

## BAKTERİYEL MENENJİT: ÜÇÜNCÜ KUŞAK SEFALOSPORİN?

Metin PUNAR

*Bacterial meningitis: Third generation cephalosporin?*

Akut bakteriyel menenjit hızlı seyir göstermesi, ölüm ve sekel oranının yüksek olması nedeniyle acil tedavi gerektiren infeksiyon hastalıklarının başında gelir. Tanı konulur konulmaz hiç zaman kaybetmeden ampirik tedaviye başlanmalıdır. Ölüm ve sekel oranını düşürmek için erken tanı, etyolojik ajanının erkenden saptanması, uygun antimikrobik tedavinin hemen başlanması, gelişebilecek komplikasyonların erkenden fark edilip tedavi edilmesi gerekir. Beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nın Gram boyaması ile lateks aglütinasyon testi gibi direkt antijen testlerinden ve klinik bulgulardan elde edilen bilgiler ışığında hastanın yaşı da göz önüne alınarak antibiyoterapiye en olası infeksiyon etkenlerine yönelik olarak başlanmalıdır (5,29). Bakteriyel menenjitin tedavisi diğer infeksiyon hastalıklarının tedavilerinden bazı farklılıklar gösterir. Tedavide başarılı olabilmek için seçilecek olan antibiyotikler, BOS gibi kompleman, antikor yanıtı ve fagositozun olmadığı asidik bir ortamda bakterisid etki göstermelidir. Bu etkinin sağlanabilmesi için de kullanılacak olan antibiyotiğin minimal bakterisid konsantrasyon değerinden en az 10-20 kat daha yüksek konsantrasyon oluşturacak kadar BOS'a geçmesi ve hızla BOS sterilizasyonunu sağlaması gerekmektedir (5,30).

BOS'ta yeterli antibakteriyel aktiviteyi sağlamanın ilk basamağı antibiyotiğin BOS'a geçişidir. Antibiyotiklerin çoğu meninkslerde-inflamasyon varlığında BOS'a yeterince geçebilir. İnflamasyonla geçirgenliği artan meninkslerden bazı beta-laktamların serum konsantrasyonunun ancak %5-10'u BOS'a geçer (27). Bu grupta yer alan sefalosporinlerden menenjit tedavisinde sadece 3. kuşak olanlar kullanılabilir ve bunlardan da ilk akla gelmesi gerekenler sefotaksim ve seftriaksondur. Sefotaksim menenjit tedavisinde başarıyla kullanılan ilk sefalosporinlerdendir. Meningeal inflamasyon yoksa BOS'a geçişi iyi değildir (12). Menenjit varlığında bu geçiş belirgin olarak artar. Erişkinde 2 g uygulandığında BOS'a geçen miktar 6-8 saat yeterli konstantrasyonda bulunur. Serumda ve BOS'ta hızla metabolize olduğundan en çok 8 saatlik doz aralığında verilmelidir. Seftriakson uzun yarılanma ömrü (6-8 saat) ile diğer sefalosporinlerden ayrılır. Vücutta metabolize olmaz. Meningeal inflamasyon yokluğunda bile BOS'a %1-2 oranında geçer (3). 2 g verildiğinde BOS'a geçen miktar duyarlı bakteriler için bakterisid düzeydedir. BOS'ta bulunan kana aktif taşınım sisteminden etkilenmez. Bu nedenle de BOS yarılanma ömrü serumdakinden uzundur (insanda 12 saat). Menenjitli hastalarda 100 mg/kg'lık doz sonrası BOS konsantrasyonu 24.saatte bile yaklaşık 10 µg/ml'dir. Menenjit düzeldikten sonra da (10-12. günler) 24.saatte BOS'ta 1 µg/ml'den yüksek düzeylerde (27 nolu kaynaktan site edilmiştir).

Bakteriyel menenjit tedavisinin kendine özgü birtakım özellikleri vardır. Sık karşılaşılan bir bulgu olan beyin ödemi ve en korkulan komplikasyon olan beyin herniasyonunun gelişmemesi için ilk 24-48 saat sıvı kısıtlaması gerekebilir. Menenjite bağlı uygunsuz ADH salınımı olursa sıvı retansiyonuna ve hiponatremiye neden olur. Ayrıca uyanıklık kusuru olan ve BOS basıncı yüksek veya kafa içi basınç artışı bulguları olan hastalarda deksametazon kullanılması gerekebilir (26). Deksametazonla meningeal inflamasyon geriler ve inflamasyon varlığında BOS'a iyi geçen penisilin gibi antibiyotiklerin BOS'a geçişi engellenir. Bu nedenle sıvı kısıtlaması gerektiren ve/veya steroid alan olgularda ek sıvı ve elektrolit yükü oluşturmayan ve steroid tedavisiyle BOS'a geçişi fazla etkilenmeyen antibiyotikler olan 3. kuşak sefalosporinler tercih edilebilir.

3. kuşak sefalosporinlerin bakteriyel menenjit tedavisindeki kullanımı ile ilgili yapılmış çalışmalar 1980'li yılların ikinci yarısında yoğunluk göstermiştir. Bu dönemde seftriakson ve sefotaksim en çok denenmiş antibiyotikler olmuştur. Bu yıllarda sefotaksim veya seftriaksonun en sık karşılaşılan *H.influenzae*, *S.pneumoniae* ve *N.meningitidis* menenjitlerinde en azından kullanılagelen tedavi rejimleri kadar etkili olduğu gösterilmiştir (2,4,7,17). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (25,32). Bu çalışmalar menenjit etkenlerinde antibiyotik direncinin günümüzdeki boyutlarda olmadığı dönemlerde yapılmıştır. Değişen direnç paterniyle birlikte birçok ülkede 1990'lı yıllardan itibaren 3. kuşak sefalosporinler klasik tedavi olarak kabul edilmiştir.

Akut bakteriyel menenjit düşünülen olgularda lomber ponksiyon hemen yapılmadığında veya BOS'ta Gram boyamasıyla etken gösterilemediğinde antibiyoterapi en olası etkenlere yönelik olarak başlanmalıdır. Ampirik antibiyotik seçiminin en önemli belirleyicisi hastanın yaşıdır. Yenidoğanda etken olabilecek Gram-pozitif (grup B streptokok, *L.monocytogenes*) ve Gram-negatif bakterilere (*E.coli*, *Klebsiella spp.* gibi) yönelik olarak etken izole edilinceye kadar ampisilin+gentamisin gibi tedaviler uygulanırdı. Bu yaş grubunda etken olabilecek bakterilerdeki direnç sorunu nedeniyle günümüzde ampirik tedavide ampisilin ile 3.kuşak sefalosporinler tercih edilmektedir (20). Üçüncü kuşaklardan seftriakson safra çamuru ve hiperbilirubinemi riskini arttırdığı için yenidoğanda tercih edilmez; sefotaksim daha uygun bir seçenektir. Çocuklarda ampirik tedavi en sık karşılaşılan üç patojen olan *H.influenzae*, *S.pneumoniae* ve *N.meningitidis*'e yöneliktir. Ampisiline ve/veya kloramfenikole dirençli *H.influenzae* suşlarının görülmesi ve pnömokoklardaki direnç sorunu nedeniyle ampirik tedavide bu yaş grubunda da 3.kuşak sefalosporinler kullanılmaktadır. Erişkinlerde de tedavi en sık karşılaşılan patojenlere (*S.pneumoniae* ve *N.meningitidis*, yaşlılarda ve risk grubundaki hastalarda ek olarak *L.monocytogenes*) yönelik planlanır. 50 yaşından genç hastalarda ampirik olarak 3.kuşak sefalosporinler kullanılırken 50 yaşından büyük olanlarda *L.monocytogenes* menenjiti riski nedeniyle tedaviye ampisilin de eklenmelidir (20,24).

#### **Etkene Yönelik Antibiyotik Tedavisi**

***N.meningitidis*:** *N.meningitidis* menenjitlerinde penisilin ve alternatif olarak eşit etkinliğe sahip ampisilin kullanılagelen antibiyotiklerdir (14). 1980'li yılların ortalarına kadar klinik suşların tamamı penisiline ve ampisiline duyarlıydı. Ancak son

yıllarda ortaya çıkan penisilinin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK)'u 0.1-1.0 µg/ml arasında olan penisiline duyarlılığı azalmış *N.meningitidis* suşları İspanya başta olmak üzere birçok ülkeden bildirilmiştir (23). Ülkemizde yapılan bir çalışmada menenjit etkeni meningokoklar arasında %17, taşıyıcılarda %61 oranında penisilin duyarlılığında azalma saptanmıştır (18). Penisiline duyarlılığı azalmış suşlarla oluşan menenjitlerin klinik önemi tam olarak bilinmemektedir. Tedavisinde klinik yanıtta gecikme olsa da yüksek doz penisilin etkilidir (23). Bu suşlarla oluşan infeksiyonların tedavisinde penisilinden vazgeçilirse, üçüncü kuşak sefalosporinlerin farmakokinetik özellikleri, in-vitro duyarlık verileri ve meningokoklara karşı üstün aktivitesi nedeniyle, geniş spektrumlu sefalosporinlerden özellikle seftriakson önerilmektedir (19,23).

**S.pneumoniae:** Etken *S.pneumoniae* ise antibiyotik tedavisi yine *N.meningitidis*'lerde olduğu gibi penisilin ya da ampisilin idi. Ancak pnömokokların değişen direnç paterni ile pnömokoksik menenjitin tedavisi de değişmiş ve sorunlu hale gelmiştir. En önemli tedavi sorunu *S.pneumoniae*'lerde görülen penisilin direncidir. Orta düzeyde dirençli (MİK 0.1-1.0 µg/ml) ve yüksek düzeyde dirençli (MİK ≥2.0 µg/ml) olarak tanımlanan direnç sınırlarındaki suşlar artan oranlarla birçok ülkeden bildirilmiştir (1). Ülkemizde *S.pneumoniae*'lerdeki penisilin direncine ilişkin verilerde son yıllarda belirgin artış olmuştur. Orta düzeyde penisilin direnci ortalama %26 (%13-%40) ve yüksek düzeyde penisilin direnci ortalama %3 (%0-%17) olarak bulunmuştur (7,8,13,16,31,33). Bu direnç oranlarıyla ve standard yüksek doz penisilin (24 MÜ/gün) tedavisiyle BOS'ta ulaşılabilen konsantrasyonun (1 µg/ml) dirençli suşlarla oluşan infeksiyonların tedavisinde yeterli olmaması nedeniyle, pnömokokların etken olabileceği menenjit olgularının ampirik tedavisinde penisilinin güvenilirliğine gölge düşmektedir. Etken suş penisiline orta dirençli ise ya da olgunun bulunduğu bölgede penisiline orta direnç yaygınsa tedavide 3.kuşak sefalosporinler (sefotaksim veya seftriakson) kullanılmalıdır. Ülkemizdeki oranlarla da etken direkt olarak gösterilmiş ve duyarlılığı bilinmiyorsa tedaviye sefalosporinle başlamak gerekir (6,10). Ayrıca yüksek düzeyde penisilin direnciyle birlikte sefalosporin tedavisinde de başarısızlıkların olabileceği akılda tutulmalıdır (11).

**H.influenzae:** *H.influenzae* menenjitinin klasik tedavisi kabul edilen ampisiline ve kloramfenikole direnç oldukça yüksektir. Direnç sorununun günümüzdeki boyutlarda olmadığı dönemlerde yapılan çalışmalarda çocukluk çağı menenjitlerinde sefotaksim ve seftriaksonun ampisilin ve kloramfenikol kombinasyonu kadar etkili olduğu gösterilmiştir (4,7,17). Daha sonraki yıllarda sefuroksimle aynı başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Hem ampisiline hem de kloramfenikole yüksek direnç nedeniyle ve henüz *H.influenzae*'de 3. kuşak sefalosporin direncinin sorun olmaması nedeniyle 3.kuşak sefalosporinler *H.influenzae* menenjitlerinde ilk seçenektir (20,22).

**L.monocytogenes:** *L.monocytogenes* menenjitinin tedavisinde sefalosporinlerin yeri yoktur. *L.monocytogenes*' in etken olma olasılığı olan olguların ampirik tedavisinde bunu mutlaka göz önüne almak gerekir. Tedavide ampisilin veya yüksek doz penisilin kullanılmalıdır. Özellikle yaşamın ilk 3 ayındaki ve 50 yaşın üzerindeki olgularda bu bilgi akılda tutulmalı ve ampirik tedavide dikkate alınmalıdır (6,24).

**Stafilokoklar:** Stafilokoksik menenjit tedavisinde etken stafilokoklar metisiline duyarlı bile olsa sefalosporinlerin yeri yoktur. Duyarlık paternine göre nafsilin (ülkemizde ampisilin-sulbaktam) veya vankomisin (gerektiğinde rifampisin ile birlikte) önerilmektedir (6).

**Gram-negatif çomaklar:** Gram-negatif çomak menenjitlerinin tedavisinde 3. kuşak sefalosporinlerin kullanıma girmesiyle birlikte çok başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Sefotaksim ya da seftriakson duyarlı Gram-negatif çomaklarla (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* gibi) oluşan menenjitlerde yoğun olarak kullanılmaktadır ve %85-90'lık iyileşme oranlarıyla da oldukça başarılı olmuştur (15). Sefotaksim yenidoğanda safrayla atılmadığı ve proteine daha az bağlandığı için seftriaksona tercih edilmektedir. Seftazidim diğer 3. kuşak sefalosporinlerden anti-*Pseudomonas* etkinliği ile ayrılır. Meningeal inflamasyon yokken BOS'a yeterli miktarda geçmez; ancak inflamasyon varlığında yeterli düzeydedir. Seftazidim direnç sorunu nedeniyle *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. menenjitlerine saklanmalıdır ve gerekirse İV ve intratekal aminoglikozid de kullanılmalıdır (6,21).

Bakteriyel menenjitin klasik tedavisi olan penisilinin, öncelikle direnç sorunu nedeniyle, bakteriyel menenjitin ampirik tedavisinde kullanımı güvenli değildir. Penisilinin alternatifi olarak görülen kloramfenikol de hem direnç sorunu hem de toksik etkileri ve BOS sterilizasyonundaki gecikme nedeniyle tercih edilmemektedir. Penisiline dirençli pnömokokların (meningokokların?) varlığı ve penisilinin BOS'a geçen miktarının bakterisid etkisinin yetersizliği bakteriyel menenjitin ampirik tedavisinde ülkemizde de 3. kuşak sefalosporin kullanımını gündeme getirmiştir. Seftriakson, günde 2 kez yavaş injeksiyonla (tek doz?) verilebilmesi ve ekonomik olması nedeniyle sefotaksimden daha avantajlı görünmektedir. Sonuç olarak bakteriyel menenjit etkeni olarak en sık karşılaşılan *S.pneumoniae* ve *N.meningitidis*'le dirençle ilgili bu kadar çok sorunun olduğu bir dönemde akut bakteriyel menenjitin ampirik tedavisinde 3. kuşak sefalosporinlerin kullanımı daha avantajlı olacaktır. Yenidoğan döneminde ve yaşı 50'den yukarı olan hastalarda tedaviye ampisilin de eklenmelidir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Appelbaum PC: Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An overview, *Clin Infect Dis* 15: 77 (1992).
- 2- Bryan JP, Rocha H, da Silva HR: Comparison of ceftriaxone and ampicilline plus chloramphenicol for therapy of acute bacterial meningitis, *Antimicrob Agents Chemother* 28: 361 (1985).
- 3- Chandrasekar PH, Rolston KVI, Smith B, Le Frock J: Diffusion of ceftriaxone into the cerebrospinal fluid of adults, *J Antimicrob Chemother* 14:427 (1984).
- 4- Congeni BL: Comparison of ceftriaxone and traditional therapy of bacterial meningitis, *Antimicrob Agents Chemother* 25:40 (1984).
- 5- Cunha BA: The diagnosis and therapy of acute bacterial meningitis, "Scholessberg D (ed): *Infections of the Nervous System* " kitabında s.3, Springer Verlag, New York (1990).
- 6- Eraksoy H: Akut menenjitler, "İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G (eds): *Temel İç Hastalıklar*" kitabında s.2102, Güneş Kitapevi, Ankara (1996).

- 7- Gisgis NI, Abu El-Ella AH, Farid Z, Haberberger RL, Woody JN: Ceftriaxone alone compared to ampicilline and chloramphenicol in the treatment of bacterial meningitis, *Chemotherapy* 34 (Suppl 1): S16 (1988).
- 8- Gür D, Tunçkanat F, Şener B, Kanra G, Akalın HE: Penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae in Turkey, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 441 (1994).
- 9- Humbert G, Leroy A, Nair SR, Cherubin CE: Concentrations of cefotaxime and the desacetyl metabolites in serum and CSF of patients with meningitis, *J Antimicrob Chemother* 13: 487 (1984).
- 10- Jacobs MR: Treatment and diagnosis of infections caused by drug-resistant Streptococcus pneumoniae, *Clin Infect Dis* 15: 119 (1992).
- 11- John CC: Treatment failure with use of a third generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis. Case report and review, *Clin Infect Dis* 18: 188 (1994).
- 12- Karimi A, Seeger K, Stolke D, Krothe H: Cefotaxime concentration in cerebrospinal fluid, *J Antimicrob Chemother* 6 (Suppl A):119 (1980).
- 13- Kocagöz S, Gür D, Ünal S: Antimicrobial resistance and serotype distribution of Streptococcus pneumoniae in a Turkish Hospital (Abstract), *Clin Microbiol Infect* 3 (Suppl 2): 289 (1987).
- 14- Lambert HP, Wall RA: Meningococcal meningitis: Treatment "Lambert HB (ed): *Infections of the Central Nervous System*" kitabında s.92, BC Decker, Philadelphia (1992).
- 15- Landesman SH, Corrado ML, Shah PM, Armengaud M, Barza M, Cherubin CE: Past and current roles of cephalosporins antibiotics in treatment of meningitis. Emphasis on use of gram-negative bacillary meningitis, *Am J Med* 71: 693 (1981).
- 16- Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, Gürler N, Töreçi K: Penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae in Istanbul, *Clin Microbiol Infect* 2: 150 (1995).
- 17- Peltola H, Anttila M, Ronkonen OV: Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis, *Lancet* i: 1281 (1989).
- 18- Punar M, Eraksoy H, Çağatay AA, Özsüt H, Kaygusuz A, Çalangu S, Dilmener M: Neisseria meningitidis with decreased susceptibility to penicillin in Istanbul, Turkey (Abstract), *Clin Microbiol Infect* 3 (Suppl 2): 321 (1997).
- 19- Punar M, Kaygusuz A, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M: Penisilin duyarlılığı azalmış N.meningitidis menenjitisi, *Klinik Derg* 9: 101 (1996).
- 20- Quagliarello VJ, Scheld WM: Treatment of bacterial meningitis, *N Engl J Med* 336: 708 (1997).
- 21- Rodriguez WJ, Khan WN, Cocchetto DM, Feris J, Puig JR, Akram S: Treatment of Pseudomonas meningitidis with ceftazidime with or without concurrent therapy, *Pediatr Infect Dis J* 9: 83 (1990).
- 22- Saez-Llorens X, McCracken GH Jr: Meningitis, "Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wifert CM (eds): *Infectious Diseases of Children*, 9. baskı" kitabında s.246, Mosby Co, St.Louis (1992).
- 23- Saez-Nieto JA, Lujan R, Berron S, Campos J, Vinas M, Vasquez JA, Zhang QY, Bowler LD, Martinez-Suarez V, Spratt B: Epidemiology and molecular basis of penicillin-resistant Neisseria meningitidis in Spain: A 5-year history (1985-1989), *Clin Infect Dis* 14: 394 (1992).
- 24- Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RCJ, Sande MA: *Guide to Antimicrobial Therapy*, 27.baskı, Antimicrobial Therapy Inc, Dallas (1997).
- 25- Sapan N, İldırım Ş, Çil E: Çocukluk çağı pürülan menenjitlerinde klasik tedavi ile sefotaksim ve seftriaksonun karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 4: 500 (1990).

- 26- Schaad UB, Kaplan SL, McCracken GH: Steroid therapy for bacterial meningitis, *Clin Infect Dis* 20: 685 (1995).
- 27- Stone JW, Wise R: Penetration of antimicrobial agents into the central nervous system, "Lambert HB (ed): *Infections of the Central Nervous System*" kitabında s.40, BC Decker, Philadelphia (1992).
- 28- Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M, Doğanay M: Pnömonokok infeksiyonları ve penisilin direnci, *Klimik Derg* 7: 129 (1994).
- 29- Talan DA, Hoffman TR, Yoshikawa TT, Overturf GD: Role of empiric parenteral antibiotics prior to lumbar puncture in suspected bacterial meningitis, *Rev Infect Dis* 10: 345 (1988).
- 30- Tauber MG, Sande MA: General principals of therapy of pyogenic meningitis, *Infect Dis Clin North Am* 4:661 (1990).
- 31- Topkaya A, Çıragil P, Söyletir G: Multiple resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Turkey (Abstract), *Clin Microbiol Infect* 3 (Suppl 2): 290 (1997).
- 32- Tuncer MA, Gür I, Ertem F, Ecc A, Türkmen S, Deniz B, Gürman I, Tuncer S: Once daily ceftriaxone for meningococemiaand meningococcal meningitis, *Pediatr Infect Dis J* 7: 711 (1988).
- 33- Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE: *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci, *Mikrobiyol Bült* 26: 307 (1992).