

ÇOCUKLarda YİNELEYEN MENENJİTLER VE TEDAVİLERİ

Ufuk BEYAZOVA

Recurrent meningitis in children and its treatment.

Çocuklarda yineleyen menenjitler yalnızca ölüm ya da sakatlığa neden olan bir tehlike olmakla kalmayıp defalarca hastaneye yatmaya, uzun ve acı verici tedavilerin uygulanmasına yol açarak fiziksel ve ruhsal örselenmeye de neden olurlar. Ayrıca menenjitlerin yinelemesine yol açan temel nedenlerin ortaya çıkarılmasına yönelik araştırmalar da çoğu kez can sıkıcı ve zedeleyici olur.

Menenjinin bir çocukta birden fazla yinelemesi çoğu kez subaraknoid aralık ile paranazal sinüsler, nazofarinks, orta kulak, ya da deri arasında bir ilişkinin varlığının işaretidir. Bu ilişki doğuştan yapısal bir bozukluk, kafa kemiklerinde kaza sonucu oluşan bir kırık, bir cerrahi girişim, ya da nadiren bir tümör veya infeksiyonun dokuları zedelemesi sonucu oluşabilir (27).

KAFA TRAVMALARI

Paranazal sinüsler, nazofarinks ya da orta kulak ile subaraknoid aralığın ilişkisi çoğu kez trafik kazası, yüksekte düşme, ya da dövülme sonda sinüslerin, kribriform plaqın, ya da petroz kemiğin kırılması ile oluşur. Bu durumda beyin omurilik sıvısı (BOS) çoğu kez kırık aracılığıyla burun ya da kulaktan dışarı akar. Rinore ya da otorenin varlığında sıvinin BOS olduğunu kanıtlamak için glukoz oranının yüksek olduğunu belirlemek yol göstericidir. Ancak menenjit varlığında BOS glukozunun da düşük olacağı akılda tutulmalıdır. Lomber ponksiyonla verilen radyoizotop meddelerin duranın zedelendiği yerden kaçağının gösterilmesi de yararlıdır. Bu hastalarda menenjinin gelişmesi birkaç saat içinde olabileceği gibi yıllarca sonraya da kalabilir. Hand ve Sandford (9) olgularının % 50'sinin ilk iki hafta içinde gelişliğini saptamışlardır. Bir kafa travmasından sonra yineleyen menenjit geçiren hastaların hemen hepsi kafa kırığı ya da rinoresi olanlardır.

Kafa travması sonucu gelişen menenjitlerde en sık görülen etiyolojik etken (% 80) *Streptococcus pneumoniae*'dir. Nazofarinksin normal florasında *Staphylococcus aureus* ve A grubu beta-hemolitik streptokoklar gibi mikroorganizmalar bol bulunmalarına karşın nadiren menenjite yol açmaktadır. Açık kırıklar ya da penetran travmalar dışında Gram negatif organizmalara bağlı menenjitler de seyrektir. *Escherichia coli*, *Proteus* türleri, *Pseudomonas aeruginosa* ile, ya da diğer Gram negatif çomaklar ve Gram pozitif koklarla oluşan mikst infeksiyonlar da bildirmiştir.

Bu durumda yineleyen menenjitlerin tedavisi BOS'da üretilen mikroorganizmaya ve onun duyarlı olduğu antibiyotiğe dayanılarak planlanmalıdır. Kültür sonucu alınmadan başlanılacak ilk tedavi, en sık olası mikroorganizma olan *Streptococcus pneumoniae*'ye etkili penisilin G'nin, *Haemophilus influenzae* ve diğer Gram negatif mikroorganizmalara etkili kloramfenikol ile kombine edilmesi biçiminde olabilir. Bu kombinasyona alnan klinik yanıt ve BOS kültürü sonucuna göre tedavi sürdürülür, ya da değiştirilir. Menenjitin yinelemesine yol açan dura defektinin cerrahi onarımı sorunun kesin çözümü amacıyla genellikle önerilmekle birlikte, bu güç cerrahi işlem için çoğu kez bazı ön koşullar aranmaktadır. Travmadan sonra kısa süre içinde menenjit gelişen hastalarda bile tıbbi tedaviden sonra rinoreninin spontan kesilmesi siktir. Rinoresi kesilen hastalarda menenjit görülmeye riski çok düşüktür. Buna karşın yineleyen menenjitleri olan, kalıcı fistül gelişen, rinoresi 4-6 haftadan uzun süren, kazadan aylar-yıllar sonra menenjit gelişen dura defektli hastalarda cerrahi girişim önerilmektedir (9).

Uygun tedavi gören posttravmatik menenjitli hastalarda prognoz yüz güldürücüdür. Bu hastaları yinelemelerden korumak amacıyla penisilin kemoprofilaksisinin başarılı olmadığı, böyle kişilerde stafilocoklar, Gram negatif bakteriler gibi penisiline duyarlı olmayan mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların ön plana çıktıkları bildirilmiştir (20).

DOĞUŞTAN YAPISAL BOZUKLUKLAR

Subaraknoid aralığın paranazal sinüsler ya da orta kulak ile ilişkisi daha az sıklıkla bir konjenital malformasyon sonucu olabilir. Bu durumda rinore ya da otore doğuştan itibaren vardır; ancak tanı genellikle ilk ya da birkaç menenjit atağından sonra konulabilir. Bunun nedenleri (25):

- 1- Rinore normal burun akıntısından ayırt edilemez.
- 2- Otore östaki borusu aracılığıyla drene olduğundan fark edilemeyebilir.
- 3- Otore yanlış olarak otitis media olarak tedavi edilir.
- 4- Menenjitin yineleme nedeni araştırılırken kullanılan BBT vestibulokohlear sisteminince ayrıntılarını görüntüleyemez.
- 5- Sağlıklı olsa bile tek taraflı ise erken yaşlarda fark edilemez ve dikkatleri kulak üzerine çekmede yararlı olmaz.

Kribriiform plakta ya da stapes kemiği ayağında bir gelişim anomalisi, BOS fistülüne yol açabilir. Kulaktaki bu tip malformasyonlar sıklıkla sensorinöral işitme kayipları ile birliktedir. Sağlıklı olan bir çocukta menenjit bu tür malformasyon olasılığını akla getirmeli ve otore olmasa bile hekim timpanotomi ile orta kulağa girerek effüzyon varlığını araştırmalı, varsa glukoz değerine bakarak bu sıvının BOS olup olmadığını belirlemelidir. Bu sıvıdan yapılacak kültürlerde menenjite yol açanla aynı bakterinin elde edilmesi tanıyi destekleyecektir (10).

Otoreye yol açan konjenital defekt sonucu oluşan menenjitler 3 ay-6 yaş arasında görülebilmekte, malformasyonu olanların % 77.5'unda menenjit, %67'sinde yineleyen menenjit görülmekte, yineleme hızı 2-25 arasında değişmektedir. En sık görülen etiyolojik ajan *Streptococcus pneumoniae* olup, onu *H. influenzae* ve *P.aeruginosa* izlemektedir (13). Bu tür malformasyonu olan birçok hastada temporal kemik grafilerinde kistik lezyonlar görülmektedir (33). Temporal kemiğin bilgisayarlı tomografisi tanıya yardımcı olur.

Akut menenjitin tedavisi BOS'da üreyen etkene yöneliktir. Ancak kültür sonuçları elde edilinceye dek en sık görülen mikroorganizmalar olan *S.pneumoniae* ve *H.influenzae*'ye yönelik IV penisilin G ve kloramfenikol kombinasyonu uygun olur. Bu geleneksel tedavi yöntemi yerine sefotaksim ve seftazidim gibi 3. kuşak sefalosporinler de önerilmişse de bir üstünlükleri gösterilememiştir (1, 4). Alınan klinik yanıta ve antibiyotik duyarlılık testlerine göre gerekirse tedavi planı değiştirilir.

Fistülün onarımı genellikle önerilmektedir. Cerrahi girişim intrakranyal ya da transmastoid yoldan olabilir. Orta kulaktan olan girişimler daha kolay ve daha başarılı olmaktadır. BOS akışına yol açan fistülün onarımı için temporal fasya, temporal kas, silikonlu dolgu maddeleri, absorbe edilebilen jelatin film ya da akrilik bileşikler kullanılmaktadır (13).

DERİ İLE İLİŞKİLİ ANOMALİLER

Kranyal ya da lumbosakral orta hatta yer alan dermal sinüsler, dermoid kistler, miyelomeningoşel gibi doğuştan defektler deri ile subaraknoid aralık ilişkisine aracılık edebilirler. Sakrokoksigeal bölgede yer alan sinüsler bütün çocukların % 2-4'tünde rastlanan sık bir bulgudur. Bunlar normalde S₂ düzeyinde sonlanır ve subaraknoid aralıkla nadiren ilişkili olabilirler. Bunun aksine kraniyospinal aksın daha üst düzeylerinde yer alan sinüsler sıkılıkla intradural sonuçlanırlar (24). Yineleyen menenjiti olan her çocuk, infeksyon kontrol altına alınır alınmaz, gizli bir sinüsün varlığı için dikkatle araştırılmalı ve bulunduğuanda defekt cerrahi olarak ortadan kaldırılmalıdır.

Bu tür anomalilerin zemin hazırladığı menenjitlerde etken fekal bulaşım nedeni ile genellikle Gram negatif çomaklardır. En sık rastlanan mikroorganizmalar sırasıyla *Klebsiella* (% 40), *E.coli* (%15-30) ve *Pseudomonas*'lar (% 10-20) olmaktadır. Tedavide yüksek BOS düzeyini başarı ile sağlayabildikleri için 3. kuşak sefalosporinler önerilir (16). Örneğin sefotaksim *E.coli* menenjitlerinde minimal bakterisidal konsantrasyonunun 50-60 kez üzerine çıkabilemektedir (15). 3. kuşak sefalosporinlerin sistemik aminoglikozidler (örneğin amikasin) ile kombinasyonu genellikle başarılı olmaktadır. *P.aeruginosa* menenjitlerinde seftazidim+aminoglikozidler tercih edilir. Tedavinin süresi hastadan hastaya değişmekte birlikte çoğu kez BOS kültürleri steril olduktan 10 gün sonraya dek sùrmelidir. Tedaviye

alınan hastalarda her 2-3 günde bir BOS kültürlerinde koloni sayımı yapılmalıdır. Organizma sayısında ilerleyici bir azalma tedavinin etkinliğine işaret eder (20).

Deriden bulaşılarda menenjit etkeni olan diğer mikroorganizmalar *Staphylococcus aureus* ve daha sık olarak *Staphylococcus epidermidis*'dir. *S.aureus* için ilk seçenek metisilin, oksasillin, nafsilin gibi penisilinaza dirençli penisilinler ya da sefalonin ve sefazolin gibi sefalosporinlerdir, ancak metisiline dirençli suşlarda, sefalosporinlere de direnç sık görülmekte (31), bunlarda daha sık sıkla vankomisin önerilmektedir.

S.epidermidis için ilk seçenek vankomisin olmalıdır. Çünkü, koagulaz negatif suşlarda metisiline direnç daha sık görülmektedir. Vankomisin yalnız başına ya da aminoglikozidler veya rifampisin ile kombine edilerek kullanılabilir. Stafilocoksik menenjitlerin yineleme riski yüksektir ve tedavi uzun süreli olmalıdır. BOS steril olduktan sonra da tedaviyi bir süre uzatmak gereklidir. Ortalama süre 3-4 haftadır.

Deri yoluyla bulaşılarda menenjit etkeni olarak alışılmadık (örneğin anaerobik) mikroorganizmalar, ya da mikst infeksiyonlar da nadir değildir (3, 6, 29). İzole edilen bakterinin antibiyotik duyarlılığına göre tedavi planlanır. *Bacteroides* cinsine ait bakterilerle oluşan menenjitlerde kloramfenikol ya da metronidazol ilk seçenek ilaçlar olmalıdır. Son yıllarda metronidazol daha fazla önerilmektedir.

İMMÜN YETMEZLİKLER

Orak hücreli anemi ya da asplenisi olan çocuklarda *S.pneumoniae* ile oluşan menenjit riski artmıştır. Orak hücreli anemisi olan çocukların 1/24 'ünde 4. yaştan önce pnömokoksik menenjit görüldüğü bildirilmiştir (2, 8). Hipogamaglobulinemisi olanlarda (12), SLE'lu adolesan ve genç erişkinlerde (18) ve kompleman eksikliklerinde (19, 22, 26) yineleyen *Neisseria* infeksiyonlarına yatkınlık gösterilmiştir (%15-30). Özellikle komplemanın terminal komponentlerindeki yetmezlikler *N.meningitidis* grup Y infeksiyonları ile birlikte gitmektedir (30). Kompleman komponentlerindeki kalıtsal yetmezlikler bir ailenin çok sayıda bireylerinde yineleyen menenjitlerle seyredebilmektedir (23). Çocuklarda *Neisseria* infeksiyonlarına yatkınlığın erken yaşlarda görülmesinin aksine, kompleman eksikliklerine bağlı yatkınlıklar adolesanlarda ve genç erişkinlerde daha siktir (17).

İmmün yetmezlikli hastalarda da menenjitlerin tedavisi etiyolojik etkene özgündür. Yaşamı tehdit eden infeksiyonlarda, kompleman eksikliği olan hastalarda taze donmuş plazma kullanılmasının yararlı olduğu bildirilmiştir (17). Sürekli antimikrobiyal profilaksi ve aşılamanın yineleyen infeksiyonları önlemedeki rolü henüz kanıtlanamamış olmakla birlikte terminal kompleman komponenti defektlerinde kuadrivalan meningokok aşısı (4), aspleni ve orak hücreli anemilerde penisilin profilaksisi ve pnömokok aşısı (2) önerilmektedir.

DİĞER NEDENLER

Parameningeal infeksiyon odakları arasında özellikle, kronik otitis media, beyin apsesi (5), mastoidit, sinüzit gibi infeksiyonlar da yineleyen menenjitlere yol açabilirler. Bu durumda *S.pneumoniae* en sık etiyolojik etken olmakta, *H.influenzae* ve anaerob mikrororganizmalar onu izlemektedirler. Tedavi, odağın saptanması, infeksiyonun cerrahi drenajı ve kültürde üretilen mikroorganizmanın duyarlı olduğu antibiyotiğin kullanılmasıdır.

Bruselloz, kriptokokkoz ve leptospiroz gibi hastalıklar sırasında da iniş çıkışlar gösteren santral sinir sistemi bulguları görülebilir. Bu bulgular hatalı olarak, yineleyen menenjit tanısı alabilirler (11). Mollaret menenjiti başlığı altında toplanan bu klinik tablo Behçet Hastalığı, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, sarkoidosis ve sistemik lupus eritematosus'da (27) nonsteroid anti-inflamatuvlar ilaç kullanımlarında (21) ve daha ziyade erişkinlerde görülmektedir.

Yineleyen menenjitli bazı hastalarda ise hiç bir anatomi ya da fonksiyonel defekt saptanamamaktadır (32).

KAYNAKLAR

- 1- Barson W J, Miller M A, Brady M T, et al: Prospective comparative trial of ceftriaxone vs conventional therapy for treatment of bacterial meningitis in children, *Pediatr Infect Dis* 4: 362 (1986).
- 2- Behrman R E, Kliegman R: "Nelson Essentials of Pediatrics" kitabında s. 300, W B Saunders Co, Philadelphia (1990).
- 3- Ceccarelli M, Balestri M, Fontani C, Lupetti L, Ughu C: Recurrent meningitis: a case report, *Eur J Pediatr* 148: 646 (1989).
- 4- Densen P, Weiller J M, Griffiss M, Hoffmann L G: Familial properdin deficiency and fatal meningococcemia. Correction of the bactericidal defect by vaccination, *N Engl J Med* 316: 922 (1987).
- 5- Feldman W E, Schwartz J: Haemophilus influenzae type b brain abscess complicating meningitis: Case report, *Pediatrics* 72: 473 (1983).
- 6- Frank G R, Rubin L F: Mixed meningitis with *Bacteroides ovatus* caused by an occult congenital dermal Sinus, *Pediatr Infect Dis* 8: 401 (1989).
- 7- Fyfe D A, Rothner D A, Orlowski J, Cook S A: Recurrent meningitis with brain abscess in infancy, *Am J Dis Child* 137: 812 (1983).
- 8- Griessmer D A, Winkelstein J A, Luddy R: Pneumococcal meningitis in patients with major sickle hemoglobinopathy, *J Pediatr* 92: 82 (1978).
- 9- Hand W L, Sandford J P: Posttraumatic bacterial meningitis, *Ann Intern Med* 72:869 (1970).
- 10- Hayashi N, Kino M, Nobori U, Yanagida M, Ushiro K, Kumazawa T, Kobayashi Y: Recurrent bacterial meningitis secondary to malformation of the innerear, *Clin Pediatr* 28: 139 (1989).
- 11- Hermans P E, Goldstein N P, Wellman W E: Mollaret's meningitis and differential diagnosis of reccurent meningitis, *Am J Med* 52: 128 (1972).

- 12 - Hersh J H, Gold R, Lepow M L: Meningococcal group Y pneumonia in an adolescent female, *Pediatrics* 64: 222 (1979).
- 13 - Hirakawa K, Kurokawa M, Yajin K, Harada Y: Recurrent meningitis due to a congenital fistula in the stapedial footplate, *Arch Otolaryngol* 109: 697 (1983).
- 14 - Jacobs R J, Wells T G, Stele R M, Yamauchi T: A prospective randomized comparison of cefotaxime vs ampicillin and chloramphenicol for bacterial meningitis in children, *J Pediatr* 107: 129 (1985).
- 15 - Landesman S H, Corrado M L, Shah P M, Armengaud M, Barza M, Cherubin C E: Past and current roles for ceplalosporin antibiotics in treatment of meningitis. Emphasis on use in Gram-negative bacillary meningitis, *Am J Med* 71: 693 (1981).
- 16 - Lecour H, Seara A, Miranda A M, Cordeiro J, Sarmento J: Treatment of 160 cases of acute bacterial meningitis with cefotaxime, *J Antimicrob Chemother* 14 (Suppl B): 195 (1984).
- 17 - Leggiadro R J: Prevalence of complement deficiencies in children with systemic meningococcal infections, *Pediatr Infect Dis* 6: 75 (1987).
- 18 - Lehman T J A, Bernstein B, Hanson V: Meningococcal infection complicating systemic lupus erythematosus, *J Pediatr* 99: 94 (1981).
- 19 - Liston T E: Relapsing Neisseria meningitidis infection associated with C8 deficiency, *Clin Pediatr* 22: 605 (1983).
- 20 - Mandell L G, Douglas R G, Bennett J E: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3. baskı, s. 753, Churchill Livingstone, New York (1990).
- 21 - Mifsud A J: Drug-related recurrent meningitis, *J Infect* 17: 151 (1988).
- 22 - Nagata M, Hara T, Aoki T, Mizuno Y, Akeda H, Inaba S, Tsumoto K, Ueda K: Inherited deficiency of ninth component of complement: An increased risk of meningococcal meningitis, *J Pediatr* 114: 260 (1989).
- 23 - Peter G, Weigert M B, Bissel A R, Gold R, Kreutzer D, McLean H: Meningococcal meningitis in familial deficiency of the fifth component of complement, *Pediatrics* 67: 882 (1981).
- 24 - Powell K R, Cherry J D, Hougen T J, Bilinderman E E, Dunn M C: A prospective search for congenital dermal abnormalities of the craniospinal axis, *J Pediatr* 87: 744 (1975).
- 25 - Quiney R E, Mitchell D B, Tjazeri B, Evans J N G: Recurrent meningitis in children due to inner ear abnormalities, *J Laryngol Otol* 103: 473 (1989).
- 26 - Rowe P C, Mc Lean R H, Wood R A, Leggiadro R J, Winkelstein J A: Association of homozygous C 4 B deficiency with bacterial meningitis, *J Infect Dis* 160:448 (1989).
- 27 - Sands M L, Ryczak M, Brown R B: Recurrent aseptic meningitis followed by transverse myelitis as a presentation of systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 15: 862 (1988).
- 28 - Steele R W, McConnell J R, Jacobs R F, Mawk J R: Recurrent bacterial meningitis, *Pediatr Res* 19: 305 (1985).
- 29 - Tarnvik A: Anaerobic meningitis in children, *Eur J Clin Microbiol* 5: 271 (1986).

- 30 - Vogler L B, Newman S L, Stroud R M, Johnston R B: Reccurrent meningococcal meningitis with absence of the sixth component of complement: An evaluation of underlying immunologic mechanisms, *Pediatrics* 64: 465 (1979).
- 31 - Watanakunakorn C: Treatment of infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Ann Intern Med* 97: 376 (1982).
- 32 - Whitecar J P Jr, Reddin J L, Spink WW: Recurrent pneumococcal meningitis: A review of the literature and studies on a patient who recovered from eleven attacks caused by five serotypes of *Diplococcus pneumoniae*, *N Engl J Med* 274: 1285 (1966).
- 33 - Wolfowitz B: Spontaneous CSF otorrhea: Simulating serous otitis, *Arch Otolaryngol* 105: 496 (1979).