

Menenjit III: Tedavi

Güler Kanra¹, Mehmet Ceyhan¹, Ateş Kara²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Profesörü, ²Pediyatri Uzmanı

SUMMARY: Kanra G, Ceyhan M, Kara A. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Meningitis III: Treatment. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 217-223.

After the introduction of antibiotics for bacterial meningitis treatment in the 1930s and 40s, complication rates significantly reduced, whereas once it absolutely resulted in mortality. Since the emergence of new resistance patterns in the responsible microorganisms is a serious problem, the importance of treatment choice, which is usually started empirically, can be easily recognized. Both morbidity and mortality are directly related to the timing of urgently started antibiotherapy, which is usually empiric as the causative agent is still unknown. Today, all the antibiotherapy must be parenteral and completed during the hospital stay. Some special features should be considered for antibiotic choice. First, they must pass the blood-brain barrier effectively and sustain sufficient levels in the cerebrospinal fluid (CSF) where the infection is. Second, the antibiotic must have bactericidal activity in order to achieve rapid eradication of the microorganism. In consideration of the above - mentioned factors, the recommended meningitis antibiotherapy according to age groups is as follows: combination of ampicillin and third-generation cephalosporins (cefotaxime, ceftriaxone) for neonates, combination of ampicillin and third-generation cephalosporins for infants between 1-3 months, third-generation cephalosporins for children up to five years, third-generation cephalosporins for cases over five years, and a combination of ampicillin and third generation cephalosporins for the geriatric population. Glycopeptides might be added to the therapy regimen according to the resistance pattern in the relevant regimen for the most common etiologic agent after five years of age, *S. pneumoniae*. Therapy should be directed if any organism is isolated. Since many of the complications are related with inflammation, the combination of antimicrobial and anti-inflammatory therapy is widely accepted.

Key words: meningitis, childhood, invasive infections, treatment.

ÖZET: Antibiyotiklerin 1930-40'lı yıllarda klinik kullanıma girmesi ile hemen hemen tamamen mortalite ile sonuçlanan menenjit vakalarında başarılı sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Tedavinin acil ve genellikle empirik başlandığı menenjit için son yıllarda, etken ajanlarda değişiklikler ve direnç gelişimi tedavinin planlanmasının önemini artırmıştır. Menenjitte gerek mortalite, gerekse morbidite direkt olarak etkili antimikrobiyal tedavinin başlangıç zamanı ile ilişkili olduğu ve sıklıkla tanı anında etken mikroorganizma kesin olarak gösterilemediği için tedavinin ampirik olması zorunludur. Bugün için menenjit tedavisinin tamamının parenteral olarak hastanede yapılması kabul gören klinik uygulamadır. Tedavide kullanılacak ilaçların birkaç özelliği sağlaması gereklidir. Birincisi; antimikrobiyal ajanın enfeksiyon bölgesi olan beyin-omurilik sıvısına etkili oranda geçmesidir, burada kan-beyin engelinden geçiş önem taşır. İkincisi, menenjit tedavisinde kullanılacak antimikrobiyal ajanın, hızlı bakteri eradikasyonu sağlaması için bakterisidal olması gereklidir. Bir diğeri ise antimikrobiyal ajanın beyin-omurilik sıvısı içeresindeki metabolik süreci ve temizlenme süresidir. Tüm bu faktörler diikate alındığında bugün için kabul gören antimikrobiyal tedavi yaklaşımı yaş gruplarına göre yenidoğan dönemi için ampisilin üçüncü kuşak sefalosporin (sefotaksim, seftriakson) kombinasyonu, 1 ay - 3 ay, ampisilin, üçüncü kuşak sefalosporin, 3 ay - 5 yaş üçüncü kuşak sefalosporin, beş yaş ve üzerinde üçüncü kuşak sefalosporin, geriatric yaş grubunda ampisilin, sefotaksim veya seftriakson kombinasyonu şeklindedir. Beş yaştan sonra en sık etken olan

S. pneumonia'nın bölgesel penisilin direnç durumuna göre tedavi planlamasında glikopeptit (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesi gerekli olabilir. Etken gösterildiğinde tedavinin etkene yönelik olması gereklidir. Ayrıca menenjit komplikasyonlarının gelişiminde enflamasyon rol oynadığı için anti-enflamatuvar tedavinin, antimikrobiyal tedavi ile kombine edilmesi kabul gören yaklaşımdır. Bugün anti-enflamatuvar tedavi de steroid kullanımı yaygın olarak uygulanan yaklaşım olmakla birlikte bir çok farklı ajan ile klinik çalışmalar da devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: menenjit, çocuk, invazif enfeksiyonlar, tedavi.

Enfeksiyon hastalıkları içerisinde, modern tedavi yaklaşımları ve antimikrobiyal tedavi başarısının en belirgin olduğu hastalık gruplarından biri menenjitlerdir. Klinik tanımlamanın yapıldığı 1805 yılından, antimikrobiyal ajan kullanımının başladığı 20. yüzyılın ortalarına kadar, hemen hemen kesin ölümcül olan bakteriyel menenjit bir bakıma ölüm ile eş anlamlıydı. Antimikrobiyal ajanlarla mortalitesinde belirgin düşüşün sağlanmasına rağmen, morbiditesi bugün içinde ciddi problem olmaya devam etmektedir. Bu nedenle hastanın hayatta kalması kadar, sonraki yaşam kalitesini artırmak için yapılan çalışmaların önem kazandığı günümüzde, etkili ve hedefe yönelik tedavinin erken dönemde başlanmasının önemi daha açık olarak ortaya çıkmaktadır. Biz yazımızın bu bölümünde, bakteriyel menenjit tedavisindeki temel ilkeleri ortaya koyarak, değişen mikroorganizma ve konak şartlarında tedavi planı üzerinde durmak istiyoruz.

Santral sinir sistemi, gerek anatomik yapısı gerekse, kan-beyin engelini fizyolojik özellikleri nedeniyle ile kapalı bir alandır. Bu özellikler enfeksiyondan korunmada avantaj sağlarken, bakteriyel menenjite bir bakıma, immün sistem fonksiyonlarının sınırlanması nedeniyle ile dezavantaj oluşturmaktadır. Özgün antikörlerin ve her iki kompleman yolunun tam olarak bulunmaması ve çalışmaması nedeniyle, santral sinir sisteminde immün fonksiyonlar sınırlanmakta, bu nedenle menenjit bir bakıma immün yetersizliğin olduğu alanda gelişen bir enfeksiyon şeklindedir^{1,2}. Bakteri opsonizasyonu ve yıkımı için gerekli olan kompleman ve özgün antikör yokluğu, fagositozun vücudun bu bölümünde yetersizliğine neden olur³. Böyle bir ortamda bakteriler vücudun diğer bölgelerinden çok daha hızlı olarak çoğalır ve beyin-omurilik sıvısının bir mililitresinde 10 milyon koloni oluşturabilecek yoğunluğa ulaşabilir^{1,2,4}. Bu nedenle bakteriyel menenjit tedavisinde

kullanılacak olan antimikrobiyal ajanların bakterisidal olmaları gerekir^{1,2}. Bakterisidal olmayan antimikrobiyal ajanlarla tedavi edilen pnömokokkal ve gram negatif basillerin etken olduğu menenjitlerde klinik sonuçlarının beklenen başarıdan uzak olması da bu görüşü destekler şekildedir⁵⁻⁷.

Bakteriyel menenjit tedavisinde kullanılacak antimikrobiyal ajanın laboratuvar ortamında yani in vitro bakterisidal olması da yeterli değildir. Menenjitin geliştiği ortam kapalı bir alan ve kan-beyin engeli gibi etkili sınır kontrolü bulunan bir ortam olduğu için, ajanın bu alana bakterisidal konsantrasyonlarda ulaşması gerekir¹. Bakterisidal konsantrasyonun sağlanmasında antimikrobiyal ajanın üç önemli özelliği rol oynar; (1) Kan-beyin engelini geçişi, (2) Pürülan beyin-omurilik sıvısı (BOS) içerisindeki antimikrobiyal etkinliği, (3) BOS'taki metabolizması ve temizlenme hızı^{1,2}. Tüm bu özelliklerin ortak sonucu olarak menenjit tedavisinde ideal antimikrobiyal ajana yaklaşılabılır. Bu nedenle bu özelliklerin ayrı ayrı incelenmesi uygun olacaktır.

1. *Kan-beyin engelini geçiş:* Kan-beyin engeli, sadece lipid çözünürlüğü iyi olan veya taşıyıcı aracılıklı özgün geçiş mekanizmalarının izin verdiği moleküllerin geçişine olanak tanıyan oldukça etkili bir fizyolojik engeldir^{8,9}. Bu nedenle antimikrobiyal ajanların kan-beyin engelinden geçişlerinde (1) yağda çözünürlükleri, (2) fizyolojik pH'da iyonizasyon oranları (elektrik yükleri), (3) serumda protein bağlanma oranları, (4) moleküler büyüklükleri ve yapısal özellikleri, (5) Kan-beyin engelini durumu önem taşır^{1,2}. Kan-beyin engeli fizyolojik özellikleri ile çift katmanlı lipid zarın özelliklerini gösterir. Bu nedenle antibiyotığın lipid çözünürlüğü ne kadar yüksekse kan-beyin engelinden geçişi de o kadar iyidir. Kloramfenikol örneğinde olduğu gibi, yüksek lipid çözünürlüğü olan kloramfenikol yüksek

oranlarda santral sinir sistemine geçerken, lipid çözünürlükleri iyi olmayan beta-laktam antibiyotiklerin normal koşullarda beyin-omurilik sıvısına geçişleri ise sınırlıdır^{10,11}. Lipid yapının polar özelliği nedeni ile iyonize olmayan moleküller daha rahat geçiş gösterir¹¹. Bunun sonucu olarak fizyolojik serum ve beyin-omurilik sıvısı pH'sında antimikrobiyal ajanlar ne kadar az iyonize olursa o kadar iyi geçiş özelliklerine sahiptir. Örneğin penisilin G fizyolojik sınırlardaki serum pH'sında yüksek oranda iyonize olur, ayrıca düşük lipid çözünürlüğü de bu özelliği ile birleştirilirse normal şartlarda BOS'a geçişinin neden çok kısıtlı olduğu rahatlıkla anlaşılır. Normal koşullarda plazma (serum) ve BOS arasında 0.1 pH ünitelik fark bulunmaktadır ve bu fark, moleküllerin iyonizasyon değerlerine göre plazmadan BOS'a geçiş farklılığı, bir diğer ifade şekli ile isteği yaratmaktadır¹². Ayrıca bu fark pürülan menenjitte geçiş isteğini artıracak şekilde yükselmektedir. Pürülan menenjit sırasında BOS içerisinde artan laktat ve diğer metabolik son ürünler ile bakteri ürünleri BOS pH'sında düşüşe ve aradaki pH farkının artışına neden olmaktadır. Ancak metabolik asidoz gibi plazma pH'sında ortaya çıkan düşüşlerde aradaki farkın kapanmasına ve geçiş isteğinin azalmasına neden olmaktadır.

Kan-beyin engelinden geçişi belirleyen önemli faktörlerden, molekül büyüklüğü ve protein bağlanma oranı gibi bir kısmı doğrudan kullanılan antimikrobiyal ajana bağlıdır. Kan-beyin engelinden geçişte, plazma ve BOS arasındaki serbest moleküllerin konsantrasyon farkı rol oynadığı için plazmadaki serbest antimikrobiyal ajan konsantrasyonu önemlidir¹². Yüksek protein bağlanma özellikleri olan antibiyotiklerin BOS'a geçişleri, protein bağlanma oranları düşük olan antibiyotiklere göre daha düşüktür. Antibiyotiklerin etkinliğini belirleyen önemli faktörlerden birisi bakteriyi öldürmek için gerekli olan konsantrasyonun (minimal bakterisidal konsantrasyon) üzerindeki konsantrasyonların eldesi olduğu için BOS'taki konsantrasyonu istenilen düzeylerde elde edilmesi önemlidir.

Yukarıda belirtilen faktörler antimikrobiyal ajanın BOS'a geçişinde önemli olmakla beraber en önemli faktör, kan-beyin engelini durumu, enflamasyonun varlığıdır. Şiddetli olmayan enflamasyon varlığında bile kan-beyin engelini geçirgenliği belirgin şekilde artar. Pürülan

menenjit varlığında antimikrobiyal ajanların geçişleri 100'lü, 1000'li katlarda artar. Antimikrobiyal ajanlar BOS'a geçişlerine göre Tablo I'de gruplandırılmıştır; bu gruplama menenjit tedavisinde fikir verici olabilir.

Tablo I. Antimikrobiyal ajanların beyin-omurilik sıvısına geçişleri

I. Normal şartlarda BOS'a geçişleri iyi olanlar
Kloramfenikol
Sulfanamidler
Trimetoprim-kotrimoksazol
II. Meninks enflamasyonu varlığında geçişi iyi olanlar
Penisilinler
Penisilin G
Ampisilin
Tikarsilin
Azlosilin
Mezlosilin
Piperasilin
Sefalosporinler
Sefuroksim
Sefotaksim
Seftriakson
Sefdizoksım
Seftazidim
Karbapenemler
İmipenem
Meropenem
Glikopeptiler
Vankomisin
Teikoplanin
Kuinolonlar
Rifampisin
III. Meninks enflamasyonu varlığında bile geçişi iyi olmayan ajanlar
Aminoglikozitler (yenidoğan döneminde BOS geçişleri vardır)
Gentamisin
Tobramisin
Netilmisin
Amikasin
Klindamisin
Eritromisin
Fusidik asit
Tetrasiklin

2. Pürülan BOS içerisindeki antimikrobiyal etkinliği: Antimikrobiyal ajanın bakterisidal etkinliğini gösterebilmesi için, BOS içerisinde yeterli konsantrasyonda serbest, aktif antibiyotik konsantrasyonuna ulaşılması gerekir. Ancak pürülan menenjit sırasında BOS'un artmış protein konsantrasyonu, kan-beyin engelinden

BOS'a geçen antimikrobiyal ajanların proteine bağlanması nedeniyle serbest ilaç miktarında azalmaya neden olur¹². Optimal etkinliği sağlanması için antimikrobiyal ajan konsantrasyonunun in vitro belirlenen en düşük inhibitör konsantrasyonun en az 10-20 kat üzerinde olması gereklidir¹². Yukarıda belirttiğimiz gibi BOS içerisinde bakteri konsantrasyonu çok yüksek sayılara ulaşabilir, bu özellikle beta-laktam antibiyotikler için inokulum etkisine neden (özellikle penisilinler aktif olarak çoğalan, duvar sentezi yapan bakteriler üzerinde etkilidir, bakteri miktarının çok arttığı durumlarda fiziksel yetersizlikler nedeni ile bakteri çoğalmasında plato dönemine geçilebilir, bunun sonucu olarak aktif çoğalma ve sentez azalır; göreceli olarak aktif çoğalma döneminde veya penisilin gibi etkisini yapısal sentez üzerinde gerçekleştiren ajanlar etkisiz kalabilir).

3. *Antimikrobiyal ajanların etkinliğini belirleyen bir diğer önemli faktör de BOS içerisindeki metabolizma hızları ve metabolik ürünlerin etkinlikleridir. Örneğin sefalotin, hızla metabolize edilir ve desasetil-sefalotin oluşturulur, ancak bu metabolik ürünün antimikrobiyal özelliği yeterli değildir. Bu nedenle sefalotin tedavide tercih edilen bir ajan değildir. Ancak sefotaksim metabolik ürünü olan desasetilsefotaksim, ajanın kendisi kadar etkilidir ve tedavide sıklıkla kullanılan ajandır¹¹.*

Antimikrobiyal ajanlar BOS'tan araknoid villuslardan basit emilim ile veya aktif olarak, enerji harcanarak "exit" pompalarından atılır. "Exit" pompaları, zayıf asitler, salisilatlar ve hatta menenjitin kendisi tarafından inhibe edilir. Bu inhibisyon nedeni ile sefalosporinler gibi BOS'tan uzaklaştırılmaları "exit" pompaları ile yapılan antimikrobiyal ajanların menenjit sırasında BOS'ta kalış süreleri uzar ve konsantrasyonları daha yüksek düzeylere ulaşabilir¹³.

Akut bakteriyel menenjitte etken sıklıkla tedavinin başlanacağı dönemde belirlenemez, bu nedenle tedavinin ampirik olarak özellikle hastanın yaş grubuna ve bulunan bölgenin özelliklerine göre başlanması gereklidir. Yazımızda etkenlere göre tedavi planını daha sonra ampirik tedavi protokolü üzerinde tartışacağız.

H. influenzae tip b

H. influenzae tip b aşısının rutin uygulanmadığı yörelerde, iki ayın üzerindeki çocuklarda üç

yaşına kadar en sık tespit edilen mikro-organizma H. influenzae'dır. Uzun yıllara H. influenzae tip b (Hib) tedavisinde ampisilin ve kloramfenikol tedavisi ilk tercih tedavi olarak uygulanmıştır, ancak 1980'li yıllardan itibaren yapılmış olan çalışmalarda üçüncü kuşak sefalosporinlerin (sefotaksim, seftriakson) en az kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğunun gösterilmesi ile tedavi tercihi bu yönde değişmiştir. Üçüncü kuşak sefalosporin tedavisinin kombinasyon tedavisine göre avantajları (1) serum kloramfenikol monitörizasyonu ihtiyacının ortadan kalkması, (2) kloramfenikolün olası toksik etkilerinin önlenmesi, (3) günlük antibiyotik doz sayısında azalma, (4) beta-laktamaz üretimi nedeni ile ampisilin dirençli hale gelen Hib oranındaki artış nedeni ile ampisilin etkinliğinde azalma, ayrıca kloramfenikol asetiltransferaz üretimi nedeni ile kloramfenikol direncinin ortaya çıkışı ile tedavinin etkisiz kalma riski, (5) üçüncü kuşak sefalosporinlerin daha hızlı BOS sterilizasyon etkisinin varlığı gibi avantajları bulunmaktadır. Ampisilin dirençli hale gelen Hib suşlarının mutlaka kloramfenikol için de duyarlılığın araştırmasının yapılması gereklidir.

Sefotaksim ve seftriakson bakteriyel menenjit tedavisinde ilk tercih antibiyotikler arasında yer almaktadır ve iki ajan arasında çok sınırlı farklılıklar bulunmaktadır. Her iki ajan da klasik bakteriyel menenjit etkenlerine karşı oldukça etkilidir; BOS kültürlerinde hızlı eradikasyon sağlarlar ve yan etkileri az olan güvenilir ajanlardır. Sefotaksim sekiz saatte bir 75-100 mg/kg doz başına şeklinde kullanılırken, seftriakson uzun yarı ömrü nedeni ile iki dozda kullanılır¹¹.

Hib menenjittinde bugün için kabul edilen tedavi süresi 7-10 gündür. Komplike olmayan erken tespit edilen vakalarda yedi günlük tedavi yeterlidir^{1,2}.

Neisseria meningitidis

N. meningitidis izolatlarının çoğu penisilin ve ampisiline duyarlıdır. Penisilin G 250.000 U/kg/gün, dört saatte bir veya ampisilin 300-400 mg/kg/gün, dört saatte bir şeklinde önerilmektedir. Klasik olarak yedi günlük tedavi süresi yeterlidir^{1,2}. Son yıllarda seyrek olmakla birlikte penisilin dirençli N. meningitidis izolatları bildirilmektedir. Özellikle Avrupa'dan bildirilen vakalar olduğu için ülkemizde de izolatların bu

yönden çalışılması gereklidir. Penisilin dirençli vakalarda da beta-laktamaz üretimi söz konusu olmadığı için (çok çok seyrek olmakla birlikte) penisilin bağlayıcı proteinin afinitisinde değişiklikten söz edilmektedir. Bu nedenle penisiline yüksek direnç göstermeyen vakalar penisiline başarı ile tedavi edilebilirler. Ancak yine de izole edilen *N. meningitidis* penisiline dirençli ise (MIC >0.1 µg/ml) tedavide üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilmelidir.

Streptococcus pneumoniae

Penisilin G, ampicilin ve üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilen antimikrobiyal ajanlardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık pnömokok menenjit insidansı yaklaşık olarak 100000'de 1-2 olarak bildirilmekte, özellikle 6-24 ay arasındaki çocuklarda menenjit en yüksek düzeylere ulaşmaktadır. *H. influenzae* tip b aşısının rutin olarak kullanıldığı ülkelerde *S. pneumoniae* en sık menenjit etkeni olarak bulunmaktadır. Bu rakamlardan pnömokokun menenjit etkeni olarak ön plana çıkacağı yorumu yapılabilir. Bir diğer epidemiyolojik değişiklik de pnömokok izolatlarında artan penisilin direncidir. 1980'li yıllarda dikkate gelen penisilin direnci, bugün artık tüm dünyadan farklı oranlarda olmak üzere bildirilmektedir. İspanya'da saptanan (gelişen) ilk dirençli suş 23F çok kısa süre içerisinde tüm dünyaya yayıldı. Bugün artık pnömokoklardaki penisilin direnci önemli bir klinik sorun olmuştur. Direnç oranları aynı ülke içerisinde farklı coğrafik özelliklere ve kültürel farklılıklara göre de değişiklik göstermektedir; bu nedenle yerel durumun bilinmesi tedavi planı için gereklidir. Özellikle belirli *S. pneumoniae* serotiplerinin daha yoğun direnç paterni taşıdığı da bilinmektedir. Türkiye'deki direnç 1997'deki çalışmamızda 88 tür üzerinde; 27'si (%31) penisilin dirençli, ikisi yüksek dirençli olarak bulunmuş¹⁴; ayrıca eritromisine %5, TMP/SMX'e %42, kloramfenikole %2 direnç gösterilmiştir. Türkiye'nin dört ayrı hastanesinde *S. pneumoniae* direnci toplam 820 izolat ile 1996-1999 arasında yapılan çalışmada Penisilin-direnci çocuklarda (%36), yetişkinlere (%25) göre daha yüksek bulunmuştur¹⁵. Penisilin direnci; kan ve BOS izolatlarında %23, solunum yolu izolatlarında %36 olarak bulunmuştur¹⁵. Daha sonra yapılan çalışmalarda da ülkemizde dirençli suşların varlığı gösterilmiş ancak, yüksek oranlara ulaşmadığı da belirlenmiştir. Penisiline duyarlı (MIC <0.1 µg/ml)

S. pneumoniae suşlarında penisilin G veya ampicilin kullanılabilir. Penisiline orta derecede direnç (MIC = 0.1-1.0 µg/ml) varsa ve izole edilen suş sefalosporinlere duyarlı ise (MIC < 0.5 µg/ml) sefotaksim veya seftriakson ile tedavi tercih edilir. Pnömokok penisiline dirençli (MIC >1.0 µg/ml) ise sefalosporinlere duyarlılığı da saptanmalıdır. Üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç olmadığı gösterilir ise sefalosporinler, direnç varlığında (MIC ≥ 0.5 µg/ml) ise sefotaksim veya seftriakson ile birlikte vankomisin kullanılmalıdır^{1,2}.

Penisilin-dirençli pnömokoklarda penisilin direncini gösteren MIC (minimum inhibitör konsantrasyon) değeri arttıkça diğer antimikrobiyal ajanlara karşı da direnç artmaktadır. Penisilin-dirençli sefalosporin (sefotaksim, seftriakson) dirençli vakalarda tedavi seçeneği olarak vankomisin gündeme gelmektedir. Vankomisin tedavisindeki temel sıkıntı ise vankomisinin BOS'a geçişidir, özellikle yetişkinlerde vankomisinin BOS konsantrasyonlarının düşük kaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle dirençli vakalarda tedavi seçeneği olarak vankomisin, üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonu önerilmektedir^{1,2}. Bu kombinasyonun dirençli pnömokok üzerinde sinerjistik etkisi bulunmaktadır. Ancak özellikle deksametazon kullanılan vakalarda enflamasyon hızla düzeldiği için antimikrobiyal ajanların BOS'a geçişi daha tartışmalı hale geleceğinden rifampisinde eklenmesi önerilmektedir. Biz kendi klinik uygulamamızda penisilin dirençli vakalarda vankomisin, üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonu uyguluyoruz ve steroid tedavisi alan vakalarımızda da rifampin ekliyoruz.

Ampirik tedavi

Yenidoğan döneminde tedavide olası etkenler olan group B streptokoklar, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa*'ya yönelik olmalıdır; bir diğer ifade şekli ile tedavi hem gram pozitif hem de gram negatif spektrumlu olmalıdır. Bugün önerilen tedavi yaklaşımı penisilin G (ampicilin) ve aminoglikozit kombinasyonu veya penisilin G (ampicilin) ve üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonu şeklindedir. Son yıllarda aminoglikozit olası toksisitesi nedeni ile üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonu daha sık tercih edilir hale gelmiştir.

Bir ile üç ay arasında group B streptokoklar, E. coli, L. monocytogenes, H. influenzae type b, S. pneumoniae olası etkenlerdir. Penisilin G ve üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilen tedavi yaklaşımıdır. Bu dönemde aminoglikozitler kan-beyin engelini geçmediği için tercih edilmezler.

Üç ay ve üzerinde, olası etkenler H. influenzae type b, S. pneumoniae, N. meningitidis'tir. Tedavi tercihi 1950-1965 arası penisilin, kloramfenikol ve sulfadiazin kombinasyonu, 1965-1975 arası ampisilin, 1975 sonrasında ampisilin ve kloramfenikol şeklinde olmuştur. 1980'li yıllardan sonra ise tercih üçüncü kuşak sefalosporinlere dönmüştür. Ayrıca tedavide sulbaktam ampisilin kombinasyonunda başarı ile kullanılmaktadır. Pnömonokok penisilin direncindeki artış nedeni ile direnç oranı yüksek olan yörelerde pnömonokok olasılığında ampirik tedavinin vankomisin üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonu şeklinde başlanması önerilmektedir¹⁶.

BOS örneği eldesi ile yapılan Gram boyama bulgularına göre tedavi planı Tablo II'deki şekilde verilebilir.

Tablo II. BOS bulgularına göre tedavi yaklaşımı

Gram boyama	
• Kok	
Gram-pozitif	Vankomisin + Sefalosporin
Gram-negatif	Penisilin G
• Basil	
Gram-pozitif	Ampisilin (penisilin G) + Sefalosporin
Gram-negatif	Sefalosporin
Kültür	
S. pneumoniae	Vankomisin + Sefalosporin
Hib	Sefalosporin
N. meningitidis	Penisilin G
L. monocytogenes	Ampisilin + Aminoglikozit
Grup B streptokok	Penisilin G
Enterobacteriaceae	Sefalosporin + Aminoglikozit
Pseudomonas	Seftazidim + Aminoglikozit

Uzun süredir intravasküler kateteri olan vakalarda stafilokokların etken olabileceğinin değerlendirilmesi gerekir ve ampirik tedavi; anti-stafilokokkal penisilin veya vankomisin ile başlanmalıdır. Hipotansiyon ve/veya şokta olan vakalarda aminoglikozitlerin ve kloramfenikolün etkili olmayacağı bilinmelidir.

Menenjit tedavisinde kullanılan ajanların pozolojisi Tablo III'te verilmiştir. Bakteriyel menenjit sırasında çoğalan ve bakterisidal tedavi sırasında lizise uğrayan bakterilerden BOS içine salınan hücre duvarı yapılarının sitokinler ve

kemoatraktanların enflamasyonu şiddetlendirdiği bilinmektedir¹⁷. Günümüzde bakterinin antibiyotiklerle eradike edilmesi yanında konağın savunma mekanizmalarının neden olduğu zararlı etkilerin de azaltılması veya önlenmesi önem kazanmıştır. Kortikosteroidler bakteriyel menenjit tedavisinde enflamasyonu modüle edici ve azaltıcı etkileri nedeni ile tedavide yer almaktadır

Deksametazon

Hayvan deneylerinde deksametazon tedavisinin meningeal enflamasyonu, serebral ödem, intrakranial basıncı ve beyin zedelenmesini önlediği gösterilmiştir¹⁸. In vitro çalışmalar deksametazonun endotoksin salınımından önce uygulandığında, TNF- α ve IL-1 yapımını inhibe ettiğini göstermiştir. Deksametazon fosfolipaz aktivitesini inhibe ederek PAF (platelet activating factor) ve arasıdonik asit metabolitleri oluşumunu azaltır. Bakteriyel menenjitli çocuklarda yapılan çalışmalar deksametazonun meningeal enflamasyonu azaltarak klinik bulguları düzelttiğini, işitme kaybı, nörolojik sekel ve ölümleri azalttığını göstermiştir^{18,19}. Bu çalışmaların büyük bir kısmında vakaların çoğunluğunu H. influenzae tip b menenjitli hastalar oluşturmaktadır. Pnömonokok menenjitli hastalarda deksametazon kullanımı ile ilgili az sayıdaki çalışma da deksametazonun faydalı etkilerini göstermiştir. Çocuklarda bakteriyel menenjit tedavisinin ilk dört gününde 0.15 mg/kg/doz intravenöz deksametazonun altı saatte bir uygulanması kabul görmüştür. İki gün süre ile 12 saatte bir 0.4 mg/kg/doz intravenöz deksametazon kullanımının işitme kaybı ve nörolojik sekeller açısından etkinliğinin dört günlük deksametazon uygulamasından farklı olmadığı gösterilmiştir. Günümüzde altı hafta veya iki aylıktan büyük bakteriyel menenjitli çocuklara intravenöz antibiyotik uygulanmadan önce deksametazon verilmesi önerilmektedir¹⁸⁻²⁰. Bakteriyel menenjitli çocuklarda yapılan çalışmalar H. influenzae tip b menenjitinde deksametazonun parenteral antibiyotik tedavisinden önce, tedavi sırasında veya antibiyotikten sonra uygulanmasının şiddetli (60 dB veya üzerinde bilateral sensorinöral işitme kaybı veya bilateral işitme cihazı gerektiren işitme kaybı) işitme kaybını azalttığını göstermiştir. Pnömonokok menenjitinde ise deksametazon antibiyotikten önce (15-20 dakika) veya antibiyotikle birlikte verildiğinde

Tablo III. Çocuklarda önerilen antibiyotik dozları

Antibiyotik	Günlük doz (mg/kg/gün)	Doz aralığı (saat)
Penisilin G	250000-400000 U	4-6
Ampisilin	200-300	4-6
Kloramfenikol	75-100	6
Seftriakson	80-100	12-24*
Sefotaksim	200	6
Seftazidim	125-150	8
Nafsilin	200	6
Vankomisin	40-60	6
Rifampisin	10-20	12-24
Gentamisin	7.5	8
Amikasin	20	8
Trimetoprim-sulfametaksazol	10(trimetoprim bağı)	12

* Eğer günde bir doz şeklinde uygulanacaksa, ilk gün dozunu 12. ve 24. saatlerde 80 mg/kg doz başına daha sonra 24 saatte bir verilmesini öneriyoruz.

şiddetli işitme kaybını azalttığını göstermiştir. Bakteriyel menenjite neden olan tüm organizmalar gözönüne alındığında deksametazonun nörolojik defisitleri azalttığı görülmekle birlikte en önemli etkisinin şiddetli işitme kaybını azaltmak olduğu gösterilmiştir.

Menenjit tedavisinde etkili ajan kullanımı kadar ve belki daha önemli olan nokta tedavinin zamanında başlanması ve uygun tıbbi destek tedavisi ile izlemi mortalitenin yanında morbiditeyi de belirgin ölçüde düşürecektir.

KAYNAKLAR

- Ross KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis in children and adults. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT (eds). *Infections of the Central Nervous System* (2nd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 335-401.
- Ross KL. Bacterial meningitis. In: Ross KL (ed) *Central Nervous System Infectious Disease and Therapy*. New York: Marcel Dekker Inc., 1997: 99-126.
- Zwahlen A, Nydegger UE, Vaudaux P, Lambert PH, Waldvogel FA. Complement-mediated opsonic activity in normal and infected human cerebrospinal fluid: early response during bacterial meningitis. *J Infect Dis* 1982; 145: 635-646.
- Feldman WE. Concentrations of bacteria in cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. *J Pediatr* 1976; 88(4 Pt. 1): 549-552.
- Cherubin CE, Corrado ML, Nair SR, Gombert ME, Landesman S, Humbert G. Treatment of gram-negative bacillary meningitis: role of the new cephalosporin antibiotics. *Rev Infect Dis* 1982; 4 (Suppl): S453-S464.
- Landesman SH, Corrado ML, Shah PM, Armengaud M, Barza M, Cherubin CE. Past and current roles for cephalosporin antibiotics in treatment of meningitis. Emphasis on use in gram-negative bacillary meningitis. *Am J Med* 1981; 71: 693-703.
- Cherubin CE, Marr JS, Sierra MF, Becker S. Listeria and gram-negative bacillary meningitis in New York City, 1972-1979. Frequent causes of meningitis in adults. *Am J Med* 1981; 71: 199-209.
- Scheld WM. Theoretical and practical considerations of antibiotic therapy for bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4: 74-83.
- Huber JD, Egleton RD, Davis TP. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions in the blood-brain barrier. *Trends Neurosci* 2001; 24: 719-725.
- Kim KS. Emerging molecular targets in the treatment of bacterial meningitis. *Expert Opin Ther Targets* 2003; 7: 141-152.
- Lutsar I, Friedland IR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 335-343.
- Chowdhury MH, Tunkel AR. Antibacterial agents in infections of the central nervous system. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 391-408.
- Taylor EM. The impact of efflux transporters in the brain on the development of drugs for CNS disorders. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 81-92.
- Kanra G, Ceyhan M, Gür D. *ICAAC* 1998 pp124.
- Gür D, Kanra G, Ceyhan M. *ICAAV* 2000 pp167
- Kaplan SL. Management of pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 589-591; discussion 613-4.
- Vandecasteele SJ, Knockaert D, Verhaegen J, Van Eldere J, Peetermans WE. The antibiotic and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis in adults: do we have to change our strategies in an era of increasing antibiotic resistance? *Acta Clin Belg* 2001; 56: 225-33.
- Kaul A, Chandwani S. Dexamethasone in bacterial meningitis: to use or not to use? *Indian J Pediatr* 1996; 63: 583-589.
- Saez-Llorens X, McCracken GH Jr. Antimicrobial and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 619-936.
- McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, Perez CM. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 1997; 278: 925-931.