

ÇOCUKLARDA BAKTERİYEL MENENJİTE YAKLAŞIM

Nuran SALMAN

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL
nsalman@istanbul.edu.tr

ÖZET

Bakteriyel menenjit etkin aşılama sonucunda gelişmiş ülkelerde artık nadir gözlenen bir hastalıktır. Ülkemizde halen önemini koruyan bu hastalıkta son yıllarda epidemiyoloji, mikrobiyoloji, tedavi ve önlenmesinde yeni gelişmeler olmuştur. Bazı ülkelerde invaziv H.influenzae infeksiyonları artık görülmez olmuş, dirençli pnömokok suşları sorun yaratmaya başlamış, bazı bölgelerde meningokok salgınları görülmüştür. Etkin antimikrobiyal tedavi ile mortalite ve sekel belli bir orana kadar düşürülmüş ama bunun altına inilenememiştir. Patofizyolojinin daha iyi anlaşılması ile antiinflamatuar tedavi daha da önem kazanmıştır. Önlemede konjuge pnömokok ve menengokok aşılıarı gündeme gelmiştir.

Anahtar sözcükler: antibiyotikler, aşılar, bakteriyel menenjit, deksametazon

SUMMARY

Management of Bacterial Meningitis in Childhood

Bacterial meningitis has become an uncommon disease in the developed world. Unfortunately it still remains a disease affecting many children in our country. There has been changes in the epidemiology, microbiology, management and prevention of this life-threatening disease. Virtual disappearance of invasive Haemophilus disease was witnessed in some countries, emergence of pneumococcal strains that are resistant to multiple antibiotics, created new therapeutic problems, outbreaks and clusters of meningococcal meningitis in several geographic areas occurred. Since their advent, antimicrobial agents have had a profound effect on the clinical course and prognosis of meningitis. However, outcomes have been only modestly improved by the availability of new, effective antibiotics. Further improvements in treatment by anti-inflammatory agents is now feasible; achieved only after a better understanding of the pathophysiological events. Effective conjugate pneumococcal and meningococcal vaccines are important for the prevention of this disease.

Keywords: antibiotics, bacterial meningitis, dexamethasone, vaccines

Menenjit çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu ciddi ve akut bir enfeksiyondur. Süt çocuklarında ve çocuklarda ölüm oranları % 2 iken yenidoğanlarda % 20-30 gibi yüksek değere ulaşır⁽¹⁴⁾. Nörolojik sekeller olguların üçte birinde gözlenir⁽⁹⁾. Ülkemizde *Haemophilus influenzae* tip b aşılması rutin yapılmadığından daha çok çocuklarda gözlenir.

Bakteriyoloji ve epidemiyoloji

Yenidoğan döneminde (0-3 ay) gelişmiş ülkelerde B grubu streptokoklar en ön sıradadır⁽²⁾. Koliform bakteriler ise ikinci sıradadır; bunlarda da en önemlisi K1 antijeni olan *Escherichia coli*'dir. Gelişmekte olan ülkelerde ise *E.coli* ve *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Salmonella* gibi diğer Gram negatif enterik çomaklar etken olarak görülmektedir^(8,16). *Listeria*

monocytogenes'e nadiren rastlanır; kontamine süt ürünleri alan anneden çocuğa geçmektedir⁽⁷⁾. Enfeksiyonlar genelde vertikal transmisyon yolu ile alınmakla beraber nozokomiyal geçiş özellikle uzun süre yoğun bakım tedavileri gerektiren düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekler için önemlidir. Yenidoğan sepsislerin % 25'ine menenjit eşlik eder⁽²⁾.

Süt çocukları ve çocuklarda *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *H.influenzae* tip b (Hib) en sık saptanan patojenlerdir. Hib menenjit en sık süt çocukluğunda gözlenir; çoğu olgular 3 ay-3 yaş arasında görülür. Anneden geçen antikorlar nedeni ile hayatın ilk aylarında görülmez; 3 yaşından sonrada Hib'e karşı immunité gelişir⁽⁶⁾. Batılı ülkelerde rutin Hib aşılması sayesinde invazif Hib enfeksiyonları (başta menenjit) tamamen görülmez olmuştur⁽³⁾.

Pnömonokların 90'ın üstünde serotipi vardır, sadece bazıları invazif hastalık ve menenjitte neden olur. Penisiline dirençli pnömonoklar son yıllarda sorun olmuştur; menenjitte neden olan suşların penisiline dirençli olanlarının çoğunun serotip 6, 9, 14, 18 ve 23 olduğu saptanmıştır⁽¹⁰⁾. Menengokok menenjiti epidemi yapabilmektedir. Kapsüller polisakkaritlerin antijenik farklılıklarına göre menengokoklar serogruplara ayrılmaktadır (A,B, C, D, X, Y, Z, W-135 ve 29 E). Her ülkede farklı serogruplar ön plandadır. Latin Amerika'da B suşları, Afrikada ise A suşları ön plandadır⁽¹³⁾. Türkiye'den yeterli epidemiyolojik veri yoktur. 1974 İstanbul'daki epidemide B serogruplarının daha ön planda olduğu saptanmıştır⁽⁵⁾.

5 yaşından büyük çocuklarda erişkinde olduğu gibi *S.pneumoniae* ve *N.meningitidis* etkindir.

Çocuklarda klinik ve laboratuvar

Çocuklarda klinik tablo çocuğun yaşına göre değişmektedir. Genellikle yaş küçüldükçe tipik klinik tablo görülmez. Büyük çocuklarda ise erişkinde olduğu gibi ateş, kusma, fotofobi, baş ağrısı şikayetleri ön plandadır. İlk semptom konvülsiyon olabilir; huzursuzluk, dalgalılık ve koma gelişebilir⁽¹¹⁾.

Erişkinde olduğu gibi çocuklarda da menenjit şüphesinde lomber ponksiyon yapılmalıdır. BOS incelemesi ve kültür kesin tanıyı koydurur. Yenidoğanlarda her sepsis şüphesinde menenjitin eşlik edip etmediğini anlamak için lomber ponksiyon yapılmalıdır. Fokal nörolojik bulgu varsa beyin tomografisi çekilip, abse veya serebral ödem ekarte edilerek, ponksiyon yapılmalıdır⁽¹¹⁾.

Tedavi

Tedavide olası patojenlere yönelik ve BOS'da bakterisidal aktivite gösterebilen antibiyotikler seçilir. Empirik antibiyotik tedavisi yaşa göre olası etkenleri kapsayacak kadar geniş olmalıdır; spesifik patojen izole edilince tedavi duyarlılığına göre modifiye edebilir⁽¹⁵⁾ (Tablo 1).

Yenidoğanlarda empirik tedavi konvansiyonel olarak ampisilin ve aminoglikozid olmuştur. Bazı yenidoğan ünitelerinde aminoglikozide dirençli Gram negatif enterik

çomakların saptanması, aminoglikozitlerin işitme ve böbrek üzerine etkileri ve BOS'da düşük bakterisidal aktivitelerinin olması birçok merkezin sefotaksim kullanmasına neden olmuştur. Seftriaksonun sefotaksim ile eşdeğer bir aktivitesi olmasına rağmen yenidoğan devrinde bilirubini albumin bağlayan bölgelerden serbestleştirmesi ve intestinal flora üzerinde yoğun inhibitör etkisinden dolayı kullanılmaz⁽¹⁾.

B grubu streptokok veya *L.monocytogenes* için ampisilin yeterlidir. Tedavi süresi klinik yanıt ve BOS kültürünün pozitif kalma süresi ile ilişkilidir. B grubu streptokok ve *L.monocytogenes* hastalığında süre 10-14 gün, Gram negatif enterik menenjitte ise en az 3 hafta olmalıdır. Tedavi bitiminde mutlaka ponksiyon lomber tekrar yapılmalıdır. Sáez-Lorens ve Mc Cracken⁽¹⁵⁾ yenidoğanda komplikasyon riski açısından beyin tomografisi çekilmesini önermektedir.

Süt çocuğu ve çocuklarda tedavi sefotaksim veya seftriakson ile yapılmaktadır. Gelişmiş ülkelerde kloramfenikol ufak çocuklarda değişken metabolizması, fenobarbital, fenitoin, asetaminofen gibi bazı droglarla istenmeyen farmakolojik etkileşimi ve serum düzeyinin monitorize edilmesi gereği nedeniyle kullanılmamaktadır. Ucuzluğu nedeni ile gelişmekte olan ülkelerde kullanılabilir. Sadece bu antibiyotiğin *Haemophilus* suşlarına ve çoğul dirençli pnömonoklara karşı etkinliği çok azalmıştır⁽¹⁾.

Organizma idantifiye edildiği ve antibiyotik duyarlılığı bilindiği zaman antibiyotik değişikliği yapılabilir. Eğer üreyen pnömonokun sefalosporinlere MIC düzeyi 1.0 µg/ml veya üstünde ise vankomisin başlanmamışsa vankomisin başlamak, vankomisin alıyorsa rifampin ilave etmek uygun olabilir. Sefepim ve meropenem de menenjitte etkili antibiyotiklerdir. Özellikle çoğul dirençli mikroorganizmalar ile baş edebilmek için yeni fluorokinolonlar (gatifloksasin, moksifloksasin, garenoksin) ile çalışmalar halen yapılmaktadır⁽¹⁵⁾.

Destekleyici tedavi

Bakteriyel menenjitte kortikosteroidler subaraknoid aralıkta inflamasyonu ve vazojenik ödemi azaltmak için kullanılmıştır. 1997 yılında 1988'den beri olan çalışmaları değerlendiren bir metaanaliz yayınlanmıştır. Bu metaanaliz

Tablo 1: Menenjitte yaş ve epidemiyolojik özelliklere göre etkenler ve önerilen empirik tedavi*.

Konak	Olası patojenler	Antibiyotik
Yenidoğan: erken başlangıç	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> , enterokok, <i>L.monocytogenes</i>	Ampisilin + gentamisin veya ampisilin + sefotaksim
Geç başlangıç	<i>Staphylococcus aureus</i> , Gram negatif enterik çomak, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Vankomisin + sefotaksim
1-3 aylık	Erken başlangıçlı gibi + <i>S.pneumoniae</i> , <i>N.meningitis</i> ve <i>H.influenzae</i>	Ampisilin + sefotaksim
3 ay – 5 yaş	<i>S.pneumoniae</i> <i>N.meningitidis</i> , <i>H.influenzae</i>	Sefotaksim veya seftriakson
> 5 yaş	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N.meningitidis</i>	Seftriakson

* Çoklu dirençli pnömonok fazla izole edilen bölgelerde inisyel tedaviye vankomisin ilave edilir.

Hib menenjit ve pnömoksik menenjitte antibiyotikten önce veya beraber başlanan steroidlerin nörolojik sekel oranını azalttığı sonucuna varmıştır. Gelişmekte olan ülkelerden yapılan bazı çalışmalarda ise steroidlerin nörolojik sekel üzerine fazla etkili olmadığı gösterilmiştir. Gerek ABD, gerek Avrupa'da steroidler yukarıda belirtilen amaçlar için bakteriyel menenjitte (yenidoğan hariç) rutin kullanılmaktadır⁽⁴⁾.

Önleme

Aşıların bakteriyel menenjitte önlemede çok etkin olduğu bulunmuştur. Hib aşısı ile universal aşılama, yapıldığı ülkelerde Hib'e bağlı invazif hastalığın % 99 azalmasına neden olmuştur⁽³⁾.

Polivalan menengokok aşısı (Grup A, C, Y ve W135 için) süt çocukları ve ufak çocuklarda yeterli immunojen olmadığı için kullanılamaz. Birçok ülkede C grubu menengokok aşı kullanılmaktadır ve etkin olduğu gösterilmiştir⁽¹³⁾.

2000 yılında ABD'de en sık invazif hastalık yapan 7 pnömokok suşuna karşı yeni bir konjuge aşı geliştirilmiştir. Yapılan izlemde bu aşının sepsis ve menenjit gibi invazif pnömokok infeksiyonlarının görülmesini % 90 azalttığı saptanmıştır⁽¹²⁾.

KAYNAKLAR

1. Andes DR, Craig WA: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis, *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:595-618.
2. Aujard Y, De la Rogue F, Levy C et al: Neonatal bacterial meningitis in France, *ESPID Congres*, p.25, Tampere (2004).
3. Centers for Disease Control: Progress toward elimination of Haemophilus

- influenzae type b invasive disease among infants and children: United States, 1998-2000, *MMWR* 2002;51:234-9.
4. Chaudhuri A: Adjunctive dexamethosone treatment in acute bacterial meningitis, *Lancet Neurol* 2004;3:54-62.
5. Ergenç H, Töreci K, Anđ Ö, Çetin ET: Pürtilan meninjit vakalarının klinik ve bakteriyolojik incelenmesi, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1974;4:51-63.
6. Kaplan SL: Clinical manifestations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis, *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:579-90.
7. Kessler SL, Dajani AS: Listeria meningitis in infants and children, *Pediatr Infect Dis* 1990;9:61-3.
8. Moreno MT, Vangas S, Poveda R, Saez-Llorens X: Neonatal sepsis and meningitis in a developing Latin American country, *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:516-20.
9. Neuma HB, Wald ER: Bacterial meningitis in childhood at the Children's Hospital of Pittsburgh: 1988-1998, *Clin Pediatr* 2001;40:595-600.
10. Pallares R, Viladrich PF, Linares J, Cabellos C, Guidol F: Impact of antibiotic resistance on chemotherapy for pneumococcal infections, *Microb Drug Resist* 1998;4:339-47.
11. Peters ML: Suspected meningitis in the emergency department: Diagnosis and management, *Clin Ped Emerg Med* 2003;4:186-94.
12. Posfay – Barbe KM, Wald ER: Pneumococcal vaccines, *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:177-84.
13. Riedo FX, Plikaytis BD, Broome CV: Epidemiology and prevention of meningococcal disease, *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:643-57.
14. Sáez – Llorens X, Mc Cracken GH Jr: Bacterial meningitis in neonates and children, *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:623-44.
15. Sáez – Lorens X, Mc Cracken Jr G: Bacterial meningitis in children, *Lancet* 2003;361:2139-48.
16. Salman N, Öneş Ü, Yalçın I : Outcome of neonatal meningitis, *Med Bull Istanbul* 1989;22:7-14.