

Çocukluk Çağı Haemophilus Influenzae Menenjitlerinde Klinik Tablo¹

CLINICAL PICTURE IN CHILDHOOD HAEMOPHILUS INFLUENZAE MENINGITIS

Dr.Tuğba GÜRSOY*, Dr.Gülнар UYSAL**, Dr.Akif GÜVEN*, Hülya OSKOVI***

* Uz., SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi

** Doç., SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Uzmanı

*** Mikrobiyoloji uzmanı, SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: Hastanemizde izlediğimiz Haemophilus influenzae (H. influenzae) menenjitli olguların klinik tablosunu, prognoz ve mortalitesini araştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 1995- Aralık 2002 tarihleri arasında SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları servisine yatan, akut bakteriyel menenjit tanısı almış 289 hasta retrospektif olarak incelendi. H. influenzae menenjit tanısı alan 42 hasta çalışmaya alındı.

Bulgular: Olguların ortalama yaşı 34.2 ay olup 30'unun yaşı (%71.4) iki yaş ve altındaydı. En sık başvuru nedeni ateş (%97.6) ve kusma (%83.3) idi. Fizik incelemede en sık rastlanan bulgular ateş (%97.6) ve ense sertliği (tüm olgularda %66.7, 2 yaş üzerindeki olgularda %100) idi. Olguların %21.4'ü konvulziyon geçirdi. Bir olgu kaybedildi. Bir olguda sağ hemiparezi, bir olguda ise septik emboli gelişti.

Sonuç: H. influenzae'nın ülkemizde akut bakteriyel menenjitlerin önemli bir etkeni olmaya devam ettiği düşünüldü. H. influenzae aşısının rutin uygulamaya girmesiyle bu hastalığın insidansında belirgin düşme saptanacağı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Haemophilus influenzae, Menenjit

T Klin Pediatri 2004, 13:24-28

Summary

Objective: To search for the clinical presentation, prognosis and mortality of patients with Haemophilus influenzae (H. influenzae) meningitis observed in our hospital.

Material and Methods: Two hundred and eighty nine patients with the diagnosis of acute bacterial meningitis hospitalised in Social Security Children's Hospital Department of Infectious Disease between January 1995- December 2002 were evaluated retrospectively. Forty-two patients who had meningitis caused by H influenzae were enrolled into the study.

Results: Mean age of the patients was 34.2 months and 30 (71.4%) of the patients were under 2 years of age. The most common signs of presentation were fever (97.6%) and vomiting (83.3%). Fever (97.6) and stiffness of the neck (66.7% of all patients, 100% of the patients older than 2 years old) were the most common findings of physical examination. 21.6% of the patients had convulsion. One patient died. One patient developed right hemiparesis and the other developed septic emboli.

Conclusion: Haemophilus influenzae continues to be thought as an important factor in the etiology of acute bacterial meningitis. The incidence of Haemophilus influenzae meningitis will surely decrease upon introducing conjugate vaccines into vaccination programs.

Key Words: Haemophilus influenzae, Meningitis

T Klin J Pediatr 2004, 13:24-28

Çocuklarda toplum kaynaklı menenjitlerde en sık etkenler Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis ve Haemophilus influenzae tip B (Hib)'dir (1). Gelişmiş ülkelerde aşı öncesi dönemde, 5 yaşından küçük çocuklarda bildirilen Hib menenjit insidansı yılda 100000'de 8-60 iken aşı sonrası dönemde çoğu ülkelerde çok azalmıştır (2,3). Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaşın altındaki çocuklarda Hib menenjiti nedeni ile her yıl yaklaşık 200000 vaka ve 37000 ölüm gerçekleşmektedir (2). Bu çalışmada hastanemizde izlediğimiz H. influenzae menenjitli olguların

klinik tablosunu, prognoz ve mortalitesini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Ocak 1995- Aralık 2002 tarihleri arasında SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları servisine yatan akut bakteriyel menenjit tanısı almış 289 hasta retrospektif olarak incelendi. H. influenzae menenjiti tanısı alan 42 hasta çalışmaya alındı. H. influenzae menenjiti tanısı akut bakteriyel menenjit kliniği olan hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) kültüründe H. influenzae izole edilmesi ve/veya

BOS'ta lateks partikül aglütinasyon test kiti (Wellcogen, Wellcome diagnostics, England) ile Hib antijeninin saptanması ile konuldu. Anemi, lökopeni, lökositoz, trombositopeni ve trombositoz tanıları yaşa göre üst ve alt sınırlar değerlendirilerek kondu (4). Tedavide tüm olgulara antibiyotik tedavisinden hemen önce başlamak üzere 0.6 mg/kg/gün deksametazon 4 dozda 4 gün ve 100 mg/kg/gün seftriakson 2 dozda 10 gün verildi. Gerekli olgularda antikonvulsif ilaçlar kullanıldı. İzlemede fokal nörolojik bulguları olan veya konvulsiyonları uzun süren olgularda bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) çekildi. Kontrole gelen olgular işitme kaybı yönünden beyin sapı uyarılmış işitme potansiyel (BAEP) testi ile değerlendirildi. Parametrik sayısal değerlerin ortalamalarının farkı Student t testi ile, nonparametrik olanlar ise Mann Whitney-U testi ile karşılaştırıldı. İki yaş üstü ve altı klinik ve fizik inceleme bulgularının oranlarının karşılaştırılması için khi-kare testi kullanıldı. P<0.05 olan değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Akut bakteriyel menenjit tanısı alan 289 olgunun 178'inde (%61.6) etken saptandı. En sık saptanan etkenler 68 olgu (%38.2) ile Streptococcus pneumoniae, 57 olgu (%32) ile Neisseria meningitidis ve 42 olgu (%23.6) ile H. influenza idi. Bunların dışında 5 olguda (%2.8) Streptococcus, 2 olguda (%1.6) Staphylococcus, 2 olguda (%1.6) Salmonella, 2 olguda (%1.6) Klebsiella saptandı. H. influenza menenjit tanısı alan 42 olgunun hepsinin

kültür ekimleri ve gram boyaması yapılırken, lateks aglütinasyon testi kit elde etmedeki sorunlar nedeni ile sadece 21 olguya uygulanabildi. Otuz iki olguda BOS kültüründe H. influenzae üremesi, on olguda da lateks aglütinasyon testi ile BOS'da antijen saptanması ile tanı konuldu. H.influenzae menenjit tanısı alan olgular arasında; lateks aglütinasyon testi uygulanabilen 21 olgunun 20'sinde (%95.) H. influenza antijeni saptandı. Sadece 1 olguda kültür pozitif iken lateks testi negatif idi. Ayrıca 13 olguda (%31) gram boyalı preparatlarda gram (-) kokobasil görüldü.

Olguların yaşları 3 ay ile 11 yaş arasında değişmekte olup 24'ü erkek (%57.1), 18'i kız (%42.9) idi. Olguların %71.4'ü (n=30) 2 yaşından küçük, %21.4'ü (n=9) ise 5 yaşından büyüktü. Beş yaşından büyük olguların 2'si trafik kazası sonrası posttravmatik menenjit tanısı almış, 1'inde kronik otit sonrası intraserebral abse gelişmiş ve abse kültüründe H. influenzae üremişti. Diğer 6 (%14.3) hastada herhangi bir risk faktörü saptanmadı.

Olguların 6'sı (%14.3) ilkbahar, 10'u (%23.8) yaz, 17'si (%40.5) sonbahar ve 9'u (%21.4) kış aylarında başvurdu. En sık başvuru yakınmaları ateş (%97.6) ve kusma (%83.3) idi (Tablo 1). Fizik incelemede ise en sık rastlanan bulgular 5 yaşın üzerinde ense sertliği (%100) iken, 5 yaşın altında ateş (%100) idi (Tablo 1). Çalışmaya alınan olgular iki yaş üzeri ve altı olarak iki gruba ayrılıp başvuru yakınmaları ve fizik incelemeleri karşılaştırıldığında, sadece ense sertliğinin ve baş ağrısının 2 yaş üstü grupta istatistiksel

Tablo 1. Yaş gruplarına göre en sık rastlanılan semptom ve bulguların dağılımı

Semptom ve Bulgular	≤24 ay 30 olgu (%)	25 ay- 5 yaş 3 olgu (%)	>5 yaş 9 olgu (%)	Toplam 42 olgu (%)
Ateş>38°C	30 (100)	3 (100)	8 (88.9)	41 (97.6)
Kusma	26 (86.6)	2 (66.7)	7 (77.8)	35 (83.3)
Ense sertliği	16 (53.3)	3 (100)	9 (100)	28 (66.7)
Dalgınlık	18 (60)	3 (100)	3 (33.3)	24 (57.1)
Baş ağrısı	3 (10)	1 (33.3)	8 (88.9)	12 (28.6)
ÜSYE	9 (30)	2 (66.7)	1 (11.1)	12 (28.6)
Konvulziyon	7 (23.3)	1 (33.3)	1 (11.1)	9 (21.4)
Fontanel bombeliği	7 (23.3)	-	-	7 (16.7)
Emmeme	5 (16.7)	-	-	5 (11.9)

Tablo 2. Yaş gruplarına göre hematolojik parametrelerin dağılımı

Hematolojik Parametreler	≤ 24 ay 30 olgu (%)	25 ay- 5 yaş 3 olgu (%)	>5 yaş 9 olgu (%)	Toplam 42 olgu (%)
Anemi	18 (60)	1 (33.3)	3 (33.3)	22 (52.4)
Lökopeni	2 (6.7)	-	-	2 (4.8)
Lökositoz	19 (63.3)	2 (66.7)	8 (88.9)	29 (69.9)
Trombositopeni	2 (6.7)	-	-	2 (4.8)
Trombositoz	5 (16.7)	-	-	5 (11.9)
Hemoglobin (gr/dl) (ortalama±SD) (dağılım)	10.3±1.5 (6.9-13.7)	12.2±1.6 (10.4-13.5)	12.3±1.9 (7.5-14.2)	10.9±1.8 (6.9-14.2)
Beyaz küre (/mm ³) (ortalama±SD) (dağılım)	17588±9435 (4600-38300)	19166±10700 (12300-31500)	21000±8700 (11000-38300)	18432±9234 (4600-38300)
Trombosit (/mm ³) (ortalama±SD) (dağılım)	285566±145048 (52000-728000)	177333±83344 (115000-272000)	297555±100247 (178000-442000)	280405±134322 (52000-728000)

Tablo 3. Kırk iki *H. İnfluenzae* menenjitli olguda BOS parametreleri

BOS Parametreleri	≤ 24 ay Ortalama±SD	25 ay- 5 yaş Ortalama±SD	>5 yaş Ortalama±SD	Toplam Ortalama±SD
BOS proteini (mg/dl) (dağılım)	179.8±112.7 (21-464)	100.6±24 (80-127)	204.6±203 (30-462)	179.5±132.9 (21-464)
BOS şekeri (mg/dl) (dağılım)	28.8±23.3 (3-88)	36±19.1 (23-58)	54.4±54.7 (5-184)	34.8±33.1 (3-184)
Eş zamanlı kan şekeri (mg/dl) (dağılım)	111.9±31.9 (66-205)	82.3±42.3 (43-127)	117.3±30.6 (83-163)	111±32.6 (43-205)
BOS hücre sayısı (mm ³)				
<1000	2* (%6.7)	1* (%33.3)	1* (%11.1)	4* (%9.5)
≥ 1000	28* (%93.3)	2* (%66.7)	8* (%88.9)	38* (%88.9)

*Olgu sayısı (olgu %)

açından anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p<0.05).

Laboratuar incelemelerinde 22 olguda (%52.4) anemi, 29 olguda (%69) lökositoz, 2 olguda (%4.8) lökopeni vardı (Tablo 2). Hemoglobin değerlerinin ortalaması 2 yaş altı ve üstü olarak 2 grupta karşılaştırıldığında, 2 yaşın altındaki grupta anlamlı olarak düşük saptandıysa da (p<0.05), anemi ve diğer hematolojik parametreler açısından da 2 grup arasında fark yoktu. BOS proteini 179.5 ± 132.9 mg/dl (ortalama ± SD), BOS şekeri 34.8 ± 33.1 mg/dl (ortalama ± SD) olarak bulundu (Tablo 3). İki yaş altı ve üstündeki olgular arasında BOS şekeri proteini ve hücreleri açısından fark yoktu.

On üç olguda BBT yapıldı. Sekiz olguda BBT bulguları normaldi. Bir olguda intraserebral abse, 2

olguda ödem, 1 olguda kaide kırığı, 1 olguda ise leptomeninjeal tutulum ve minimal subdural efüzyon saptandı. İşitme kaybını değerlendirebilmek için BAEP testi yirmioç olguda yapılabilir. Üç olguda latans uzaması saptandı fakat kontrol BAEP'leri normaldi. Bir olguda sağda düşük amplitüdde işitme azlığı saptandı ancak daha sonra kontrole gelmeyen bu olguda işitme azlığının düzeliş düzelmediği anlaşılamadı. Bir olguya septik emboli sonrası amputasyon uygulandı, bir olguda sağ hemiparezi gelişti. Bir olgu (%2.38) ise kaybedildi.

Tartışma

Hib menenjitinin insidansı gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda 10000'de 60-474, 1 yaş altında ise 10000'de 139-230 arasında bildirilmiştir ve halen en sık bakteriyel menenjit

etkenlerindedir (5). Hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde bebek ve çocukların sağlığı için tehdit oluşturmaktadır (5). Hindistan'da yapılan bir çalışmada akut bakteriyel menenjit tanısı alan hastaların %26'sında etken Hib'dir (6). Bulgaristan'dan bildirilen bir araştırmada da akut bakteriyel menenjit tanısı alan hastaların %73'ünde etken belirlenmiş ve bunların %23.9'unda etken Hib olarak saptanmıştır (7). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 44 pürülan menenjitli hasta incelenmiş ve %16'sında (7 olgu) Hib enfeksiyonu tanısı Hib spesifik IgG titresi ile konmuş, ancak hiçbirinin BOS kültüründe Hib üretilmemiştir (8). Bizim çalışmamızda ise olguların %61.6'sında etken belirlenmiş olup, H. influenzae oranı literatürle uyumlu şekilde %23.6 olarak bulundu.

Hib menenjit en sık 6-11 ay arası bebeklerde görülmektedir (5,9). Bizim olgularımızın çoğunluğunu da iki yaşın altındaki olgular oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada Hib menenjit oranı 5 yaşın altındaki çocuklarda %84-90 iken (4,10), bir başka çalışmada 5 yaş üzerinde yüksek risk grubu dışındaki çocuklarda insidans 100000'de 18-64 olarak bildirilmiştir (9). Orak hücreli anemi, aspleni, antikor eksiklik sendromu, kompleman eksiklikleri ve onkoloji hastalarında özellikle kemoterapi sırasında Hib ile enfekte olma riski yüksektir (2,11). Ayrıca kafa travması ve intrakranial cerrahi girişim de Hib enfeksiyonu için risk faktörüdür (12). Ülkemizden bildirilen 23 yaşındaki bir olguda trafik kazası ve subdural hematoma operasyonu sonrası Hib menenjit bildirilmiştir (12). Bizim çalışmamızda 5 yaşın üzerindeki olgu sayısı 9 (%21.4) idi ve bu olguların 3'ünde predispozan bir faktör (2 olguda travma, 1 olguda ise kronik otit sonrası intraserebral abses) saptandı.

Gelişmekte olan ülkelerde olgu ölüm hızı Hib menenjit için %20-40, Amerika'da ise %5 civarında bildirilmiştir (5). Başka bir çalışmada çoğu 5 yaşın altında olmak üzere yılda 114000'in üzerinde olgunun öldüğü ve bu kadar olguda da sekel kaldığı rapor edilmiştir (13). Yine aynı çalışmada gelişmiş ülkelerde ölüm hızı %5-10, gelişmekte olan ülkelerde %28 olarak saptanmıştır. Bunların yanısıra, en iyi tedavi ile bile menenjitten kurtulan olguların %27'sinde akademik

performansı etkileyen bozukluklar gözlenmiştir (13). Gelişmekte olan ülkelerde durum daha da kötüdür. Gambiya'da Hib menenjit tanısı alan çocukların sadece %55'i tam olarak iyileşme gösterirken, Kolombiya'da iyileşenlerin %56'sında nörolojik sekel gelişmiş ve kurtulanların %24'ünün 3.5 ay sonraki kontrollerinde öldüğü görülmüştür (13). Hib menenjit sonrası %30 olarak bildirilen sekel oranı göz önüne alındığında yılda 100000 hastanın etkilendiği ve çoğunda işitme kaybı geliştiği gözlenmiştir. Kalıcı sensorinöral işitme kaybı %5-15 olarak bildirilmiştir (1,13). Menenjitte, erken dönemde steroid tedavisinin işitme kaybı insidansını azalttığına dair veriler vardır (1). Ayrıca deksametazonun Hib menenjitinde, antibiyotik tedavisinden hemen önce verilince serebral perfüzyonda belirgin artma, intrakraniyal basınç, beyin ödemi ve BOS'ta laktat düzeyinde azalma sağladığı bildirilmiştir (11). Bu çalışmada mortalite ve nörolojik sekel oranları %2.38 olarak bulundu. BAEP yapılabilen olgulardan birinde ise sağda düşük amplitüde işitme azlığı saptandı, ancak bu olgu daha sonra kontrole gelmediği için işitme azlığının düzelip düzelmediği anlaşılamadı. Steroid tedavisinin işitme azlığının önlenmesinde rol oynadığı düşünüldü.

Bilinç değişikliği ve hipoglisemi hastalık için kötü prognoz oluşturmaktadır. Uzamış koma ve düşük BOS şekeri ise nörolojik sekel riskini arttırmaktadır (14). Ayrıca kabul anında nöbet, koma, hipotermi, şok, yaşın 12 aydan küçük olması, hemoglobin değerinin 11 gramın altında olması, tedavi öncesi semptom süresinin 3 günden uzun olması, BOS beyaz küre sayısının mm^3 'de 1000'in üzerinde olması, BOS şekerinin 20 mg/dl'nin altında olması ölüm ve sekel açısından yüksek risk faktörü olarak bildirilmiştir (15). Bizim kaybedilen olgumuzun yaşı 8 ay, öykü süresi 15 gün, başvuru anında bilinci kapalı, nöbet öyküsü müsbet, hemoglobini 9.8 gr/dl, BOS şekeri 6 mg/dl idi ve BOS'da hücreleri sayılamayacak kadar çoktu. Sekel gelişen 2 hasta da ise bilinç değişikliği, nöbet öyküsü, BOS'ta belirgin pleositoz ve anemi mevcuttu.

Hib konjuge aşılarını rutin aşı programına alan ülkelerde menenjit insidansında belirgin azalma saptanmıştır. Aşının etkinliği çeşitli toplumlarda incelenmiş ve %43-100 arasında bildirilmiştir (13). Ülkemizde de çocuklarda akut bakteriyel menenjit etkenleri arasında hala önemli bir rol oynayan *H. influenzae* için aşının rutin uygulamaya girmesiyle bu etkene bağlı menenjit insidansında belirgin azalma olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Clements DA. Haemophilus influenzae type B. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ, eds. Krugman's infectious diseases of children. St. Louis: Mosby-Year Book, 1998: 140-56.
2. Levine OS, Schwartz B, Pierce N, Kane M. Development, evaluation, and implementation of Haemophilus influenzae type b vaccines for young children in developing countries: current status and priority actions. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 95-113.
3. Rosenthal J, Dagon R, Press J, Sofer S. Differences in the epidemiology of childhood community acquired bacterial meningitis between two ethnic populations cohabiting in one geographic area. *Ped Infect Dis J* 1988; 15:630-3.
4. Lewis SM. Reference ranges and normal values. In: Dacie and Lewis Practical Haematology. Eds: Lewis SM, Bain BJ, Bates I. Ninth edition, Churchill Livingstone, London 2001: 9-18.
5. Funkhauser A, Steinhoff MC, Ward J. Haemophilus influenzae disease and immunization in developing countries. *Rev Inf Dis* 1991; 13(suppl 6): 542-54.
6. Chinchankar N, Mane M, Bhave S, Bapat S, Bavdekar A, Pandit A, et al. Diagnosis and outcome of acute bacterial meningitis in early childhood. *Indian Pediatr* 2002; 39: 914-21.
7. Kojouharova M, Gatcheva N, Setchanova L, Robertson SE, Wenger JD. Epidemiology of meningitis due to Haemophilus influenzae type b in children in Bulgaria: a prospective, population-based surveillance study. *Bull World Health Organ* 2002; 80: 690-5.
8. Akdoğan Z, Tokuç G, Özgüner A. 3 ay-5 yaş grubu bakteriyel menenjitli hastalarda Hemofilus influenza tip-B'nin rolü ve bu olguların irdelenmesi. *Klinik Bilimler Pediatride Yönelişler* 1996; 2:42-6.
9. Peltola H. Spectrum and burden of severe Haemophilus influenzae type b diseases in Asia. *Bull World Health Organ* 1999; 77:877-8.
10. Gold R. Epidemiology of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 515-25.
11. American Academy of Pediatrics. Infectious Diseases. In: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000: 262-72.
12. Sünbül M, Duyar E, Eroğlu C, Esen Ş, Leblebicioğlu H. Serebrospinal rinoreli erişkin bir hastada Haemophilus influenzae menenjiti. *Mikrobiyoloji Bül* 2001; 35: 147-50.
13. Peltola H. Worldwide Haemophilus Influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 302-17.
14. Mwangi I, Berkley J, Lowe B, Peshu N, Marsh K, Newton CR. Acute bacterial meningitis in children admitted to a rural Kenyan hospital: increasing antibiotic resistance and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1042-8.
15. Herson VC, Todd JK. Prediction of morbidity in Haemophilus influenzae meningitis. *Pediatrics* 1977; 59: 35-9.

Geliş Tarihi: 01.10.2003

Yazışma Adresi: Dr.Gülнар UYSAL
SSK Ankara Çocuk Hastalıkları
Eğitim Hastanesi, ANKARA
uysalgu@superonline.com

¶Bu çalışma 7-10 Mayıs 2003'te, İzmir'de yapılan 3. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresinde sözel olarak sunulmuştur.