

Çocuklarda Akut Bakteriyel Menenjitlere Güncel Yaklaşım

Current Approach to Acute Bacterial Meningitis in Children

Sevim Gonca KOCAGÖZOĞLU¹, Aslınur ÖZKAYA PARLAKAY²

¹Kahramankazan Hamdi Eriş Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye

²Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Erken çocukluk döneminde komplikasyonlarının ağır seyretmesi ve uzun dönem morbiditesinin yüksek olması nedeniyle akut bakteriyel menenjit bu yaş grubunda en önemli enfeksiyonlar arasında yer alır. Menenjit etkenleri yaşa, konak faktörlerine, yaşanan bölgelere göre farklılık gösterir. Menenjitin semptom ve bulguları sistemik enfeksiyonla ilişkili ateş, iştahsızlık, zayıf beslenme, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyon semptomları gibi nonspesifik bulgulardan, meningeal iritasyon bulguları, kafa içi basınç artışı sendromu ve nöbetlere kadar değişiklik gösterir. Akut bakteriyel menenjitin erken tanısı ve tedavisine hızla başlanması hastalığın prognozu açısından çok önemlidir. Tanıda altın standart yöntem, etkenin beyin omurilik sıvısında gösterilmesidir. Tedavi protokolü enfeksiyonun eradikasyonu için en kısa zamanda uygun antibiyotik tedavisinin başlanması, enfeksiyona bağlı sekellerin en aza indirilmesi ve eğer kardiyopulmoner bozukluk varsa destek sağlanmasıdır. Aşılanma ve kemoprofilaksi bakteriyel menenjit gelişimini azaltan iki önemli antitedir. Türkiye'de pnömokok ve Hib aşılarının ulusal aşı programına dahil edilmesiyle meningokok menenjitinin görülme sıklığı artmıştır. Meningokok aşısı risk grubundakilere kuvvetle önerilirken, yaygınlığı dünyada bölgesel olarak değişiklik gösterdiğinden aşı tercihi, lokal epidemiyolojik ve ekonomik değerlendirmelere göre ülke bazında yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Menenjit, Meningokok aşısı, Tedavi

ABSTRACT

In early childhood, due to severe course of complications and long term morbidity, acute bacterial meningitis is one of the most important infection diseases. Causative agents are different according to age, host factors and living areas. Meningeal symptoms and findings vary from non-specific findings such as fever, poor feeding, head ache, upper airway infection symptoms to meningeal irritation findings, increased intracranial pressure syndrome and seizures. Early diagnosis and rapid treatment of acute bacterial meningitis is very important for the prognosis of the disease. The gold standart of the diagnosis is showing the agent in cerebrospinal fluid. The treatment protocol includes starting appropriate antibiotics rapidly, minimizing sequelae due to infection and providing supportive treatment if there is a cardiopulmonary disorder. Vaccination and chemoprophylaxis are two important entities that reduce the development of bacterial meningitis. In Turkey since the addition of Hib and pneumococcal vaccines to national vaccine programme, the incidence of meningococcus meningitis has increased. While the meningococcal vaccine is strongly recommended for risk groups, since its prevalence varies regionally in the world, the choice of vaccine should be made on country basis according to local epidemiological and economic evaluations.

Key Words: Child, Meningitis, Meningococcal vaccine, Treatment



KOCAGÖZOĞLU SG
ÖZKAYA PARLAKAY A

: 0000-0002-3983-0090
: 0000-0001-5691-2461

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Conflict of Interest: On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Atf yazım şekli / How to cite : Kocagözoğlu SG ve Özkaya Parlakay A. Çocuklarda Akut Bakteriyel Menenjitlere Güncel Yaklaşım. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:437-446.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Sevim Gonca KOCAGÖZOĞLU

Kahramankazan Hamdi Eriş Devlet Hastanesi, Ankara, Türkiye
E-posta: goncadeprem@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 28.12.2020

Kabul tarihi / Accepted : 25.05.2021

Elektronik yayın tarihi : 16.09.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.848175

GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları, çocukluk çağında nörolojik bulgulara ateşin eşlik ettiği hastalıkların başında gelir. Birçok etken ile oluşabilmekle birlikte etkenler yaşa, konağın özelliklerine ve coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterir. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonuna en sık virüsler neden olurken, bakteriyel etkenler ikinci sıklıkta görülür. Bunu parazitler, funguslar, mikobakteriler ve spiroketler takip eder (1).

Akut bakteriyel menenjit, meninkslerin bakteriyel enfeksiyonuna sekonder enflamasyondur. Erken çocukluk döneminde komplikasyonların ağır olması ve uzun dönem morbiditesinin yüksek olması nedeniyle akut bakteriyel menenjit bu yaş grubunda en önemli enfeksiyonlar arasında yer alır. Ateşli infantlarda insidansı yüksek olup, bilinç değişikliği ve nörolojik fonksiyon bozukluğunun varlığında mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir (2).

Etiyoloji

Bir aydan büyük çocuklarda bakteriyel menenjite en sık neden olan etkenler *Streptococcus pneumoniae* ve *Neisseria meningitidis*'tir (1). Geçmiş yıllarda sık karşılaşılan bir etken olan *Haemophilus influenzae* tip b gelişmiş ülkelerde etkin yürütülen aşılama programları sayesinde daha nadir olarak görülmeye başlamıştır (2). Son yıllarda *Streptococcus pneumoniae* ve *Neisseria meningitidis*'e karşı geliştirilen konjuge aşıların yaygın kullanımıyla bu etkenlerin de görülme sıklığında azalma olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1997-2010 yılları arasında en sık görülen bakteriyel menenjit etkenleri sırasıyla *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* tip b olarak tespit edilmiştir (3). Aşılama programları sayesinde *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* tip b gelişmiş ülkelerde daha az görülmeye başlamıştır ama aşıları tamamlanmamış bireylerde ve gelişmekte olan ülkelerde bu etkenlerin mutlaka göz önünde bulundurulması gerekmektedir (1).

Ülkemizde 2005-2012 yılları arasında Ceyhan ve ark. (4) yaptığı çok merkezli prospektif surveyans çalışmasında menenjit nedeniyle hastanede yatan 1452 hastadan Beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinin kültür ve polimeraz zincir reaksiyon (PCR) sonuçları *N. meningitidis* %51.6, *S. pneumoniae* %30.2, *H. influenzae* tip b %18.1 olarak saptanmıştır. *N. meningitidis* suşlarının %38.1'inin serogrup W-135 olduğu görülmüştür. Daha önce ülkemizde saptanan akut bakteriyel menenjit insidansı 100.000'de 3.5 vaka iken bu çalışmada 100.000'de 0.9 vaka olarak bulunmuştur. İnsidansta bu düşüşün 2006 yılında *H. influenzae* tip b aşısının ulusal aşı programına dahil edilmesi sonucu olduğu düşünülmektedir (4). Yine Ceyhan ve ark. (5) yaptığı 2015 ve 2018 yılları arasında çok merkezli yapılan prospektif surveyans çalışmasında ise menenjit şüphesiyle hastaneye yatan 994 çocuğun 125'inin BOS PCR sonuçlarında Hib %2.4, *S. pneumoniae* %26, ve *Neisseria meningitidis* %71 olarak bulunmuştur. En sık görülen serogrup MenB olmuştur.

Serogrup W 2015, 2016 ve 2017'de %13.9 iken 2018'de %7.5 olarak bulunmuş ve Serogrup C'ye ise hiç rastlanmamıştır (5).

Yenidoğan döneminde görülen bakteriyel menenjit etkenleri çocukluk grubunda görülenlerden farklılık göstermektedir. Yenidoğan döneminde görülen en sık bakteriyel menenjit etkenleri Grup B *Streptokok*, *Escherichia coli* ve *Listeria monocytogenes*'tir. Grup B *Streptokok* enfeksiyonlarının %77'si ilk 4 günde görülürken, %50'si 5-28. günlerde enfeksiyona neden olmaktadır (6). *E. coli* menenjitinin ortalama başlangıç zamanı 14 gün olup preterm infantlarda term infantlardan 7 kat daha fazla görülür (7).

Konak faktörleri de etyolojide önemli rol oynar. Altta yatan immunolojik (HIV, hipogamaglobulinemi, kompleman eksiklikleri, T lenfosit bozuklukları) veya anatomik (aspleni, dalak disfonksiyonu, kohlear defekt veya implant) bozukluklarda; mukokutanöz bariyerden BOS sızıntısı olan durumlarda; diabetes mellitus veya talasemi majör hastalıklarında veya ventriküloperitoneal (V/P) şant varlığında bazı etkenler ön planda olabilir (1,2,8). Tablo 1'de hasta ile ilgili risk faktörlerine göre en sık görülen etkenler özetlenmiştir (1).

Patogenez

Akut bakteriyel menenjit, etken mikroorganizmaların hematojen yol ile kan-beyin bariyerini aşarak meninkslere ulaşması ve burada çoğalarak enflamasyonu başlatması ile oluşur. Patojenler özgün yüzey bileşenleri ve invazyon faktörleri aracılığı ile sıklıkla nazofarinkste kolonize olur. Menenjit etkeni olan bakterilerin en önemli virulans faktörlerinden biri kapsülleridir. Polisakkarit yapıdaki bu kapsül nötrofil fagositozunu ve kompleman aracılı bakterisidal aktiviteyi inhibe eder. Splenektomi, fonksiyonel aspleni gibi durumlarda alternatif kompleman yolağındaki bozukluk sonucu kapsüllü bakterilerin dolaşımdan temizlenmesi güçleşir ve kan beyin bariyerine ulaşmaları kolaylaşır. Mannoz

Tablo 1: Hasta ile İlgili Risk Faktörlerine Göre Etkenler (1).

Risk Oluşturan Durum	Olası Etken
Kafa tabanı kırığı BOS kaçağı Orak hücreli anemi, Nefrotik sendrom DM Otit, sinüzit	<i>S. pneumoniae</i>
Kompleman eksiklikleri Aspleni Kalabalık yaşam ortamları Salgınlar	<i>N. meningitidis</i>
Aspleni HIV enfeksiyonu Orak hücreli anemi Sinüzit, otit	<i>H. influenzae</i> tip b
İmmün yetmezlik HIV Yenidoğan DM Kronik karaciğer hastalığı Malignensi	<i>L. monocytogenes</i>

bağlayan lektin ve properdin gibi önemli kompleman yollarındaki fonksiyonel ve genetik bozukluklar sonucu özellikle invazif meningokokal hastalıklar gelişmektedir.

Kan beyin bariyerine ulaşan bakteriler epitel hücreleri arasında subaraknoid alana ulaşarak merkezi sinir sistemine dağılırlar. Etken mikroorganizmalar travma veya terapotik girişimler (V/P şant, spinal anestezi) sonucu BOS'a direkt olarak da ulaşabilirler. Beyin omurilik sıvısında savunma sistemlerinin doğal olarak yetersiz olması nedeniyle buraya ulaşan bakteriler hızlıca çoğalırlar. Alandaki sitokinlerin vazojenik ödem etkisi, hücre zedelenmesine bağlı BOS geri emiliminin bozulması ve Antidiüretik hormon (ADH) salınımı artışına bağlı sitotoksik ödem ile intrakraniyal basınç artar. Hızlıca çoğalan bakteriler ve bağışıklık sistemi hücrelerinin de etkisiyle subaraknoid alanda pü oluşur ve bulunduğu lokalizasyona göre değişik belirtilerin gelişmesine yol açar. Ventriküller içinde veya santral kanalda pü olması obstruktif hidrosefaliye, kranial sinir kılıfları etrafında pü olması kranial sinir felçlerine neden olabilir (2).

Klinik Bulgular

Akut menenjitin başlangıç şekli iki türdür. Daha az görülen fakat daha dramatik olanı ani başlangıçlı, şok, purpura, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ile seyreden, 24 saat içinde bilinç bozukluğunun koma ve ölüme sonuçlandığı türüdür. Daha sık görülen başlangıç şekli ise üst solunum yolu veya gastrointestinal sistem bulgularına günlerce eşlik eden ateş, artmış letarji veya iritabilite gibi nonspesifik MSS bulgularıdır (1).

Menenjitin semptom ve bulguları sistemik enfeksiyonla ilişkili nonspesifik bulgulardan meningeal iritasyon bulgularına kadar değişiklik gösterir. Non spesifik bulgular içinde ateş, iştahsızlık, zayıf beslenme, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyon semptomları, peteşi, purpura, ekimoz gibi, cilt bulguları, miyalji, artralji, taşikardi, hipotansiyon olabilir (1). Ateş olmaması akut bakteriyel menenjit olasılığını dışlamaz (2). Meningokokal menenjit olgularında sıklıkla hastaneye başvuru anında septik şok eşlik eder. Ateş, bilinç değişikliği, döküntü, en sık görülen bulgulardır. Peteşi ve purpura en sık meningokok menenjitinde görülmekle birlikte asplenik hastalarda pnömokok menenjitinde de görülebilir (9).

Meningeal iritasyon bulguları; ense sertliği, sırt ağrısı, Kernig (kalçanın 90 derece fleksiyonu ve ardından bacağın uzatılması ile ağrı) ve Brudzinski (sırtüstü yatarken boynun pasif fleksiyonundan sonra dizlerin ve kalçaların istemsiz fleksiyonu) bulgularını içerir. Ense sertliği daha özgül bir bulgu olmakla birlikte 12-18 ay öncesi süt çocukluğu döneminde bulunmayabilir. Süt çocuklarında meningeal iritasyona bağlı opistotonus pozisyonu görülebilir. Fontanel bombeliği, huzursuzluk, beslenme güçlüğü, kusma gibi şikayetler ön plandadır. Yenidoğan döneminde ise solunum sıkıntısı, sarılık, ishal gibi belirtiler görülebilir. Kernig ve Brudzinski bulgusu daha çok büyük çocuklarda görülen meningeal iritasyon bulguları olup meninks inflamasyonunu göstermekle birlikte menenjitte özgü bulgular değildir. Subaraknoid kanama, meningeal boşlukları ilgilendiren diğer enfeksiyonlar (subdural

ampiyem, abse), meninksleri tutan enflamatuar hastalıklar (vaskulit) ve meninks bütünlüğünün bozulduğu durumlarda (travma, LP) da bu bulgular görülebilir (2).

Kafa içi basınç artışı (KİBA); kusma, fontanel bombeliği veya sütürlerin genişlemesi, okulomotor (anizokori, pitozis) veya abduzens sinir paralizisi, hipertansiyona eşlik eden bradikardi, apne veya hiperventilasyon, dekortike veya desebre postur, stupor, koma veya herniasyon bulguları ile kendini gösterir. Papilödem komplike olmamış menenjitte sık görülmemekle birlikte intrakranial abse, subdural ampüyem veya dural venöz sinüs oklüzyonu gibi daha kronik durumları düşündürür. Fokal nörolojik bulgular daha çok vasküler oklüzyon sonucudur. Oküler, okulomotor, abduzens, fasial ve işitsel sinir nöropatileri fokal inflamasyon sonucudur. Bakteriyel menenjitli çocukların %10-20'sinde fokal nörolojik bulgular görülebilir (1).

Nöbetler (fokal veya jeneralize) menenjitli hastaların %20-30'unda görülür. Serebrit, infarkt veya elektrolit bozukluğuna bağlı oluşabilir. Menenjit başlangıcında veya ilk dört günde görülen nöbetlerin prognostik önemi yokken, dördüncü günden sonra görülen ve zor kontrol altına alınan nöbetler kötü prognoz göstergesidir. Bilinç değişiklikleri menenjitli hastalarda sık görülen bulgulardır. Kafa içi basınç artışı, serebrit ve hipotansiyona bağlı olabilir. Bulgular iritabiliteden letarji, stupor, komaya kadar gidebilir. Komadaki hastaların prognozu kötüdür. Menenjitin ek bulguları arasında fotofobi ve tache cerebrale (cilde künt bir objeyle vurulmasını takiben 30-60 sn'de beliren kırmızı çizgi) de bulunmaktadır (1).

Ventriküloperitoneal (V/P) veya ventrikuloatriyal (V/A) şant bulunan hastalarda gelişen akut bakteriyel menenjitte şantın yeterli fonksiyon göstermemesine ya da tıkanıklığına ait bulgular ön planda bulunur. Çoğunlukla ateş görülmez. Menenjit bulguları olmadan da şant enfeksiyonu görülebilir. Ventriküloperitoneal şantlı hastalarda gelişen menenjite peritonit, V/A şant bulunan hastalarda gelişen menenjite sağ kalp endokarditi eşlik edebilir (10).

TANI

Akut bakteriyel menenjitin erken tanısı ve hızlıca tedavinin başlanması hastalığın prognozu açısından çok önemlidir. Akut bakteriyel menenjitten şüphelenildiği zaman hemen kan ve BOS örneklerinin alınması gerekmektedir (2). Kan örnekleri tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri, biyokimya; C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin gibi inflamatuvar belirteçleri ve kan kültürünü içermelidir. Prokalsitonin aseptik menenjit ve bakteriyel menenjit ayırımında kullanılabilen; fakat rutin kullanımı önerilmemektedir (11). Akut bakteriyel menenjitte sıklıkla lökositoz görülmekle birlikte yenidoğanlarda lökopeni de görülebilir. Koagülasyon parametrelerinde anormallik meningokokal enfeksiyonda ve sepsiste görülebilmektedir. Biyokimyasal parametreler içinde kan glukoz düzeyi BOS glukoz düzeyi ile karşılaştırılması ve bazal elektrolit düzeyi sıvı tedavisi düzenlenmesi için gereklidir. Kan

kültürü meningokokal menenjitlerde %40, Hib menenjitlerinde %50-90, pnömokokal menenjitlerde %75 pozitifdir (12). C-Reaktif protein, BOS bulguları menenjit ile uyumlu fakat gram incelemede etken gösterilemeyen hastalarda yol göstericidir. Normal CRP düzeyi bakteriyel menenjit için yüksek negatif prediktif değere sahiptir (13). Menenjit şüpheli vakalarda yüksek CRP düzeyi bakteriyel etyolojiyi düşündürür ama tanı koydurmaz (12). Bakteriyel menenjit tanısında prokalsitonin, CRP ve beyaz küre sayısından daha sensitif ve spesifiktir. Bakteriyel ve aseptik menenjit ayırımında prokalsitonin %96 sensitif, %89 spesifiktir. Prokalsitonin değeri 0.5 ng/ml'den yüksek ise aseptik menenjitten ziyade bakteriyel menenjit düşündürür (14).

Akut bakteriyel menenjit tanısında altın standart yöntem etkenin BOS'ta gösterilmesidir (2). Beyin omurilik sıvısında Gram boyama ve kültürle mikroorganizmanın gösterilmesi, nötrofilik pleositoz, artmış protein, azalmış glukoz konsantrasyonu menenjit için tanı koydurucudur (1). Normal ve menenjitli olgularda BOS bulguları Tablo II'de gösterilmiştir.

Lomber ponksiyon (LP) yapılmadan önce mutlaka eş zamanlı kan şekeri stik ile bakılmalıdır. Lomber ponksiyon sırasında oluşan stres semptomatik etki nedeniyle kan şekerinin yükselmesine ve BOS glukozunun relatif düşük olmasına neden olur. BOS glukoz düzeyi eş zamanlı kan şekerinin %75'i kadar olmalıdır. Akut bakteriyel menenjitte sıklıkla azalmıştır. BOS direkt bakısında hücre sayımı yapılmalı ve alınan örnek hızlıca Gram boyama ile incelenmelidir. Görülen mikroorganizmaların gram boyanma özelliklerine göre ampirik tedavisi düzenlenebilir (2).

Eğer LP travmatik olduysa alınan örnekten total hücre sayımı yapılır, ardından asetik asit ile muamele edilerek eritrositlerin

parçalanması sağlanır ve tekrar hücre sayımı yapılır. Böylelikle beyaz küre sayısı belirlenmiş olur. Eğer total beyaz küre sayısı eritrosit sayısından fazla ise travmatik de olsa BOS'ta pleositozdan bahsedilir. BOS'ta pleositoz varlığını gösterdikten sonra alınan örnek santrifüj edilip Wright boyası ile boyanarak lökosit formül çıkarılmalıdır (2).

Son zamanlarda teknolojinin gelişmesiyle BOS'ta bakılabilen parametreler de artmıştır. Beyin omurilik sıvısının PCR testi hem viral hem bakteriyel etkenler için yeterli sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Bakteriyel menenjit tanısını dışlamada ve antibiyotik başlama veya kesme kararına etkili olabilir. Daha önce tedavisi başlanmış ve BOS incelemesinde etkenin gösterilemediği durumlarda faydalı olabilir. Beyin omurilik sıvısı latex aglütinasyon testi yine daha önceden tedavi başlanmış, Gram boyama veya kültürde etkenin gösterilemediği durumlarda faydalı olabilmekte; fakat rutin kullanımı önerilmemektedir. Beyin omurilik sıvısı laktat düzeyi, bakteriyel menenjit değerlendirilmesinde rutin önerilmemekle birlikte ≥ 4 mmol/L olması durumu bakteriyel menenjit lehine değerlendirilir (13).

Menenjitten şüphelenildiğinde tanı koymak için mutlaka LP yapılmalıdır; fakat LP'nin kontrendike olduğu durumlar vardır. Bu durumlar; kafa içi basınç artışı olması (fontanel kabanklığı hariç tutulur, bilinç bozukluğu ile beraber 3. ve 6. kranial sinir felci, solunum depresyonu, hipertansiyonla birlikte bradikardinin olması), ağır kardiyopulmoner bozukluk olması (resusitasyon gerektirecek kadar ağır veya LP pozisyonuna getirildiğinde anstabil olması), lomber ponksiyon bölgesinde cilt enfeksiyonu bulunmasıdır. Trombositopeni, LP için relatif kontrendikasyon oluşturur. Eğer LP hemen yapılamayacaksa mutlaka erken ampirik tedavi başlanmalıdır. Beyin absesi veya kafa içi basınç artışını ekarte etmek için yapılacak kranial bilgisayarlı tomografi

Tablo II: Normal ve Menenjitli Olgularda BOS bulguları (1).

Durum	Basınç (mmH2O)	Lökosit (mm ³)	Protein (mg/dl)	Glukoz (mg/dl)
Normal	50-80	<5 \geq %75 lenfosit	20-45	>50 veya Kan şekerinin >%75
Akut bakteriyel menenjit	Genellikle yüksek 100-300	100-10.000 Genellikle 300-2000 PMNL hakim	Genellikle 100-500	Azalmış <40 veya Kan şekerinin <%50
Kısmi tedavi edilmiş bakteriyel menenjit	Normal veya yüksek	5-10.000 PMNL hakim ama uzun süreli tedavi gördüyse mononukleer hakimiyet	Genellikle 100-500	Normal veya düşük
Viral menenjit veya meningoensefalit	Normal veya hafif yüksek 80-150	Nadiren >1000 hücre Mononukleer hücre hakim	Genellikle 50-200	Genellikle normal bazı vakalarda <40 (özellikle kabakulak)
Tüberküloz menenjit	Genellikle yüksek	10-500 Erken dönemde PMNL, ilerleyen dönemde lenfosit hakim	100-3000 Blok varlığında daha fazla olabilir	<50 Tedavi başlamazsa zaman içinde düşmeye devam eder
Fungal menenjit	Genellikle yüksek	5-500 Erken dönemde PMNL, ilerleyen dönemde mononukleer hücre hakim	25-500	<50 Tedavi başlamazsa zaman içinde düşmeye devam eder

(BT) tedaviyi geciktirmemelidir. Lomber ponksiyon, beyin absesi dışlandığında veya KİBA tedavi edildikten sonra yapılmalıdır (1).

Akut bakteriyel menenjit tanısında radyolojik görüntüleme yöntemlerinin genellikle yeri yoktur. Ancak şüphede kalınan olgularda ya da komplikasyon gelişen durumlarda oldukça faydalı noninvazif incelemelerdir. Bu amaçla en çok BT ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kullanılır. Akut bakteriyel menenjitin erken tanısında en başarılı yöntem MRG'dir. Manyetik rezonans görüntülemenin FLAIR serilerinde subaraknoid alanda artmış sinyal yoğunluğu ile meningeal inflamasyonu göstermede oldukça duyarlıdır. Akut bakteriyel menenjitte MSS görüntülemesi; Fokal nörolojik bulgu varlığı, KİBA bulgusu varsa, uygun antibiyotik tedavisine rağmen tekrarlayan BOS kültür pozitifliği varsa, on gün ve daha uzun süren tedaviye rağmen BOS'ta polimorfonükleer hücre sayısında persistan yükseklik olması durumunda, tekrarlayan menenjitte, şant veya hidrosefali varlığında mutlaka yapılmalıdır (2).

Ayrıncı Tanı

S. pneumoniae, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* tip b'ye ek olarak daha başka mikroorganizmalar da benzer klinik bulgulara neden olabilir. Bunlar *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia* alt tipleri, *Treponema pallidum* (sfiliz), *Borrelia burgdorferi* (lyme hastalığı), mantarlar, parazitler ve virüslerdir. Merkezi Sinir Sisteminin fokal enfeksiyonları da menenjitte karşıabilir. Enfeksiyöz olmayan MSS inflamasyonları da nadir olmakla beraber ayrıncı tanıda düşünülmelidir (malignensi, kollojen vasküler hastalıklar, toksinler, vb)

Ayrıncı tanı BOS incelemesi, sitoloji, antijen saptanması (kriptokokus), seroloji (sifilis, Batı Nil virüsü, arbovirus), viral kültürler (enterovirus) ve PCR (HSV, enterovirus ve diğerleri) ile

yapılabilir. Diğer değerli testler; kan kültürü, beyin MRG ve çok nadiren meningeal veya beyin biyopsisidir. Akut viral menenjitler en sık karıştırılan durumdur. Genellikle bakteriyel menenjite göre daha hafif seyirli olmakla birlikte bazı viral meningoensefalitlerde ağır bulgular görülebilir (1).

TEDAVİ

Morbidite ve mortalitesinin yüksek olmasından dolayı bakteriyel menenjit düşünülen hastaların tedavisine hemen başlamak gereklidir. Tedavinin hedefleri; enfeksiyonun eradikasyonu için en kısa zamanda uygun antibiyotik tedavisinin başlanması, enfeksiyona bağlı sekellerin en aza indirilmesi ve eğer kardiyopulmoner bozukluk varsa destek sağlanması ve şokun düzeltilmesidir.

Tüm menenjitli hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Bazı durumlarda yoğun bakım izlemi gereklidir. Eğer maskeyle aldığı fraksiyone inhale oksijen ihtiyacı %50'den fazlaysa; solunum desteğine ihtiyacı varsa hipotansiyon, taşikardi, aritmi gibi kardiyovasküler instabilite; bilinç bozukluğu veya nöbetler gibi nörolojik bozukluklar varsa yoğun bakım ünitesinde izlem uygundur (9).

Menenjitten şüphelenilen hastalarda intrakranial basınç artışı bulgusu yoksa LP yapılmasını takiben uygun antibiyotik başlanmalıdır. Eğer KİBA bulgusu varsa LP ve BT görüntümeden önce antibiyotik başlanmalıdır. Kafa içi basınç artışı bulgusu veya fokal nörolojik defisit varsa BT sonrası uygunsuz LP yapılmalıdır (1).

Tablo III: Yaş Gruplarına veya Özel Durumlara Göre Ampirik Tedavi Seçenekleri (1).

Yaş	Sık Görülen Etkenler	Ampirik Tedavi
<1 ay	<i>S. agalactiae</i> <i>E. coli</i> <i>L. monocytogenes</i>	Ampisilin + Sefotaksim veya Aminoglikozid
1-3 ay	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>S. agalactiae</i> <i>H. influenzae</i> <i>E. coli</i> <i>L. monocytogenes</i>	Ampisilin + Vankomisin + Sefotaksim veya Seftriakson
3-23 ay	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>S. agalactiae</i> <i>H. influenzae</i> <i>E. coli</i>	Vankomisin + Sefotaksim veya Seftriakson
2-50 yaş	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i>	Vankomisin + Sefotaksim veya Seftriakson
Posttravmatik	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Vankomisin + Sefotaksim veya Seftriakson + Ampisilin
Beyin cerrahi girişimi sonrası	Koagulaz negatif Stafilokok <i>S. aureus</i> <i>Anaerobik G(-) basil</i>	Vankomisin + Seftazidim

Tablo IV: Bakteriyel Menenjitte Kullanılan Antibiyotik Dozları* (1).

İlaçlar	Yenidoğan 0-7 gün	Yenidoğan 8-28 gün	Bebek-Çocuklar
Amikasin	15-20, 2 dozda	30, 3 dozda	20-30, 3 dozda
Ampisilin	150, 3 dozda	200, 3-4 dozda	300, 4 dozda
Sefotaksim	100-150, 2-3 dozda	150-200, 3-4 dozda	225-300, 3-4 dozda
Seftriakson	-	-	100, 1-2 dozda
Seftazidim	100-150, 2-3 dozda	150, 3 dozda	150, 3 dozda
Gentamisin	5, 2 dozda	7.5, 3 dozda	7.5, 3 dozda
Meropenem	-	-	120, 3 dozda
Nafsilin	75, 2-3 dozda	100-150, 3-4 dozda	200, 4 dozda
Penisilin G	150.000, 2-3 dozda	200.000, 3-4 dozda	300.000, 4-6 dozda
Rifampin	-	10-20, 2 dozda	10-20, 1-2 dozda
Tobramisin	5, 2 dozda	7.5, 3 dozda	7.5, 3 dozda
Vankomisin	20-30, 2-3 dozda	30-45, 3-4 dozda	60, 4 dozda

*Dozlar, Penisilin G için ünite/kg/gün, diğer antibiyotikler için mg/kg/gün'dür

Antibiyotik Tedavisi

Başlangıç antibiyotik seçimi için yaş, konak faktörleri, yaşanılan bölge, ilacın MSS'ye geçişi, BOS'taki etkin konsantrasyonu, farmakokinetiği de göz önünde bulundurulmalıdır. Etkenin BOS incelemesi sonrası gösterilmesiyle antibiyotik tedavisi düzenlenmelidir (1).

Olası etkenleri kapsamaması, MSS'ye yüksek oranda geçmesi ve bakterisidal aktivite göstermesinden dolayı en sık kullanılan ajanlar beta-laktam grubu antibiyotiklerdir. Beta-laktamlardan da en sık sefotaksim ve seftriakson kullanılır (2). Ampisilin de özellikle yenidoğan döneminde ve T-lenfosit bozukluğunda görülen *Listeria* türleri ve enterokoklara karşı etkinliği nedeniyle tercih edilmektedir.

Pnömonokların gittikçe artan beta-laktam dirençleri nedeniyle vankomisin de başlangıç ampirik tedaviye dahil edilmesi önerilmektedir. Vankomisin, dirençli mikroorganizmaların etken olduğu düşünülen menenjit olgularında tercih edilmesi; fakat monoterapi olarak kullanılmaması, sefalosporinlerle kombine edilmesi önerilmektedir.

Penisilin ve sefalosporinlere karşı ciddi alerjik reaksiyonu olduğu bilinen vakalarda kloramfenikol, vankomisin ile kullanılmak üzere etkin bir alternatiftir. Penisilin veya sefalosporin alerjisi olması durumunda kullanılacak diğer bir ajan ise yine vankomisin ile birlikte kullanılmak üzere rifampindir (15). Immünkompromize ve Gram negatif bakteriyel menenjitten şüpheleniliyorsa başlangıç tedavisi mutlaka seftazidim ve bir aminoglikozid veya meropenemdir. Tablo III'te yaş gruplarına veya özel durumlara göre ampirik tedavi seçenekleri özetlenmiştir (1). Tablo IV'te bakteriyel menenjitte kullanılan antibiyotik dozları gösterilmiştir (1).

Akut bakteriyel menenjitte uygun tedavi seçimi kadar tedavi süresinin de morbidite üzerine doğrudan etkisi vardır. Tam tedavi edilmemiş menenjit olgularında BOS'un sterilizasyonu gecikeceğinden tekrarlayan menenjit ataklarına ve ağır kalıcı

sekeller oluşmasına neden olabilir (2). Komplike olmamış penisilin duyarlı *S. pneumoniae* menenjiti 3. kuşak sefalosporin veya iv penisilin G ile 10-14 gün tedavi edilmelidir. Eğer izole edilen etken penisilin veya sefalosporinlere dirençli ise tedavi vankomisin ile tamamlanmalıdır. Komplike olmamış *N. meningitidis* için iv penisilin 5-7 gün yeterlidir. Komplike olmamış *H. influenzae tip b* menenjitinin tedavi süresi 7-10 gün olmalıdır. Lomber ponksiyon öncesi oral veya iv antibiyotik almış, BOS incelemesi akut bakteriyel menenjitte uyumlu fakat etken gösterilememiş hastalar ise 7-10 gün seftriakson veya sefotaksim tedavisi almalıdır. Eğer fokal bulgular var veya tedaviye yetersiz yanıt varsa BT veya MRG ile parameningeal odak açısından araştırılmalıdır (1).

Antibiyotik duyarlı, komplike olmayan *S.pneumoniae*, *Hib*, *N.meningitidis* için rutin LP tekrarlama endikasyonu yoktur. Lomber ponksiyon tekrarı bazı yenidoğanlarda, G (-) basil menenjitli tüm olgularda veya beta-laktam dirençli *S.pneumoniae* için gereklidir. BOS uygun antibiyotik başlangıcından 24-48 saat sonra steril olmalıdır.

E.coli veya *P. aeruginosa* menenjitleri 3. kuşak sefalosporin tedavisi gerektirir. *E.coli* çoğunlukla seftriakson veya sefotaksime duyarlıyken, *P. aeruginosa* çoğunlukla seftazidime duyarlıdır. Gram (-) basil menenjitleri 3 hafta veya BOS sterilize olduktan sonra en az 2 hafta daha tedavi almalıdır.

Antibiyotik tedavisinin yan etkileri arasında flebit, ilaç ateşi, döküntü, bulantı, oral kandidiyazis ve ishal vardır. Seftriakson geri dönüşümlü safra kesesi taşına neden olabilir. Safra taşları abdomen ultrason ile saptanır, asemptomatik olabilir veya bulantı, sağ üst kadranda ağrısı semptomu verebilir (1).

Kortikosteroid tedavisi

Bein omurilik sıvısındaki bakterilerin hızlıca öldürülmesiyle meninksler sterilize olur fakat hücre yıkımıyla ortaya çıkan toksik ürünler sitokin aracılı inflamatuvar olayları başlatır. Oluşan ödem ve nötrofilik infiltrasyon ek nörolojik hasar oluşturarak MSS

semptom ve bulgularını kötüleştirir. Bu nedenle inflamatuvar mediatörlerin üretimini kısıtlayan ajanların bakteriyel menenjit hastalarında faydalı olacağı düşünülmektedir (1).

Kortikosteroidlerin özellikle deksametazonun antienflamatuvar etkisi oldukça yüksektir. Bu amaçla deksametazon 0,15 mg/kg/doz 6 saatte bir 2-4 gün uygulanabilir (16). Özellikle 6 haftadan büyük *H.influenza tip b* menenjitli hastalarda kortikosteroid alanların ateş sürelerinin kıaldığı, daha düşük BOS protein ve laktat seviyeleri ve sensörinöral işitme kaybında azalma görülmüştür (17). Bu etki non- hemofilus türlerinde görülmemiştir. Bununla birlikte pnömokok ve *E.coli*'ye bağlı menenjitlerde steroid kullanımı ile hipokampal nöronal yıkımın arttığına dair yayınlar da vardır. İntrakranial basınç artışı sonucu gelişen beyin ödeminde de deksametazon kullanılmaktadır. Bu durumda hastada deksametazon kullanımının getireceği komplikasyonlardan çok beyin ödeminin uygun şekilde tedavi edilmemesinden kaynaklanacak komplikasyonlar göz önüne bulundurulduğunda deksametazon tedavisi verilmesinin bir sakıncası yoktur. Yetişkinlerde yapılmış pnömokok çalışmalarında bakteriyel menenjitte erken steroid tedavisinin ciddi işitme kaybı, morbidite ve mortaliteyi azalttığı, uzun dönem bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ancak çocuklarda yapılmış böyle bir çalışma yoktur (2).

Kortikosteroidler maksimum yararını antibiyotik tedavisi başlamadan 1-2 saat önce verilmesiyle göstermektedir. Antibiyotikle birlikte veya hemen sonrasında verilmesiyle de etkili olabilmektedir (1). Steroidlerin yan etkileri arasında gastrointestinal kanama, hipertansiyon, hiperglisemi, lökositoz ve son doz sonrası rebound ateş bulunmaktadır.

Destek Tedavisi

Bakteriyel menenjitli hastalarda tekrarlayan muayene ve değerlendirmeler kardiyovasküler, merkezi sinir sistemi ve metabolik komplikasyonların erken saptanmasında önemlidir. İlk 72 saat nörolojik komplikasyon riskinin en yüksek olduğu zaman dilimi olduğu için bu dönemde pupil reflekslerine, bilinç durumuna, motor kuvvetine, kranial sinir bulgularına ve nöbet varlığına azami dikkat edilmesi gereklidir. Önemli laboratuvar çalışmaları içinde BUN, serum sodyum, klor, potasyum, bikarbonat düzeyi, idrar çıkışı ve dansitesi, tam kan sayımı, platelet sayısı ve peteşi varlığında veya anormal kanamada koagülasyon parametreleri bulunmaktadır.

Başlangıç tedavisinde hasta ağızdan bir şey almamalıdır. Normovolemik, normal kan basıncı varlığında ve KİBA veya uygunsuz ADH sendromu yokluğunda günlük verilecek sıvı miktarı 1000 ml/m²/gün kadar olmalıdır. Serum sodyum düzeyleri normal olduğunda 1500-1700 ml/m²/gün'e geçilebilir. Sistemik hipotansiyon varlığında, serebral iskemiyi neden olabileceği için sıvı kısıtlamasına gidilmemelidir. Beyin ve diğer organ fonksiyonlarını korumak için agresif tedavi yapılmalıdır ve bu hastalar yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Septik şok

varlığında sıvı tedavisine ek dopamin, epinefrin gibi vazoaaktif ajanlar kullanılabilir.

Kafa içi basınç artışı sendromu, herniasyon, nöbetler ve subdural efüzyon veya hidrosefaliye bağlı baş çevresi artışı gibi nörolojik komplikasyonlar olabilir. Kafa içi basınç artışı sendromu bulguları olduğunda acil endotrakeal entübasyon ve hiperventilasyon yapılmalıdır. hiperventilasyonla parsiyel karbondioksit basıncının 25 mmHg'da tutulması hedeflenmelidir. İntravenöz furosemid (1 mg/kg) ve mannitol (0.5-1 g/kg) osmoterapisi KİBA'yı düşürebilir. Ayrıca serebral perfüzyonu artırmak için sıvı ve vazopresör ajan (dopamin, epinefrin) kullanılarak sistemik kan basıncı artırılabilir.

Nöbetler bakteriyel menenjitlerde sık görülür. Acil tedavisinde diazepam (0.1-0.2 mg/kg/doz) veya lorezepam (0.05-0,1 mg/kg/doz) kullanılabilir. Serum glukoz, kalsiyum ve sodyum düzeyleri izlenmelidir. Nöbetin acil tedavisi sonrası başlanan fenitoin (15-20 mg/kg yükleme dozu, 5 mg/kg/gün idame) rekurensi azaltabilmektedir. Fenitoin daha az MSS depresyonu yaptığı ve bilinç durum takibini kolaylaştırdığı için fenobarbitalden daha fazla tercih edilir (1).

KOMPLİKASYONLAR

Tüm etyolojiler göz önünde bulundurulduğunda en az bir major sekel görülme riski %15 iken bir minör sekel görülme riski %10'dur. Major sekeller; kognitif ve motor defisit, nöbetler, görme veya bilateral işitme kaybı ve hidrosefalidir. Minör sekeller ise öğrenme ve davranış bozuklukları, tek taraflı işitme kaybı ve hipotoniye içerir. En az bir majör sekel için ortalama risk pnömokokal menenjitte %25 iken, Hib'de %10 ve meningokokal menenjitte %10'dan daha azdır. En sık görülen majör sekel işitme kaybıdır. Serebral herniasyon hastaların %5'inde görülür. Nöbetler en sık görülen 2. majör sekeldir (18).

S. pneumoniae menenjiti en ağır ve en yüksek komplikasyon riski olan menenjittir (19). Meningokokal menenjit; artrit, işitme kaybı, deri skarları, amputasyon, renal bozukluk ve nöbetlerle komplike olabilir. Geç başlangıçlı Grup B Streptokok menenjiti arteriyel iskemik inme ve serebral sinus ven trombozu gibi ağır kardiyovasküler hastalıklar ile komplike olabilir (20).

Subdural efüzyonlar genellikle bilateral frontoparietal bölgede görülür. Hib ile daha sık görülürken pnömokok ve meningokoklarda daha nadir görülür. Semptomlar gizli olabilir veya infantlarda fontanel bombeliği, daha büyük çocuklarda baş ağrısı ile kendini gösterebilir. Küçük yaş, hastalığın hızlı başlaması, periferik kanda düşük beyaz küre sayısı ve yüksek BOS protein ve bakteri sayısı olanlarda efüzyon daha sık görülür (21). Antibiyotik tedavisine yanıt varsa invazif tedaviye gerek yoktur. Hidrosefali ise hastaların %7'sinde gözlenir (18).

Prognoz

Dünya Sağlık Örgütü'nden alınan bilgilere göre ülkemizde 2000-2015 yılları arasında çocuk ölüm nedenleri arasında

menenjit ve ensefalit 8. sırada yer almaktadır (2). Akut bakteriyel menenjitin prognozunu etkileyen birçok faktör vardır. Hastanın yaşı ne kadar küçük ve tanı anındaki antijenik yük ne kadar fazla ise, Meningokok menenjiti olan hastalarda tanı anında trombositopeni, uzamış protrombin zamanı, iv sıvı ihtiyacı (özellikle ilk 2 saat içinde), oksijen ya da solunum desteği ihtiyacı olması durumu, başvuru anında Glaskow Koma Skalası düşük ise ve başvuru anında yüksek CRP, düşük BOS glukoz düzeyi olması kötü prognoz göstergeleridir (15).

KORUNMA

Aşılama ve kemoprofilaksi bakteriyel menenjit gelişimini azaltan iki önemli antitedir. Her ikisi de etkenlere göre değişiklik gösterir.

Kemoprofilaksi

Kemoprofilaksinin amacı invazif hastalığı olan bireyler ile yakın teması olan kişilerin invazif hastalık geliştirme olasılığını azaltmaktır. Bu amaçla önce yakın teması olan kişiler seçilmeli; daha sonra bu kişilerden yüksek riskli olanlar belirlenip kemoprofilaksi verilmesi planlanmalıdır. Özellikle Hib ve meningokok menenjitli hastalar ile teması olan kişilere profilaksi önerilmektedir. *H. influenzae tip b*'ye karşı tam aşılanmamış ya da kısmen aşılanmış 4 yaş altında bir tek bireyin olması durumunda tüm ev halkına, immun yetmezlikli bireyin olması durumunda tüm ev halkına, kreş ya da bakımevi gibi yerlerde 60 gün içinde 2'den fazla invazif Hib menenjit gelişmesi durumunda, indeks vaka seftriakson veya sefotaksim dışında bir antibiyotikle tedavi edilmeye çalışılmış ve bu vakanın ailesinde 2 yaş altında birey olması durumunda tüm ev halkına kemoprofilaksi verilmelidir (1,2).

N.meningitidis için kemoprofilaksi önerilen durumlar; hasta bireyin oral salgıları ile direkt temas eden veya hasta birey ile yakın sosyal teması olan kişiler, hastalığın ortaya çıkışından 7 gün öncesine kadar hasta ile teması olan kreş ya da bakım evinde bulunan bireyler, hastalık ortaya çıkışından 7 gün öncesine kadar hasta ile aynı odada uyuyan, aynı yemek gereçleri kullanan bireyler ile ağızdan ağıza resusitasyon ve korunması

endotrakeal entubasyon yapmış sağlık personeli, indeks vaka ile yan yana oturmuş ve 8 saatten fazla süre uçak ile seyahat etmiş kişilerin olmasıdır (1,2).

Pnömonokokal menenjiti olan hasta ile temas edilmesi durumunda daha önce sağlıklı olan bireylerin antibiyotik profilaksisi almasına gerek yoktur. Yalnızca asplenik hastalara oral penisilin ile profilaksi önerilmektedir (15).

Kemoprofilaksi amacıyla kullanılacak antibiyotiklerin ucuz, yan etkileri az ve hastalık gelişimini önlemede etkili olması gerekmektedir. Bu amaçla önerilen antibiyotik ve dozları Tablo V'te özetlenmiştir (2).

Pnömonoklara Karşı Korunma

Konjuge 13-valanlı pnömokok aşısının uygulanmaya başlanmasıyla 5 yaş altı invazif pnömokok enfeksiyon insidansı 7-valanlı pnömokok aşısının beklenen insidansından %64 daha azalmıştır (22). Son CDC önerilerine göre 2-59 ay çocukların 2, 4, 6, 12-15. Aylarda olmak üzere 4 doz aşılama gereklidir (23). Ülkemizde de 13-valanlı pnömokok aşısı 2009 yılında aşı takvimine eklenmiş olup 2, 4 ve 12. aylarda yapılmaktadır. 23-valanlı polisakkarit pnömokok aşısı 2-18 yaş arasında altta yatan medikal durumuna (kompleman eksikliği, immunglobulin eksikliği, anatomik veya fonksiyonel aspleni, HIV enfeksiyonu, kemik iliği nakli, kemoterapi veya radyoterapi alanlar) göre yapılmaktadır.

Haemophilus influenzae tip b'ye Karşı Korunma

Konjuge *Haemophilus influenzae tip b* aşısının uygulanmasıyla Hib menenjit sayısı %94 azalmıştır (24). Son CDC önerilerine göre Hib aşısının infantlarda 2-6 ay arası 2 veya 3 doz ve 12-15 ay arası hatırlatıcı dozunun yapılması gereklidir. Ülkemizde de 2006 yılından beri aşı takviminde olup 2, 4, 6 ve 18. aylarda yapılmaktadır. Kompleman eksikliği, immunglobulin eksikliği, anatomik veya fonksiyonel aspleni, HIV enfeksiyonu, kemik iliği nakli, kemoterapi veya radyoterapi alanlar invazif Hib enfeksiyonu açısından yüksek risk taşıdığı için standart takvim dışında aşılanmaları gereklidir.

Tablo V: Etkenlere Göre Kemoprofilakside Kullanılacak Antibiyotik Doz ve Süreleri (2).

Etken	Antibiyotik	Doz	Süre
Hib	Rifampin*	20 mg/kg/gün po (max. 600 mg/doz), günde 1 kez	4 gün
N. meningitidis	Rifampin*	<1 ay 5 mg/kg po, 12 saatte bir ≥1 ay 10 mg/kg max 600 mg/doz), 12 saatte bir	2 gün
	Seftriakson	<15 yaş 125 mg iv/im ≥15 yaş 250 mg iv/im	Tek doz
	Siprofloksasin	≥1 ay 20 mg/kg (max 500 mg) po	Tek doz
	Azitromisin	10 mg/kg (max 500 mg) po	Tek doz

*Gebelere önerilmemektedir. Yenidoğan döneminde yüksek dozlarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur (2).

Tablo VI: Aylara Göre Meningokok Aşılama Şeması (27).

	2 ay	4 ay	6 ay	9 ay	12 ay	≥24 ay
6 .Aydan Küçük Bebek						
MenACWY-TT	1. doz	2. doz			Rapel	
MenACWY-CRM	1. doz	2. doz	3.doz		Rapel	
4CMenB	1. doz	2. doz	3.doz		Rapel	
6. Aya Kadar Aşılama yapılmadıysa						
MenACWY-TT			1.doz	1.doz	Rapel	
MenACWY-CRM			1.doz	1.doz	Rapel	
MenACWY-DT			1.doz	1.doz	Rapel	
4CMenB			1.doz	2.doz	Rapel	
12. Aya Kadar Aşılama yapılmadıysa (<24)						
MenACWY-TT					Tek doz	
MenACWY-CRM					İki doz	
MenACWY-DT					İki doz	
4CMenB					İki doz+	
					Rapel	
≥ 24 Aya Kadar Aşılama yapılmadıysa						
MenACWY-TT						Tek doz
MenACWY-CRM						Tek doz
MenACWY-DT						Tek doz
4CMenB						İki doz

Meningokoklara Karşı Korunma

Ülkemizde Meningokok A, C, W-135, Y serotiplerini içeren 3 tip kuadrivalan konjuge aşı bulunmaktadır. Bunlar; Menactra® (Sanofi-Pasteur), Menveo® (GSK) ve Nimenrix® (Pfizer)'dir. MenACWY-DT (Menactra®); A, C, W-135, Y kapsül polisakaritlerine difteri toksoidi (DT) konjuge edilerek elde edilmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından 2005 yılında onaylanmış ve 11-18 yaş grubundaki tüm adölesanlara ve risk grubunda olan 2-55 yaş arasındaki kişilere uygulanması önerilmiştir. İlk doz 9. aydan itibaren intramuskuler yapılabilir. MenACWY-TT (Nimenrix®), A, C, W-135 ve Y serogruplarının tetanoz toksoidi (TT) ile konjuge edilerek geliştirilmiştir. Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMA) tarafından Nisan 2012'de onaylanmış olup, aşının 2. aydan itibaren yapılabilmesi ve 12 aydan büyük çocuk ve erişkinlerde tek doz intramuskuler olarak uygulanması önerilmektedir. MenACWY-CRM (Menveo®) A, C, W-135 ve Y oligosakaritlerinin non-toksik difteri proteini CRM197'nin N terminaline ve lizin amino grubuna kovalan bağlanmasıyla elde edilmiştir. Şubat 2010 yılında FDA tarafından 11-55 yaş arasında tek doz uygulama için onaylanmıştır. Yine bebeklerde 2. Aydan itibaren uygulanabilmektedir (25).

Serogrup B meningokok aşısı (Bexsero®) 2013 Ocak'ta EMA tarafından onaylanmış olup bazı ülkelerde ulusal aşı programları dahilinde uygulanmaktadır. Ülkemizde 2. Aylıktan itibaren uygulanabilmektedir. Özellikle serogrup B Meningokok enfeksiyon riski artmış kompleman eksikliği, anatomik veya fonksiyonel aspleni olanlara, *N. meningitidis* izolatlarına maruz kalan mikrobiyologlara, HIV pozitiflere ve endemik bölgelere seyahat edeceklere mutlaka önerilmektedir. Hastalığın yaygınlığı dünyada bölgesel olarak oldukça değişiklik gösterdiği için aşı tercihi, lokal epidemiyolojik ve ekonomik değerlendirmelere göre ülke bazında yapılmalıdır. Maliyet, kullanılabilirlik, lisans,

aşı politikası elverdiği sürece konjuge aşılarda polisakarit aşılara tercih edilmesi önerilir (26). Türkiye'de başlangıç ayına ve yaşına göre önerilen meningokok aşılama şeması Tablo VI'da gösterilmiştir (27).

Grup B Streptokoklara Karşı Korunma

Intrapartum antibiyotik profilaksisi erken başlangıçlı neonatal Grup B *streptokokal* enfeksiyon riskini 30 kat azaltır (28). Prenatal izlemde idrar kültüründe veya doğumda nükleik asit amplifikasyon testinde Grup B *Streptokok* saptanması durumunda, önceki infantta invazif Grup B *Streptokok* enfeksiyonu varlığında, Grup B *Streptokok* durumu bilinmeyen kadınlarda erken doğum, erken membran rüptürü veya doğum sırasında ateş varlığında intrapartum antibiyotik profilaksisi yapılır (29).

KAYNAKLAR

1. Prober CG, Srinivas NS, Mathew R. Central Nervous System Infections. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N (eds), Nelson Textbook Of Pediatrics 20th Edition. Philadelphia: Elsevier Inc 2016:2936-48.
2. Sartaş Nakip Ö, Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları. In: Yurdakök M (ed) Yurdakök Pediatri, Ankara, Güneş Tıp 2016: 2533-50.
3. Castelblanco RL, Lee MJ, Hasburn R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. Lancet Infect Dis 2014;14: 813-9.
4. Ceyhan M, Gürlü N, Ozsurekci Y, Keser M, Aycan AE, Gurbuz V, et al. Meningitis caused by *Nisseria meningitidis*, *Hemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* during 2005-2012 in Turkey. Hum Vaccin Immunother 2014;10: 2706-12.
5. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Tanır Basaranoglu S, Guler N, Sali E, Keser Emiroğlu M, et al. Multicenter Hospital-Based Prospective Surveillance Study of Bacterial Agents Causing Meningitis and

- Seroprevalence of Different Serogroups of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* Type b, and *Streptococcus pneumoniae* during 2015 to 2018 in Turkey. *mSphere* 2020;5: e00060-20.
6. Gaschigard J, Levy C, Romain O, Cohen R, Bigen E, Aujard Y. Neonatal bacterial meningitis: 444 cases in 7 years. *Pediatr Infect Dis J* 2011;3013: 212-7.
 7. Basmaci R, Bonacorsi S, Bidet P, Biran V, Aujard Y, Birgen E, et al. *Escherichia coli* meningitis features in 325 children from 2001 to 2013 in France. *Clin Infect Dis* 2015 1;61: 779-86.
 8. Mook-Kanamori BB, Celdhoff M, Van der Poll T, Van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2011;24: 557-91.
 9. Clinical Overview Bacterial Meningitis in Children. Clinical Key. Erişim tarihi 12. Mart.2018. Available from: https://www.clinicalkey.com/#/content/clinical_overview/67-s2.0-fc8fff12-52f7-4261-8054-c4c944a7386f
 10. Heckenberg SGB, Brouwer MC, Van de Beek D. Bacterial meningitis. In: Biller J, Ferro JM. (eds) *Handbook of Clinical Neurology*, vol 121 (3rd series) *Neurologic aspect of systemic disease part III*. Elsevier Inc 2014:1361-75.
 11. Tacon CL, Flover O, Diagnosis and management of bacterial meningitis in the pediatric population: a review. *Emerg Med Int* 2012; 2012:320309.
 12. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010;23: 467-92.
 13. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004 1:39:1267-84.
 14. Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Vikse J, Tomaszewski KA, Walocha JA. Procalcitonin as a serum biomarker for differentiation of bacterial meningitis from viral meningitis in children: evidence from a meta-analysis. *Clin Pediatr (Phila)* 2016; 55:749-64.
 15. Feigin RD, Cutrer WB. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez (eds). *Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (6th Edition). Philadelphia: Saunders Elsevier 2009: 439-72.
 16. Roos KL. Encephalitis. In: Biller J, Ferro JM (eds). *Handbook of Clinical Neurology. Neurologic Aspects of Systemic Disease*. Elsevier 2014:121.
 17. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD004405.
 18. Edmond K, Clark A, Korzack VS, Sanderson C, Graffiths UK, Rudan I, Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:317-328.
 19. Ciofi delgi Atti M, Esposito S, Paola L, Rava L, Gargantini G, Langi R. In-hospital management of children with bacterial meningitis in Italy. *Italy J Pediatr* 2014, 40:87
 20. Tibussek D, Sinclair A, Teatero S, Fitipaldi N, Richardson SE, Mayatepek E, et al. Late onset group B Streptococcal meningitis has cerebrovascular complications. *J Pediatr* 2015;166:1187-92.
 21. Snedeker JD, Kaplan SL, Dodge PR, Holmes SJ, Feigin RD. Subdural effusion and its relationship with neurologic sequelae of bacterial meningitis in infancy: a prospective study. *Pediatrics* 1990;86:163-70.
 22. Moore MR1, Link-Gelles R2, Schaffner W3, Lynfield R4, Lexau C4, Bennett NM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis* 2015;15:301-9.
 23. CDC: Recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger, United States, 2017. CDC website. Published 2017. <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf>
 24. Schuchat A1, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, Lefkowitz L. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med* 1997 337:970-6.
 25. Kara M, Somer A, Meningokok Aşılı, *Çocuk Dergisi* 2019;19:51-9.
 26. Acevedo R, Bai X, Borrow R, Caugant DA, Carlos J, Ceyhan M, et al The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations, *Expert Rev Vaccines* 2018;18:15-30.
 27. Meningokok Aşılı Uygulama Önerileri, Mehmet Ceyhan 2019, https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2019/11/meningokok-klimik_compressed.pdf
 28. Logan SA, McMahon E, Viral meningitis *BMJ* 2008;336:36-40.
 29. Irani D, Aseptic meningitis and viral myelitis. *Neurol Clin* 2008;26: 635-55.