

# Ülkemizde Çocuklarda İki Farklı Zaman Diliminde İzlenen Akut Bakteriyel Menenjitlerin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Children with Acute Bacterial Meningitis Treated in Two Separate Time Periods in Turkey

Aysun KARA UZUN<sup>1</sup>, Aysel YÖNEY<sup>2</sup>, Benal KUNAK<sup>2</sup>, Saliha KANIK YÜKSEK<sup>3</sup>, Hasan TEZER<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, Ankara, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Bakteriyel menenjit tıbbi acil bir durumdur. Tedavi edilmemiş bakteriyel menenjitlerde mortalite oranı %100'dür. Çalışmada, Türkiye'de *Haemophilus influenzae* tip b ve *Streptococcus pneumoniae*'ya karşı geliştirilmiş konjuge aşılardan Ulusal Bağışıklama Programı'na girmesinden önce ve sonra, 2 farklı dönemde, 2 farklı merkezde izlenen akut bakteriyel menenjitler değerlendirilerek, Türkiye'de yıllar içinde akut bakteriyel menenjit epidemiyolojisi, tedavi seçenekleri, komplikasyon oranlarındaki değişikliklerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma retrospektif bir çalışmadır. Çalışma; 1.10.1995-31.7.1996 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde (birinci merkez) akut bakteriyel menenjit tanısı ile izlenen 54 ve 1.2.2012-16.3.2016 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde (ikinci merkez), yine aynı tanıyla izlenen 17 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastalara bakteriyel menenjit tanısı Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre konulmuştur.

**Bulgular:** Birinci merkezde izlenen hastaların yaş aralığı 1 ay-14 yaş (ortalama 40.5 aydır). Hastaların %42.5'inde etken saptanmıştır. Saptanan mikroorganizmalar sırasıyla; *Neisseria meningitidis* (%52.2), *Streptococcus pneumoniae* (%26.1) ve *Haemophilus influenzae* tip b'dir (%17.4).

İkinci merkezde izlenen hastaların yaş aralığı 3 ay-18 yaş (ortalama 71.3 aydır). Hastaların %64.7'sinde etken saptanmıştır. *Streptococcus pneumoniae* %54.5 ile en fazla, *Neisseria meningitidis* %27.3 ile 2. sırada saptanmıştır.

**Sonuç:** Aradan geçen yıllar içerisinde dünyanın diğer ülkelerinde olduğu gibi, Türkiye'de de akut bakteriyel menenjit epidemiyolojisinde değişiklikler olduğu, görülme sıklığının azaldığı, *Haemophilus influenzae* tip b ve *Streptococcus pneumoniae*'ya karşı geliştirilmiş konjuge aşılardan Ulusal Bağışıklama Programı'na girmesinin etkileri gözlenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Aşı, Bakteriyel menenjit, Çocuk, Komplikasyon

### ABSTRACT

**Objective:** Bacterial meningitis is a medical emergency. The mortality rate in untreated bacterial meningitis is 100%. The aim of the present study was to determine the changes in acute bacterial meningitis epidemiology, treatment options and complication rates in Turkey over the years by evaluating acute bacterial meningitis treated in two different centers before and after the introduction of the conjugate vaccines against *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* into the National Immunization Program in Turkey.

**Material and Methods:** The study is a retrospective study. The study included 54 patients who were followed up for the diagnosis of acute bacterial meningitis at the Infectious Diseases Clinic of University of Health Sciences, Ankara Doctor Sami Ulus Children and Gynecology-Obstetrics Training and Research Hospital (first center) between September 1, 1995 and July 31, 1996 and 17 patients who were followed up with the same diagnosis at the Infectious Disease Clinic of University of Health Sciences, Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital (second center) between February 1, 2012 and March 16, 2016. Bacterial meningitis diagnosis was done according to the World Health Organization criteria.

**Results:** The age range of the patients who were treated at the first center was 1 month-14 years (mean age 40.5 months). The infectious agent was identified in 42.5% of the patients. *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b was most common pathogens, 52.2%, 26.1% and 17.4%, respectively.

The age range of the patients who were treated at the second center was 3 months-18 years (mean age 71.3 months). The infectious agent was identified in 64.7% of the patients. *Streptococcus pneumoniae* was the most common pathogen (54.5%), *Neisseria meningitidis* was the second (27.3%).

**Conclusion:** Similar to other countries, the epidemiology of the acute bacterial meningitis has changed and its incidence reduced in the past few years in Turkey. We can say that the effects of the introduction of conjugate vaccines against *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* into the National Immunization Program have been observed.

**Key Words:** Vaccine, Bacterial meningitis, Children, Complication

## GİRİŞ

Meningit beyin ve spinal kordu saran leptomeninksin iltihabıdır. Bakteriyel menenjit tıbbi acil bir durumdur. Uygun antibiyoterapinin başlanması için tanısal işlemlerin çok hızlı gerçekleştirilmesi gereklidir. Uygun tedaviye rağmen morbidite ve mortalite görülebilir. Hayatta kalanlarda sekel oranı yüksektir.

*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) ve *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) dünyada ve ülkemizde bakteriyel menenjit etkenleri arasında en sık görülenlerdir. Ülkemizde konjuge Hib aşısı 2006 yılında Ulusal Bağışıklama Programı'na (UBP) dahil edilmiş, 2008 yılında beş bileşenli aşı (DaBT-IPV-Hib) içerisinde uygulanmaya başlanmıştır. *S. pneumoniae* suşlarına karşı geliştirilen 7 bileşenli konjuge pnömokok aşısı 2008, 13 bileşenli aşı ise 2011 yılında UBP'na dahil edilmiştir (1,2).

Çalışmada, Türkiye'de bu iki aşının UBP'na girmesinden önce ve sonrasında, 2 farklı dönemde, 2 farklı 3. basamak merkezde izlenen akut bakteriyel menenjit (ABM) olguları değerlendirilerek, ülkemizde ABM epidemiyolojisi, tedavi seçenekleri, komplikasyon oranlarında yıllar içinde gözlenen değişikliklerin ortaya konulması amaçlanmıştır. Bunun yanı sıra, ABM sıklığının yıllar içinde azalması nedeniyle, konuyla ilgili sınırlı sayıda yayın olduğundan, çalışma verileriyle konuya katkı sağlanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma, 1.10.1995-31.7.1996 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde (1. merkez) ABM tanısı ile izlenen 54 ve 1.2.2012-16.3.2016 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde (2. merkez), yine aynı tanıyla izlenen 17 hasta üzerinde gerçekleştirilmiş olup, retrospektif bir çalışmadır.

Hastalara bakteriyel menenjit tanısı Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre konulmuştur:

1. Klinik olarak hastalıktan şüphelenilen çocuklarda (ateş, baş ağrısı, ense sertliği, fontanel bombeliği veya mental

durumda değişiklik), beyin-omurilik sıvısı (BOS) protein düzeyinin >100 mg/dL, glukoz düzeyinin <40 mg/dL veya %80'ini nötrofillerin oluşturduğu lökosit artışının (>100/mm<sup>3</sup>) olduğu, ama etkenin saptanmadığı olgular "olası olgular" olarak kabul edilmiştir.

2. Klinik olarak hastalıktan şüphelenilen çocuklarda (ateş, baş ağrısı, ense sertliği, fontanel bombeliği veya mental durumda değişiklik), etken olan bakterinin direkt (BOS, kan kültürlerinde izolasyonu) veya indirekt (BOS ve kan örneklerinin Gram boyaması) yöntemlerle saptandığı hastalar "doğrulanmış olgular" olarak kabul edilmiştir (3).

Birinci merkezde izlenen hastaların yaş aralığı 1 ay-14 yaş, ortalama 40.5 aydır. Yaşı 1-3 ay aralığındaki hastalara tedavide 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim)+ampisilin, >3 ay hastalara 3. kuşak sefalosporin (seftriakson), ampisilin+kloramfenikol, penisilin G+kloramfenikol tedavilerinden birisi başlanmıştır. Hastaların bir kısmına ilk dozu antibiyoterapiden önce olmak üzere 0.15mg/kg, 4 dozda, 4 gün süreyle deksametazon tedavisi başlanmıştır.

İkinci merkezde izlenen hastaların yaş aralığı 3 ay-18 yaş, ortalama 71.3 aydır. Hastalara başlangıçta 3. kuşak sefalosporin (seftriakson)+vankomisin tedavisi başlanmış, gerekli durumlarda antibiyoterapi değiştirilmiştir. Hastaların bir kısmına ilk dozu antibiyoterapiden önce olmak üzere 0.15mg/kg, 4 dozda, 4 gün süreyle deksametazon tedavisi başlanmıştır.

Her iki merkezde izlenen hastaların yatış süresince günlük ayrıntılı fizik muayeneleri ve nörolojik değerlendirmeleri yapılmış, gerekli durumda laboratuvar tetkiki istenmiş, kraniyal ultrasonografi, bilgisayarlı beyin tomografisi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), elektroensefalografi tetkikleri uygulanmıştır.

### İstatistiksel değerlendirme

Çalışmada istatistiksel analiz için Statistical Package for Social Science (SPSS) 17.0 versiyonu kullanılmıştır. Birinci merkezde izlenen hasta verilerinde tanımlayıcı istatistikler yapılmış, kategorik verilerde ki kare ( $\chi^2$ ) testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak  $P<0.05$  kabul edilmiştir. Ancak, iki merkezde izlenen hasta sayısı düşük olduğu için sadece tanımlayıcı istatistikler yapılabilmektedir.

**BULGULAR**

Birinci merkezde izlenen hastaların 29'u erkek (%53.7), 25'i (%46.3) kızdır. Hastaların %52'si (28/54) 1 ay-1 yaş, %20'si (11/54) 1-5 yaş, %28'i (15/54) ise 5-14 yaş aralığında olup, %72'si 5 yaş altındadır.

Hastaların %42.5'inde (23/54) mikroorganizma saptanmış olup, kültür pozitifliği %20.3'tür (%18.5 BOS, %1.8 kan kültür pozitifliği, sırasıyla 10 ve 1 hasta). Hastaların %33.3'ünde (18/54) BOS Gram boyaması pozitif olup, 6'sında BOS Gram boyama ve BOS kültür pozitifliği bir arada saptanmıştır. Hastaların %57.5'i (31/54) "olası olgular" dir. Mikroorganizmaların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Saptanan mikroorganizmalar sırasıyla; *N. Meningitidis* (%52.2), *S. pneumoniae* (%26.1) ve Hib'dir (%17.4).

Hastaların hastaneye başvuru süresi; %37'sinde <24 saat (20/54), %22.2'sinde 24-48 saat (12/54), %14.8'inde 48-72 saat (8/54), %26'sında >72 saattir (14/54). Hastaneye başvuruncaya kadar geçen sürenin komplikasyon gelişimi üzerine etkisi saptanmamıştır ( $p=0.069$ ).

Hastaların %28'i (15/54) hastaneye başvuru öncesinde ağızdan veya parenteral antibiyotik kullanmıştır. Bu oran, etken saptanmayan grupta %33'tür (10/31).

Hastaların hastaneye başvurularında, bilinç durumları Glasgow Koma Skalası (GKS) ile değerlendirilmiştir (4). Hastaların %37'sinde (20/54) bilinçte değişiklik saptanmamıştır. Komplikasyon gelişmeyen grubun %36'sının (13/36) bilinç durumunda değişiklik yok iken, %58'inde (21/36) letarji, %6'sında (2/36) stupor mevcuttur. Oranlar komplikasyon gelişen grupta ise sırasıyla %39 (7/18), %50 (9/18), %11 (2/18) olup, 2 grup arasındaki fark istatistiksel anlamlı değildir ( $p=0.48$ ).

Yaşı 1-3 ay aralığındaki hastalara tedavide sefotaksim+ampisilin, 3 ayın üstündeki hastalara seftriakson, ampisilin+kloramfenikol, penisilin G+kloramfenikol tedavilerinden birisi başlanmış, gerekli durumlarda antibiyoterapi değiştirilmiştir. Hastaların %55.5'ine (30/54) ilk dozu antibiyotik tedavisinden önce olmak üzere 0.15mg/kg, 4 dozda, 4 gün süreyle deksametazon tedavisi verilmiştir.

Hastaların %27.8'inde (15/54) persistan veya sekonder ateş saptanmıştır (sırasıyla 2,13 hasta). Persistan ateş saptanan hastalar subdural empiyem ve beyin absesi gelişen hastalardır. Sekonder ateş gelişen (%24) hastaların %30.7'sinde (4/13) sebep bulunamazken, %69.2'sinde (9/13) nazokomiyal enfeksiyon saptanmıştır.

Hastalarda ölüm gözlenmemiş olup, %33.3'ünde (18/54) nörolojik komplikasyon gözlenmiştir. Komplikasyon gelişen hastaların %72.2'si (13/18) 1 ay-1 yaş, %5.6'sı (1/18) 1-5 yaş, %22.2'si (4/18) 5-14 yaş aralığındadır. En yüksek komplikasyon 1 ay-1 yaş grubunda gözlenmiş olup, fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). Hastaların %70.3'üne ((38/54) Brain Auditory Evoked Response (BAER) testi uygulanmış olup, %13'ünün (7/54) BAER testinde bozukluk saptanmıştır. BAER testinde bozukluk saptanan hastaların işitme durumu ile ilgili takiplerine ulaşılamamıştır. Hastaların %16.7'sinde (9/54) subdural efüzyon, %5.6'sında (3/54) hidrosefali, %1.8'inde (1/54) beyin absesi, %3.7'sinde (2/54) VI. kranial sinir felci, %1.8'inde (1/54) ataksi, %3.7'sinde parezi (2/54, 1 monoparezi, 1 hemiparezi) gelişmiştir. Antibiyotik tercihleri, komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplarda istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ( $p=0.072$ ).

İkinci merkezde izlenen hastaların 12'si erkek (%70.6), 5'i (%29.4) kızdır. Hastaların %35.3'ü (6/17) 3 ay-1 yaş aralığında, %11.8'i (2/17) 1-5 yaş aralığında, %52.9'u (9/17) ise 5-18 yaş aralığında olup, %53'ü 5 yaş üstündedir.

Hastaların %64.7'sinde (11/17) etken saptanmış olup, kültür pozitifliği %53'dür (%41.2 BOS, %11.8 kan kültür pozitifliği, sırasıyla 7 ve 2 hasta). Hastaların %11.8'inde (2/17) BOS Gram boyaması ile tanı konulmuştur. Hastaların %35.3'ünde (6/17) ise tanı klinik ve BOS bulguları ile konulmuştur. *S. pneumoniae*'ya bağlı ABM tanısı alan 6 hastanın tamamında tanı kültür ile (4 hastada BOS, 2 hastada kan kültür pozitifliği), *N. meningitidis*'e bağlı ABM tanısı alan hastaların %66.7'sinde tanı BOS Gram boyaması, %33.3'ünde ise BOS kültür pozitifliği ile (sırasıyla 2 ve 1 hasta), 1 Hib ve grup *B streptococcus* menenjitinde ise tanı BOS kültür pozitifliği ile konulmuştur. *S. pneumoniae* saptanan hastaların %66.7'si yatış öncesi antibiyotik kullanmamış, %33.3'ü ağızdan antibiyotik kullanmış (4/6, 2/6), Hib ve grup *B streptococcus* saptanan hastalar da yatış öncesi antibiyotik kullanmamış, BOS kültüründe *N. meningitidis* saptanan hasta

**Tablo 1:** Toplum kökenli ABM etkenlerinin yaş gruplarına göre dağılımı (1. merkez).

| Mikroorganizma             | 1 ay-1 yaş (n) | 1-5 yaş (n) | 5-14 yaş (n) | Toplam n (%) |
|----------------------------|----------------|-------------|--------------|--------------|
| <i>N. meningitidis</i>     | 6              | 3           | 3            | 12 (%52.2)   |
| <i>S. pneumoniae</i>       | 4              | 1           | 1            | 6 (%26.1)    |
| <i>H. influenzae</i> tip b | 3              | 1           | -            | 4 (%17.4)    |
| Gram (-) enterik basiller  | 1              | -           | -            | 1 (%4.3)     |
| <b>Toplam</b>              | 14 (%60.9)     | 5 (%21.7)   | 4 (%17.4)    | 23 (%100)    |

**Tablo II:** Toplum kökenli ABM etkenlerinin yaş gruplarına göre dağılımı (2. merkez).

| Mikroorganizma             | 3 ay-1 yaş (n) | 1-5 yaş (n) | 5-18 yaş (n) | Toplam n (%) |
|----------------------------|----------------|-------------|--------------|--------------|
| <i>S. pneumoniae</i>       | 2              | 1           | 3            | 6 (%54.5)    |
| <i>N. meningitidis</i>     | -              | -           | 3            | 3 (%27.3)    |
| <i>H. influenzae</i> tip b | -              | -           | 1            | 1 (%9.1)     |
| Grup B streptococcus       | -              | -           | 1            | 1 (%9.1)     |
| <b>Toplam</b>              | 2 (%18.2)      | 1 (%9.1)    | 8 (%72.7)    | 11 (%100)    |

ise yatış öncesi ağızdan antibiyotik kullanmıştır. Etkenlerin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir.

Saptanan mikroorganizmalar sırasıyla *S. pneumoniae* (%54.5), *N. meningitidis*'dir (%27.3).

Hastaların hastaneye başvuru süresi; %23.5'inde <24 saat (4/17), %17.7'sinde 24-48 saat (3/17), %5.9'unda 48-72 saat (1/17), %52.9'unda >72 saattir (9/17).

Hastaların %41.2'sinde hastaneye başvuru öncesi ağızdan veya parenteral antibiyotik kullanım öyküsü bulunmaktadır. Bu oran etken saptanmayan grupta %50 iken (3/6), etken saptanan grupta daha düşüktür (%36.4, 4/11). Etken saptanmayan gruptan yatış öncesi antibiyotik kullanan 3 hastanın 2'si parenteral, etken saptanan gruptaki hastaların ise tamamı ağızdan antibiyotik kullanmıştır.

Çalışmamızda ikinci merkezde izlenen *S. pneumoniae* menenjitli 6 hastanın 1'inin konjuge pnömokok aşısı serisi tamamlanmış, 2'sinin yaşlarından dolayı aşı serisi tamamlanmamış, üç hasta ise 2008 yılı öncesi doğdukları için aşısızdır. Hib menenjitli tanı alan bir hastanın da 2006 yılı öncesi doğduğu için konjuge Hib aşısı yoktur.

Hastaların bilinç durumları GKS ile değerlendirilmiş olup, hastaneye başvuru sırasında hastaların %76.4'ünde (13/17) bilinçte değişiklik saptanmamış, %5.9'u letarjik (1/17), %11.8'inde stupor (2/17), %5.9'unda koma hali (1/17) mevcuttur. Hastaneye başvuru sırasında bilinçte değişiklik saptanan hastaların tümünde komplikasyon gelişmiştir. Bu hastalardan koma hali mevcut hastada görüntüleme kafa içi basınç artışı bulguları, stupor halindeki iki hastanın birinde beyin absesi, diğerinde konvülsiyon, letarjik hastada ise VI. kranial sinir felci gelişmiştir. Hastaneye başvuru sırasında, *S. pneumoniae* menenjitli saptanan hastaların ikisinde stupor hali mevcuttur.

*S. pneumoniae* menenjitli tanı alan 6 hastanın 4'ünde seftriakson+vankomisin, 2'sinde vankomisin+imipenem, *N. meningitidis* saptanan 3 hasta, Hib saptanan bir hastada seftriakson, grup B streptococcus saptanan 1 hastada seftriakson+vankomisin tedavisi kullanılmıştır. Mikroorganizma tespit edilemeyen 6 hastaya ampirik olarak seftriakson+vankomisin tedavisi başlanmıştır. Hastaların %11.8'ine (2/17) ilk dozu antibiyotik tedavisinden önce olmak üzere 0.15mg/kg/gün 4 dozda, 4 gün süreyle deksametazon tedavisi başlanmıştır.

Hastaların %23.5'inde (4/17) persistan ateş saptanmış, hiçbir hastada sekonder ateş gelişmemiştir. Persistan ateş saptanan 2 hasta konvülsiyon geçiren, diğer 2 hasta ise beyin absesi saptanan hastalardır. Persistan ateş saptanan hastaların %75'i (3/4) *S. pneumoniae*, %25'i (1/4) grup B streptococcus saptanan hastalardır.

Hastalarda ölüm ve uygunsuz ADH Sendromu gözlenmemiştir. Hastaların %53'ünde (9/17) komplikasyon gelişmiştir. Hastaların tamamına BAER testi yapılmış olup, %17.7'sinde (3/17) BAER testinde bozukluk saptanmıştır. *S. pneumoniae* menenjitlerinin %33.3'ünde (2/6) ve Hib menenjitli hastanın BAER testinde bozukluk saptanmıştır. Hastaların %23.6'sında (4/17) konvülsiyon, %17.6'sında (3/17) beyin absesi, %5.9'unda (1/17) VI. kranial sinir felci, %5.9'unda (1/17) MRG'de beyin ödemi saptanmıştır. *S. pneumoniae* menenjitli 6 hastanın 4'ünde konvülsiyon, 2'sinde beyin absesi, grup B streptococcus saptanan bir hastada beyin absesi, *N. meningitidis* saptanan 3 hastanın 1'inde ise VI. kranial sinir felci gelişmiştir. Komplikasyon gelişen hastaların %33.3'ü (3/9) 3 ay-1 yaş, %11.1'i (1/9) 1-5 yaş, %55.6'sı (5/9) ise 5-18 yaş aralığındadır. Komplikasyon gelişen hastaların %55.5'i (5/9) şikayetler başladıktan 72 saat ve sonrasında hastaneye başvurmuştur.

## TARTIŞMA

Akut bakteriyel menenjit, erken tanı ve doğru tedavi gerektiren acil bir durumdur. Yıllar içinde ABM epidemiyoloji, mikrobiyoloji, tedavisinde yeni gelişmeler olmuştur. Özellikle de, *S. pneumoniae*, Hib ve *N. meningitidis*'e karşı geliştirilmiş aşular ile ABM'leri önlemede önemli sonuçlar elde edilmiştir. ABM etiolojisinde en çok rastlanan patojenler *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* olmasına karşın, değişik coğrafi bölgelerde etiyolojik ajanlar ve sıklıkları değişiklik gösterebilmektedir (5,6).

Çalışmada bu iki aşının Türkiye'de UBP'na girmesinden önce ve sonra olmak üzere iki farklı dönemde, iki farklı 3. basamak merkezde izlenen ABM değerlendirilerek, ülkemizde yıllar içinde ABM epidemiyolojisi, tedavi seçenekleri, komplikasyon oranlarındaki değişikliklerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Tüm dünyada, konjuge Hib ve pnömokok aşularının 1990-2000 yıllarından itibaren uygulamaya başlanması ile birlikte ABM görülme oranlarında yıllar içinde azalma olmuştur. Ancak, halen en yüksek insidans 2 ay altındaki bebeklerde (7). Çalışmamızda; aradan geçen 16 yıl içinde ABM görülme oranında düşüş olduğu gözlenmektedir.

Çalışmamızda; 1995-1996 yılları arasında ABM'lerde sırasıyla *N. meningitidis* (%52.2), *S. pneumoniae* (%26.1), Hib (%17.4) saptanmış, 2012-2016 yılları arasında ise *S. pneumoniae* (%54.5), *N. meningitidis* (%27.3) saptanmıştır. 1995-1996 yılları arasında bu 3 etkenin büyük kısmı 1 yaş altında olmak üzere, *N. meningitidis*'e bağlı menenjitlerin %75'i, *S. pneumoniae*'e bağlı menenjitlerin %66.7'si, Hib'e bağlı menenjitlerin tamamı 5 yaş altında gözlenmiştir. Ancak yine de *N. meningitidis* menenjitlerinin %25'lik kısmı 5 yaş üstünde gözlenmiştir. 2012-2016 yılları arasında ise *S. pneumoniae* menenjiti saptanan hastaların %50'si, *N. meningitidis* menenjitli hastaların tamamı, Hib menenjiti saptanan 1 hasta 5-18 yaş aralığındadır. Yaş dağılımındaki bu farklılığın hastalarımızın konjuge pnömokok ve Hib aşı durumları ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda, konjuge Hib aşısının 2006 yılında UBP'na girmesinin ABM'lerde Hib'e bağlı menenjit görülme olasılığını azalttığı gözlenmektedir. Yine çalışmamızın sonuçlarına bakarak, ülkemizde *N. meningitidis*'in 5 yaş üstünde de ABM etiolojisinde halen önemini koruduğunu söyleyebiliriz. Uysal ve ark. (8) tarafından 1995-98 yılları arasında yapılan çalışmada, ABM'lerde en sık saptanan etkenler sırasıyla *S. pneumoniae* (%32), *N. meningitidis* (%23) ve Hib (%20) olmuştur. Ceyhan ve ark. (9) 2005-2006 yılları arasında yaptığı çok merkezli, prospektif çalışmada, 1 ay-17 yaş aralığında ABM'lerde en sık saptanan üç etken *N. meningitidis* (%56.5) başta olmak üzere, *S. pneumoniae* (%22.5), Hib'dir (%20.5). Bu çalışmada hem ABM, hem de bu üç etken en fazla 1 ay-1 yaş aralığında görülmüştür. Yine bu çalışmada, *N. Meningitidis* ilk 7 yaş başta olmak üzere, 14-16 yaş grubu hariç (%6 *N. meningitidis*, %7 *S. pneumoniae*) tüm yaş gruplarında ilk sırada saptanan etken olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2001-2004 yıllarında yapılan çok merkezli retrospektif, 1 ay-18 yaş aralığını kapsayan bir çalışmada, 3 ay-3 yaş aralığında *S. pneumoniae* (%45), *N. meningitidis* (%34), grup *B streptococcus* (%11), gram negatif basiller (%9), 3-10 yaş aralığında *S. pneumoniae* (%47), *N. meningitidis* (%32), 10-18 yaş aralığında *N. meningitidis* (%55) oranında saptanmıştır. ABD'nde, konjuge pnömokok aşısından sonra azalma sağlanmakla birlikte, *S. pneumoniae* çocuklarda halen ABM etiolojisinden en fazla sorumlu etken olmaya devam etmektedir (7-10).

Çalışmamızda; yıllar içinde ABM'lerde etken saptanma oranlarında artış kaydedildiği gözlenmekte olup, oran 16 yılda %42.5'lerden %64.7'lere yükselmiştir. Yine yıllar içinde mikroorganizmayı kültürde üretme oranlarında da artış sağlanmış olup, oran %20.3'ten %53'e yükselmiştir. Ceyhan ve ark. (9) 2005-2006 yılları arasında yaptığı çalışmada BOS kültür, PCR ve lateks aglütinasyon yöntemleri kullanılarak hastaların %60'ında etken saptanmış, sadece BOS kültür pozitifliği ise %17 olarak bulunmuştur. Yunanistan'da yapılmış, 32 yıllık bir süreyi kapsayan çalışmada, 2477 ABM'li çocukta, hastaların %53.7'sinde etken saptanmıştır (11).

Birinci merkeze başvuran hastaların %59.2'si şikayetler başladıktan sonraki ilk 48 saat içinde hastaneye başvururken,

2. merkezdeki hastaların %59'u 2 günden fazla süren şikayetler nedeniyle hastane başvurusu yapmışlardır. Sonuç, 2. merkeze başvuran hastaların %53'ünün 5-18 yaş grubunda olmasından dolayı, çocukların yaşları büyüdükçe şikayetlerinin aileler tarafından daha az önemsenmesi ile ilgili olabilir.

Çalışmamızda aradan geçen 16 yılda, hastaneye başvuru öncesi antibiyotik kullanım oranı %28'den %43.2'ye yükselmiştir. İkinci merkezde antibiyotik kullanım oranı etken saptanmayan grupta %50 iken, etken saptanan grupta daha düşüktür (%36.4). Tamamı kültür pozitifliği ile tanı konulan *S. pneumoniae* menenjiti hastaların %33.3'ü, *N. meningitidis* saptanan 3 hastadan BOS kültür pozitifliği ile tanı alan 1 hasta, hastaneye başvuru öncesi ağızdan, Gram boyamasında etken saptanan diğer hasta ise parenteral antibiyotik kullanmıştır. Yapılan bir çalışmada, lomber ponksiyon (LP) öncesi ağızdan antibiyotik kullanımında BOS sitolojisinde ufak bir değişiklik saptanırken, BOS biyokimyasında önemli değişiklikler saptanmıştır. Çalışmada, LP öncesi antibiyotik kullanımı ile sadece BOS kültürünün değil, Gram boyamasının da etkileneceği belirtilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, LP öncesi parenteral antibiyotik kullanan hastalarda BOS kültürünün daha kısa sürede negatifleştiği bulunmuştur. Çalışmada bu süre, geniş spektrumlu sefalosporin alan *N. meningitidis*'li hastalarda, *S. pneumoniae* saptanan hastalardan daha kısa bulunmuştur. Ceyhan ve ark.'nın yaptığı çalışmada, BOS kültür pozitifliği saptanan hastaların %17'si, BOS kültür negatifliği saptanan hastaların ise %55'inde LP öncesi antibiyotik kullanım öyküsü vardır (9,12,13).

Akut bakteriyel menenjitlerde, hastaneye kabulde sıklıkla bilinç durumunda değişiklik vardır ve genelde hafif düzeydedir. Literatürde hastaneye başvuru sırasındaki bilinç durumunun komplikasyon ve sekel gelişimi ile bağlantısı olabileceği belirtilmektedir (14,15). Çalışmamızda birinci merkezde izlenen hastalardan %63'ünde hastaneye başvuruda GKS'na göre bilinç durumunda değişik derecelerde bozulma saptanmakla birlikte, komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların büyük kısmında bilinçte hafif derecede değişiklik saptanmış olup, iki grubun tamamında hastaların %8.5'inde stupor hali mevcuttur. İkinci merkezde izlenen hastaların ise daha azında (%24.6) bilinç durumunda değişiklik saptanmakla birlikte, hastaların %17.6'sında stupor veya koma hali mevcuttur. İkinci merkezde izlenen hasta sayısı az olsa da, bilinçte değişiklik gözlenen hastaların tamamında komplikasyon gelişmiştir. Hastalardan stupor ve koma gözlenen 2 hasta 3 ay-1yaş, stupor gözlenen diğer hasta ise 5-18 yaş aralığındadır.

Persistan ateş, tedavi başlangıcından sonra ateşin halen 8. gün ve sonrasında devam etmesi, sekonder ateş ise 24 saat süren ateşsiz dönemden sonra ateşin tekrar yükselmesi olarak tanımlanır. ABM seyri sırasında persistan veya sekonder ateş gözleendiğinde süperatif komplikasyonlar ve nazokomiyal enfeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır (16-18). Çalışmamızda da her iki merkezde izlenen, persistan ateş saptanan hastalarda komplikasyon geliştiği gözlenmektedir. Yine çalışma sonucunda, 1. merkezde izlenen hastalarda saptanan

sekonder ateşten %69.2 oranında nazokomiyal enfeksiyon sorumlu olmasına ve diğer merkezde nazokomiyal enfeksiyon gözlenmemesine bakılarak, aradan geçen yıllar içinde hastane kaynaklı bulaşları önlemede yol alındığı söylenebilir.

Çalışmamızda, 2. merkezde izlenen hastaların %94.1'ine ampirik olarak 3. kuşak sefalosporin (seftriakson)+vankomisin tedavisi, *N. meningitidis* üretilen hastaya ise (%5.9) tek başına seftriakson tedavisi başlanmıştır. *S. pneumoniae* üremesi olan 2 hastada (%11.8) tedavi daha sonra vankomisin +imipenem şeklinde değiştirilmiştir. Etkin saptandığında, *N. meningitidis* menenjitli 2, Hib menenjitli bir hastanın tedavisi seftriakson şeklinde değiştirilmiştir. Çalışmamızda, ülkemizde aradan geçen yıllar içinde bakteriyel direnç nedeniyle antibiyotik tercihlerinin değiştiği gözlenmektedir. Çalışmamızla benzer şekilde başka çalışmalarda da, yıllar içinde *S. pneumoniae*'lerin geliştirdiği penisilin direnci nedeniyle ABM'lerde daha geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanıldığı gözlenmektedir (19-21). Çalışmamızda 1. merkezde izlenen hastaların %17.4'ünü Hib menenjitleri oluştururken, hastalara yüksek oranda (%55.5) deksametazon tedavisi başlandığı gözlenmektedir. Oysa, 2. merkezde izlenen hastalara daha düşük oranda (%11.8) deksametazon tedavisi başlanmıştır. Bu hastalardan 1'i BOS kültüründe *S. pneumoniae*, diğeri Hib üretilen 2 hastadır. Çalışmamızda, yıllar içinde ABM'lerde deksametazon kullanım oranlarımızın düştüğü gözlenmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi Enfeksiyon Hastalıkları Komitesi deksametazon tedavisini Hib menenjitlerinde antibiyotik tedavisinden önce, eş zamanlı veya antibiyotik tedavisinden sonraki ilk 1 saat içerisinde önermekte, etkin bilinmeyen veya 6 haftanın üzerindeki *S. pneumoniae* menenjitleride yarar-zarar oranını göz önünde bulundurarak önermektedir (19).

Akut bakteriyel menenjit seyri sırasında sistemik ve nörolojik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Farklı çalışmalarda, çalışmanın yapıldığı tarih, takip süresi ile bağlantılı olarak nörolojik komplikasyon oranları da farklılık göstermektedir. 1955-93 yılları arasındaki, 45 prospektif çalışmanın olduğu, 4920 hastayı kapsayan bir meta-analizde hastane taburculuğunda nörolojik sekel oranı gelişmiş ülkelerde %16, gelişmekte olan ülkelere ise %26 olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda, her iki merkezde gözlenen komplikasyon oranları literatürden fazladır (sırasıyla %33.3, %53) (22). Durumun, sonuçların hastalarımızın kısa dönem sonuçları olması ile ilgili olduğunu düşünüyoruz. Çalışmalarda, küçük yaş grubunda, semptom başlangıcı ile hastaneye başvuru süresi 2 gün ve üstünde olanlarda, fokal nörolojik bulgusu olanlarda, *S. pneumoniae* menenjitlerinde gidişatın daha kötü olduğu gösterilmiştir (22-25). Literatürden farklı olarak, 1. merkezde izlenen hastalarda 1 ay-1 yaş aralığında, ikinci merkezdeki hastalarda ise 5-18 yaş aralığında komplikasyon daha fazla gözlenmiştir. Sonuç, 2. merkezde izlenen hastaların büyük kısmının 5-18 yaş aralığında olması ve hastaların %59 gibi büyük kısmının semptom başlaması ile hastaneye başvuru arasındaki sürenin 2 günün üstünde olması ile ilgili olabilir. Birinci merkezde izlenen hastalarda komplikasyon gelişimi ile hastane-

ye başvuru için geçen süre arasında bir ilişki saptanmamıştır. Sonuç, 1. merkezde izlenen hastaların %59.2 gibi büyük kısmının hastaneye başvuru süresinin 48 saatin altında olması ile ilgili olabilir. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda, 2. merkezde *S. pneumoniae*'ya bağlı ABM'lerin daha komplikasyonlu seyrettiği söylenebilir (%33.3, 2/6 hasta) (11,22,24,26). Pürülan menenjit geçiren hastalarda uzun dönemde en sık görülen sekellerden biri işitme kaybıdır ve *S. pneumoniae* menenjitlerinde işitme kaybı diğer etkenlere oranla 2-3 kat daha fazla gözlenmektedir. Çalışmamızda da, *S. pneumoniae* menenjitli hastaların %33.3'ünde BAER testinde bozukluk saptanmıştır. Bakteriyel menenjitli tüm çocukların taburcu olmadan önce veya taburculuğun ilk bir ayında işitme testleri yapılmalıdır (24,27). Birinci merkezde hastalara yüksek oranda (%70.3) BAER testi uygulanırken, 2. merkezdeki hastaların tamamına test uygulanmıştır. Çalışmamızda her iki hastanede gözlenen komplikasyonların içeriği literatürle benzer oranlardadır (14,24,28).

Sonuç olarak; aradan geçen yıllar içerisinde dünyanın diğer ülkelerinde olduğu gibi, ülkemizde de ABM epidemiyolojisinde değişiklikler olduğu, ABM görülme sıklığının azaldığı, konjuge Hib ve pnömokok aşlarının UBP girmesinin etkilerinin gözlemlendiğini söyleyebiliriz. Ülkemizdeki *N. meningitidis*'e bağlı invaziv hastalıkların önlenmesi için geliştirilecek aşılama stratejilerinde, mikroorganizmanın epidemiyolojisinin takip edilmesi oldukça önemlidir. Çalışmamızın sonuçlarının daha büyük olgu serilerini içeren çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Silva WA, Pinheiro AM, Coutinho LG, Marinho LAC, Lima LFA. Epidemiological profile of acute bacterial meningitis in the State of Rio Grande do Norte, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010 43:455-7.
2. millipediatri.org.tr/Uploads/EditorImages/files/asilama.pdf. Erişim tarihi: 12 Temmuz 2016.
3. World Health Organisation. Vaccine research and development. Generic protocol for population-based surveillance of Haemophilus influenzae type B. Geneva, 1996. (<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9723.pdf>).
4. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351:1849-59.
5. Roca A, Bassat Q, Morais L, Machevo S, Sigaúque B, O'Callaghan C, et al. Surveillance of acute bacterial meningitis among children admitted to a district hospital in rural Mozambique. *Clin Infect Dis* 2009; 48:172-80.
6. Mani R, Pradhan S, Nagarathna S, Wasiulla R, Chandramuki A. Bacteriological profile of community acquired bacterial meningitis: A ten-year retrospective study in a tertiary neurocare centre in South India. *Indian J Med Microbiol* 2007;25:108-14.
7. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med* 2011;364:2016-25.
8. Uysal G, Güven A, Köse G, Yüksel G, Yüksel S, Oskovi H. Çocukluk çağında akut bakteriyel menenjitlerde etyolojik ajanlar, klinik tablo ve prognoz. *T Klin Pediatri* 2001;10:93-8.

9. 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;14:1089-96.
10. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R; Bacterial Meningitis Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Children with bacterial meningitis presenting to the emergency department during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med* 2008;15:522-8.
11. Theodoridou MN, Vasilopoulou VA, Atsali EE. Meningitis registry of hospitalized cases in children: Epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32-year period. *BMC Infect Dis* 2007;7:101.
12. Nigrovic LE, Malley R, Macias CG, Kanegaye JT, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, et al. Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics* 2008;122:726-30.
13. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: Defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001;108:1169-74.
14. Kim KS. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al. (eds). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014:425.
15. Roine I, Peltola H, Fernández J, Zavala I, González Mata A, González Ayala S, et al. Influence of admission findings on death and neurological outcome from childhood bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2008;46:1248-52.
16. Lin TY, Nelson JD, McCracken GH Jr. Fever during treatment for bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:319-22.
17. Chávez-Bueno S, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:795-810.
18. Klein JO, Feigin RD, McCracken GH Jr. Report of the task force on diagnosis and management of meningitis. *Pediatrics* 1986;78:959-82.
19. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (eds). *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2015:626.
20. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (eds). *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2015:547.
21. American Academy of Pediatrics. Haemophilus influenzae infections. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (eds). *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2015:368.
22. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:389-94.
23. Anderson V, Anderson P, Grimwood K, Nolan T. Cognitive and executive function 12 years after childhood bacterial meningitis: Effect of acute neurologic complications and age of onset. *J Pediatr Psychol* 2004;29:67-81.
24. Koomen I, Grobbee DE, Roord JJ, Donders R, Jennekens-Schinkel A, van Furth AM. Hearing loss at school age in survivors of bacterial meningitis: Assessment, incidence, and prediction. *Pediatrics* 2003;112:1049-53.
25. Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, Feigin RD. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990;323:1651-7.
26. Grimwood K, Anderson P, Anderson V, Tan L, Nolan T. Twelve year outcomes following bacterial meningitis: Further evidence for persisting effects. *Arch Dis Child* 2000;83:111-6.
27. Saez-Llorens X, McCracken GH Jr. Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2008:284-91.
28. Taylor HG, Schatschneider C, Minich NM. Longitudinal outcomes of Haemophilus influenzae meningitis in school-age children. *Neuropsychology* 2000;14:509-18.