Turkey a multi center prospective surveillance study. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(9):2706-12. <https://doi.org/10.4161/hv.29678>
- NICE clinical guideline. 2015. Meningitis (bacterial) and meningococcal septicemia in under 16s: Recognition, diagnosis and management. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg102>
- Kim KS. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: GJ, Cherry JD, Harrison Kaplan SL, et al (Eds). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 8th ed. Elsevier, Philadelphia: 2019: p.309.
- Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Learing AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: Consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* 2013;57(8):1114-28. <https://doi.org/10.1093/cid/cit458>
- Vasilopoulou VA, Karanika M, Theodoridou K, Katsioulis AT, Theodoridou MN, Hadjichristodoulou CS. Prognostic factors related to sequelae in childhood bacterial meningitis: Data from a Greek meningitis registry. *BMC Infect Dis* 2011;11:214. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-214>
- Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, Martinot A, Prat C, Galetto-Lacour A, et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: A European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:1157-63. <https://doi.org/10.1001/archpedi.162.12.1157>
- Chow KC, Lee CC, Lin TY, Shen WC, Wang JH, Peng CT, et al. Congenital enterovirus 71 infection: A case study with virology and immunohistochemistry. *Clin Infect Dis* 2000;31(2):509-12. <https://doi.org/10.1086/313975>
- Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, Borrow R, Dikici B, Turgut M, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2008;14(7):1089-96. <https://doi.org/10.3201/eid1407.070938>
- Hasbun R, Wootton SH, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, Chung J, Duff S, et al. Epidemiology of meningitis and encephalitis in infants and children in the United States, 2011-2014. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(1):37-41. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002081>
- Johansson Kostenniemi U, Norman D, Borgström M, Silfverdal SA. The clinical presentation of acute bacterial meningitis varies with age, sex and duration of illness. *Acta Paediatr* 2015;104(11):1117-24. <https://doi.org/10.1111/apa.13149>
- Thompson C, Kneen R, Riordan A, Kelly D, Pollard AJ. Encephalitis in children. *Arch Dis Child* 2012;97(2):150-61. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300100>
- van de Beek D, Cabellos C, Dzubova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:37-62. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>
- Törün SH, Kaba Ö, Yakut N, Kadayıfçı EK, Kara M, Yanartaş MS, et al. Multicenter prospective surveillance study of viral agents causing meningoencephalitis. *Sci Rep* 2021;11(1):7216. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86687-0>
- Udani PM, Dastur DK. Tuberculous encephalopathy with and without meningitis. Clinical features and pathological correlations. *J Neurol Sci* 1970;10(6):541-61. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(70\)90187-5](https://doi.org/10.1016/0022-510X(70)90187-5)
- Garg RK. Central nervous system tuberculosis: An overview. UpToDate; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/central-nervous-system-tuberculosis-an-overview> (Accessed date: March, 2023).
- Krogstad P, Hardarson HS. Acute viral encephalitis in children: Treatment and prevention. UpToDate; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/acute-viral-encephalitis-in-children-clinical-manifestations-and-diagnosis>, <https://www.uptodate.com/contents/acute-viral-encephalitis-in-children-treatment-and-prevention> (Accessed date: March, 2023).
- Sarigecili E, Arslan I, Ucar HK, Celik U. Pediatric anti-NMDA receptor encephalitis associated with COVID-19. *Childs Nerv Syst* 2021;37(12):3919-22. <https://doi.org/10.1007/s00381-021-05155-2>