

YENİDOĞAN MENENJİTİNDE TEDAVİ

Ayper SOMER

Yenidoğan döneminde bakteriyel menenjit çocukluk dönemi ve erişkin dönemindeki menenjitten birçok yöden farklılıklar göstermektedir. Konak faktörleri ve etken olabilecek patojen sayısının fazlalığı tanı ve tedavi yaklaşımında değişikliklere neden olmaktadır. Yenidoğan yoğun bakım tekniklerindeki gelişmelere karşın, mortalite ve nörolojik sekel gelişimi halâ çok yüksektir. Ek olarak, erken gestasyon haftalarında doğan bebeklerin yaşama şanslarının artması menenjitli yenidoğanların yaş ortalamasını daha prematür yaşla- ra ve daha düşük doğum tartışlarına doğru çekmektedir. Burada kısaca yenidoğan menenjinin epidemiyolojisi, özellikleri ve tedavi yaklaşımlarından bahsedilecektir.

Yenidoğanlarda bakteriyel sepsis erken başlangıçlı veya geç başlangıçlı formda olsun $\frac{1}{4}$ oranında meningeal infeksiyon ile birliktedir. Yenidoğan menenjit insidansı bazı merkezlerde 1000 canlı doğumda 0.2 ile 0.4 iken bazı merkezlerde 1/1000 gibi olabilir.

Yenidoğan menenjit ve sepsisinden sorumlu etkenler birbirine benzerdir. Yenidoğan menenjitten sorumlu patojenler şunlardır: Gram negatif bakteriler: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Citrobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Plesiomonas shigelloides*, *Pasteurella multocida*, *Chryseobacterium meningosepticum*, *Morganella*, *Nisseria meningitidis*; Gram pozitif bakteriler: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, enterokoklar, diğer streptokoklar, *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilocoklar, *Bacillus* spp.

İlginc olara bu etkenlerin görülmeye siklikları ülkeden ülkeye hatta hastaneden hastane-ye farklılıklar göstermektedir. Örneğin ABD ve İngiltere gibi gelişmiş ülkelerde olguların 2/3'ünde etken Grup B beta-hemolitik streptokok (GBS) ve *E.coli* iken gelişmekte olan ülkelerde Gram negatif enterik patojenler daha sıktır.

TEDAVİ

Antibiyotik tedavisi

Bakteriyel menenjitten şüphe edilen tüm yenidoğanlara ampirik antibiyotik tedavisi derhal başlanmalıdır. Seçilecek antibiyotiklerin BOS'da yeterli bakterisidal konsantrasyonlara erişebilmesi ve etken patojenlere etkili olması şarttır. Yenidoğan bakteriyel menenjininde ampirik tedavi ampüsiline ek olarak bir aminoglikozid veya 3. kuşak sefalosporin kombinasyonudur. Etken patojen belirlendikten sonra tedavi etkenin duyarlılık durumuna göre ayarlanmalıdır (Tablo).

Grup B streptokok ve *L.monocytogenes* için penisilin ve ampisilinin BOS'taki düzeyleri bu patojenlerin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin 10 ile 100 katıdır. Dolayısıyla menenjit tedavisinde güvenle kullanılabilir. BOS kültürü tedavinin 24-36 saatinde steril hale gelir. Buna karşın aminoglikozid konsantrasyonları (kanamisin, gentamisin, tobramisin ve amikasin) *P.aeruginosa* ve diğer koliform bakterilerin MİK'ine eşit veya birkaç katıdır. Oysa aminoglikozidlerin bakterileri öldürmeleri konsantrasyona bağlıdır ve bunun için de bakteri MİK'inin 4-8 katı BOS konsantrasyonları gerekmektedir. Aminoglikozid tedavisi uygulandığında Gram negatif enterik bakterilerle meydana gelen me-

Tablo. Yenidoğan döneminde menenjit tedavisi.

Patojen	Antibiyotik	Tedavi süresi
<i>S.agalactiae</i> (GBS)	Penisilin 200,000-400,000 U/kg/gün veya ampisilin 200-400 mg/kg/gün	14-21 gün
<i>E.coli</i>	Sefotaksim 150-200 mg/kg/gün veya ampisilin (duyarlı ise) + aminoglikozid	14-21 gün*
Diger Gram negatif enterik bakteriler	Sefotaksim 150-200 mg/kg/gün + aminoglikozid veya meropenem 120 mg/kg/gün	14-21 gün*
<i>Pseudomonas</i> spp.	Seftazidim 150-200 mg/kg/gün veya tikarsilin 200-300 mg/kg/gün + aminoglikozid veya meropenem 120 mg/kg/gün	21 gün*
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sefotaksim 150 mg/kg/gün + vankomisin 60 mg/kg/gün (duyarlılık saptanana dek)	10 gün
<i>Haemophilus influenzae</i> tip b	Sefotaksim 150 mg/kg/gün	10 gün

* İlk negatif BOS kültüründen itibaren.

nenjit olgularında BOS kültürleri 2-3 gün hatta daha uzun süre pozitif kalır. Oysa ki, bakteriyel menenjitte prognoz BOS sterilizasyon süresi ile korele edir. Tedavinin başlangıcından 12-36 saat sonra tüm olgularda kontrol BOS tetkiki ve kültür şarttır. Eğer Gram boyası veya kültürde mikroorganizma varsa antibiyotik değişikliği gereklidir. Uzun yıllar Gram negatif bakteri menenjitlerinde BOS'daki aminoglikozid konsantrasyonlarını artırmak amacıyla lomber intratekal alana antibiyotik tedavisi uygulandı. Ancak intratekal gentamisin alan olgularda almayanlara oranla mortalite, uzun süreli morbidite veya BOS kültürünün sterilizasyonu açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Yenidoğan çalışmalarında intratekal uygulama ile BOS'daki aminoglikozid konsantrasyonunun bakteri MİK'inin 10-50 katına ulaşlığı saptanmıştır. Ancak lomber alanda saptanan bu artış ventriküllerde veya sisternalada gösterilemedi. Buna karşın aminoglikozidlerin tıkalı olmayan ventriküllere uygulanımı sonrası antibiyotiğin tüm BOS'a, ventriküllerde ve sisternalara eşit düzeyde ve hızla yayıldığı saptandı. Uzun yıllar menenjit ve ventrikülit olan olgularda intraventriküler gentamisin tedavisi uygulandı. Ancak bu çalışma sonuçları değerlendirildiğinde intraventriküler tedavi alan olgularda mortalite % 43 iken sadece sistemik tedavi alan olgularda mortalitenin % 12.5 olduğu saptandı. Seri BOS incelemelerinde intraventriküler gentamisin tedavisinde BOS gentamisin konsantrasyonunun artışı ile birlikte artan bakteri lizisi içinde, BOS endotoksin düzeylerinde ve IL-1 β düzeylerinde artma ve bunun sonucu olarak BOS'da inflamasyon artışı (artmış protein, düşük şeker, artmış BOS lökosit) saptanmıştır. Gram negatif enterik bakterilere bağlı menenjit tedavisinde artık intraventriküler antibiyotik tedavisi rutin olarak önerilmemektedir.

Grup B streptokoklar: Penisilin ve ampisilin ilk tercih edilecek antibiyotiklerdir. Antibiyotik direncinde artış bildirilmemiştir. Aminoglikozid ile birlikte kullanıldığında etkisi artar. Bazı yazarlar erken yenidoğan menenjitinde kombin tedavi önermektedir. Ampirik

tedavide kullanılan 3. kuşak sefalosporinler de GBS'lara etkilidir.

Enterik Gram negatif bakteriler: 3. kuşak sefalosporinler (sefotaksim, seftriakson, seftazidim) Gram negatif bakteriyel menenjit tedavisinde ilk seçeneklerdir. Aminoglikozidlere göre daha düşük MİK değerlerine sahip olmaları, BOS'a özellikle inflame meninkslerin varlığında daha iyi penetre olmaları, terapötik indekslerinin geniş olması nedeni ile tedavide en popüler antibiyotik grubu olmuşlardır. Bu ajanlar streptokoklara da etkilidir. Ancak enterokoklara ve *Listeria*'ya etkisizdir. Seftazidim sadece *P.aeruginosa*'da tercih nedenidir. Bu ajanlar arasında yenidoğan döneminde daha çok sefotaksim tercih edilmelidir. Yenidoğan dönemindeki çalışmalar genellikle bu ajanla yapılmıştır ve barsak florasında değişikliğe neden olmaz. Seftriakson ise yüksek bilyer ekskresyon özelliği, barsak florasında değişikliklere neden olması ve fizyolojik sarılık yenidoğanlarda bilirubin ile serum albuminin bağlanması yerleri açısından yarışmaya girerek serbest bilirubin düzeylerinde artmaya neden olması nedeni ile yenidoğan döneminde kullanım önerilmemektedir.

Enterobacteriaceae ailesinden bazı Gram negatif bakterilerin indüklenebilen kromosomal beta-laktamaz üretikleri bilinmektedir (*Enterobacter*, *Serratia* ve *Citrobacter*). Bu etkenlerin tedavisinde 3. kuşak sefalosporin veya geniş spektrumlu penisilin ile aminoglikozid kombinasyonu önerilmektedir. Alternatif olarak meropenem ile tekli tedavi de uygulanabilir.

Son yıllarda giderek artan oranlarda 3. kuşak sefalosporinlere dirençli Gram negatif bakteriler bildirilmektedir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten bu mikroorganizmalar ile meydana gelen menenjitlerin tedavisinde karbapenemler ve hatta kinolonların kullanımı gerekmektedir.

***Listeria monocytogenes*:** Ampisilin tek başına veya aminoglikozid ile kombine olarak kullanılabilir. Ancak *Listeria*'da sefalosporinlere intrensek bir direnç söz konusudur.

Uzun süre serviste yatırılan prematüre bebeklerde stafilocok, enterokok ve gentamisine dirençli Gram negatif bakteriler en sık rastlanan etkenlerdir. Dolayısıyla bu bebeklerin menenjitinin tedavisinde farklı bir empirik tedavi protokolü gerekmektedir. Metisilin veya nafsilin ile amikasin veya seftazidim veya sefotaksim kombinasyonu önerilmektedir. Metisiline dirençli *S.aureus* veya *S.epidermidis* şüphesinde ise vankomisin ve amikasin veya sefotaksim kombinasyonu inisyonal empirik tedavide planlanmalıdır.

Steroid tedavisi

6 haftanın üzerindeki çocuklarda gösterilmiş olan steroidin komplikasyonları önlemediği olumlu etkilerine rağmen yenidoğan menenjiti konusunda yeterli çalışma ve olumlu veri yoktur. Bu nedenle önerilmmez.

Tedavi süresi

Tedavi süresi izole edilen patojene ve BOS sterilizasyonu için geçen süreye göre değişmektedir. Bu süre kural olarak bakteriyel kür sağlandıktan sonra en az 2 haftadır. Grup B streptokok ve *Listeria* menenjitlerinde 2 ile 3 hafta süre yeterlidir. Gram negatif bakteri menenjitlerinde ise bu süre bakteri persistansı nedeni ile en az 3 haftadır. İntrakranyal süpüratif komplikasyonların varlığında ise daha uzun süreli IV antibiyotik tedavisi ve hatta cerrahi drenaj gereklidir.

PROGNOZ

Yenidoğan menenjitinde görülen akut komplikasyonlar konvülsiyon, ventrikülit, hidrosefali, subdural efüzyon, beyin absesi, işitme kaybı ve kortikal körlüktür. Hidrosefali GBS ve *E.coli* menenjitinde, beyin absesi gelişimi ise *Citrobacter* menenjitlerinde sıktır.

Taburcu olduklarında gelişme geriliği ve nörolojik defisitler belirgin olsa bile bebekler genellikle iyi görünürlər. Uzun süreli izlemde anlama bozuklukları, davranış sorunları, nörolojik hafif bozukluklar saptanabilir. Menenjit tedavisinin bitiminden 4-6 hafta sonra mutlaka beyin sapı uyarılmış potansiyelleri ile iştıme testleri yapılmalıdır.

Mortalite % 15-30'dur. Gram negatif enterik bakteri menenjitlerinde kötü прогнозun ventrikülit varlığı, BOS proteininin 500 mg/dl üzerinde olması, BOS kültür müspetliğinin uzun süre devam etmesi, endotoksin ve IL-1 β düzeylerinin yüksekliği ve 10,000/mm³'ün üzerinde hücre sayısı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Tedavide ilk 24 saat kritiktir. Bu süreyi atlatalan bebeklerde mortalite % 5'e inmektedir. 24-36 saat sonra yapılan BOS incelemesinde kültür pozitifliği veya BOS parametrelerinde düzelmeme saptanması üzerine bilgisayarlı beyin tomografisi çekilerek subdural ampiyem, beyin absesi veya ventrikülit varlığı araştırılmalıdır. Beyin absesi ile birlikteliği sık olduğundan *Citrobacter diversus*'a bağlı olgularda BBT daha erken planlanmalıdır.

Uzun süreli izlemelerde koliform bakterilere bağlı menenjitlerde, 3-7 yıl sonra olguların % 65'i normal bulunmuş, % 30 olguda ise hafif-orta derecede nörolojik sekeller saptanmıştır. Bunların büyük kısmı belirsiz olup rutin fizik muayenede saptanamayan anormal nörolojik bulgular veya psikolojik sekellerdir. % 5-10 olguda ise ağır nörolojik bulgular veya mental gerilik vardır. GBS menenjitlerinde ise ağır major sekel oranı % 15-20'dir. Bollar spastik quadripleji, ağır mental gerilik, hemiparezi, sağırlık, körlük, hidrosefali ve konvülsiyondur.

Sonuç olarak yenidoğan menenjiti hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasına rağmen halâ önemli tanı ve tedavi sorunları yaratan bir konu olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Adhikari M, Coovadia YM, Singh D: A 4-year study of neonatal meningitis: Clinical and microbiological findings, *J Trop Pediatr* 41:81 (1995).
- 2- Ahmed A, Hickey SM, Ehrett S, et al: Cerebrospinal fluid values in the term neonate, *Pediatr Infect Dis J* 15:298 (1996).
- 3- Anderson SG, Gilbert GL: Neonatal gram-negative meningitis: a 10-year review, with reference to outcome and relapse of infection, *J Paediatr Child Health* 26:212 (1990).
- 4- Campbell JR, Diavaco T, Baker CJ: *Serratia marcescens* meningitis in neonates, *Pediatr Infect Dis J* 11:881 (1992).
- 5- Klein JO, Marcy SM: Bacterial sepsis and meningitis, "JS Remington, JO Klein (eds): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 4. baskı" kitabında s. 835. WB Saunders Co, Philadelphia (1995).
- 6- McCracken GH Jr, Mize SG: A controlled study of intrathecal antibiotic therapy in gram-negative enteric meningitis of infancy. Report of the Neonatal Meningitis Cooperative Study Group, *J Pediatr* 89:66 (1976).
- 7- McCracken GH Jr, Mize SG, Threlkeld N: Intraventricular gentamicin therapy in gram-negative bacillary meningitis of infancy, *Lancet* 1:787 (1980).
- 8- McCracken GH Jr, Mustafa MM, Ramilo O, et al: Cerebrospinal fluid interleukin-1 β and tumor necrosis factor concentrations and outcome from neonatal gram-negative enteric bacillary meningitis, *Pediatr Infect Dis J* 8:155 (1989).
- 9- Pong A, Bradley JS: Bacterial meningitis and the newborn infant, *Infect Dis Clin North Am* 13:711 (1999).
- 10- Saez-Llorens X, McCracken GH Jr: Perinatal bacterial diseases, "RD Feigin, JD Cherry (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, Vol 1, 4. baskı" kitabında s. 892, WB Saunders Co, Philadelphia (1998).