

## İKİ AYDAN BÜYÜK ÇOCUKLarda PÜRÜLAN MENENJİTLERDE ADJUVAN DEKSAMETAZON TEDAVİSİNİN YERİ\*

Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU<sup>1</sup>, İbrahim İLDİRİM<sup>1</sup>, Nilgün KÖKSAL<sup>1</sup>,  
Mehmet OKAN<sup>1</sup>, Ahmet TANRITANIR<sup>1</sup>, İlker ERCAN<sup>2</sup>,  
Günnur ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Dilek ACAR<sup>1</sup>

### ÖZET

Pürülən menenjit tanisi ile yatan, 15'i kız, 20'si erkek, ortalama yaşıları  $4.7 \pm 3.3$  yıl olan 35 olguda adjuvan deksametazon tedavisinin etkisi incelenmiştir. Başvuru- da kan ve BOS yönünden bütün parametreleri benzer olan olgular yaş ve cinse göre random eşlendirilmiş, 18 olguya antibiyotik ve suporitif tedaviye ek olarak ilk 4 gün 4 doza bölünerek i.v. 0.6 mg/kg/gün deksametazon verilmiştir. 0., 2. ve 7. gün LP yapılarak hücre ve biyokimyası incelenmiştir. 48. saatte, BOS'da hücre sayısı, polimorf nüveli lökosit yüzdesi, şeker miktarı, BOS/kan şeker oranı, protein miktarı yönünden deksametazon grubu lehine bir düzeltme görülmüşne rağmen fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Deksametazon grubunda tedavi bitiminde ortalama hematokrit değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, ortalama sedimentasyon değeri ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

### SUMMARY

*Adjunct dexamethasone therapy in bacterial meningitis in children beyond two months.*

The role of adjunct dexamethasone therapy was investigated in 35 children, 15 girls and 20 boys, with bacterial meningitis. The mean age was  $4.7 \pm 3.3$  years. The patients were matched randomly to two groups and one group of 18 cases received i.v. 0.6 mg/kg/day dexamethasone divided in 4 doses during the first 4 days in addition to antibiotic and supportive therapy. Hematologic and cerebrospinal fluid laboratory findings were determined at admission, and on the 2nd and 7th days. These findings were similar at admission in two groups. On the 2nd day, cell count, percentage of pn, glucose and protein contents in cerebrospinal fluid, the csf/blood glucose ratio tended to improve in dexamethasone group but the differences were not significant. In dexamethasone group erythrocyte sedimentation rates were found lower and hematocrit values were found higher on the 7th day ( $p < 0.05$ ).

### GİRİŞ

Antimikrobiyal tedavideki büyük ilerlemelere rağmen bakteriyel menenjit, mortalite ve morbiditesi yüksek hastalıklardandır. Bütün menenjitlerin yaklaşık

\* 9. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresinde sunulmuştur (19-25 Haziran 1994, Ürgüp).

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dah, 2- Bioistatistik Bilim Dah. Bursa.

% 70'i çocukluk döneminde görülmekte olup, genel mortalitesi % 10 civarındadır (14). Pürülün menenjitte görülebilen artmış intrakraniyal basınç, beyin ödemci, serebral vaskülit prognozu açısından faktörlerdendir (13). Çeşitli araştırmalar hayvan modellerinde pürülün menenjitteki inflamatuar değişiklikleri moleküler düzeyde incelemişlerse de major intrakranial komplikasyonların patofizyolojik mekanizmları tam olarak anlaşılamamıştır. Kompleman alternatif yolu, sitokinler, prostoglandinler (PG), platelet aktive edici faktörün (PAF) bu mekanizmalarda rolü olduğu öne sürülmüştür (1, 2, 4, 13, 17, 20). Bakteriyel menenjit durumunda, Gram negatif organizmalardan lipopolisakkarit, Gram pozitif organizmalardan ise peptidoglikan ve teikoik asit, *Haemophilus influenzae*'dan peptidoglikan gibi duvar ürünlerinin serbest kalması, normalde iltihap hücre ve faktörlerinin bulunmadığı beyin omurilik sıvısında (BOS'ta) bir inflamatuar süreç başlatır (1, 4, 9, 13, 20). Antibiyotiklere bağlı bakteriyel lizis bu süreci indükler (3). Tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin 1 ve 6 (IL-1, IL-6), platelet aktive edici faktör (PAF) bu mekanizmada önemli sitokinlerdir (2). BOS bakteriyel dansite, bakteriyel endotoksin ve sitokin düzeyleri genellikle birbirleriyle doğru orantılı olup, yukarıda değinilen ve prognozu açısından faktörlerle birlikte gitmektedir (1, 4).

Deneysel hayvan çalışmalarında BOS'a bakteri inokülasyonunu takiben yaklaşık 1 saat içinde BOS TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6 gibi sitokinlerde artış, 2-3 saatlerde polimorf nüveli lökositlerde (pnL) ve proteinde artış saptanmıştır (9, 13, 17). Rekombinant anti-sitokin antikorları (anti-TNF-alfa, anti-IL-1 beta) verilmesi bu enfiamasyonu azaltmıştır (9, 15).

Böylece çeşitli çalışmalarla pürülün menenjitlerdeki serebral hasarın invaze olan bakteriden çok, konak inflamatuar sisteminin aktivasyonuna bağlı olduğunun ortaya çıkması, anti-inflamatuar tedavinin yararlı olabileceği düşüncesini getirmiştir (17).

Steroidler in-vitro olarak makrofaj ve diğer konak hücrelerinden salınan sitokinleri bloke ederler. In-vivo gelişen inflamatuar yanıt ve buna bağlı organ hasarını önleyebilirler (9).

Yapılan çalışmalarla antibiyotik tedavisine ek olarak steroid verilmesinin, özellikle *H. influenzae* menenjitlerinde klinik bulguların düzelmeye ve komplikasyonlarında olumlu etkisi olduğu öne sürülmüştür (2, 8, 17, 18).

Bu çalışmada klinigimize yatan pürülün menenjitli olgularda adjuvan steroid (deksametazon) tedavisinin klinik ve laboratuar gidişe etkisi araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Toplam 35 pürülün menenjit (PM) olgusunun 15'i (% 40) kız, 24'ü (% 60) erkek, ortalama yaşı  $4.7 \pm 3.3$  yıl idi (2 ay-13 yaş). PM tanısı klinik ve laboratuvar (BOS hücresi, biokimyası, Gram boyama, lateks aglutinasyonu ve kültür) olarak konmuştur. Olgular pürülün menenjit tanısı almalarının ardından randomize olarak deksametazon alan (tedavi grubu, n: 18) ve deksametazon almayan (kontrol grubu, n: 17) olmak üzere eşleştirilmiştir. 18 olguya rutin tedaviye ek olarak ilk 4 gün 0.6 mg/kg/g, 4 doza bölerek i.v. deksametazon verilmiş, ilk deksametazon dozu antibiyotik tedavisiyle eş zamanlı uygulanmıştır. Başvuruda iki grubun kan ve BOS

laboratuvar değerleri arasında fark bulunmamıştır. Her 2 grupta 0, 2, 7. günlerde LP yapılarak hücre ve biokimyasi incelenmiştir. Sonuçlar standart istatistiksel testler (t-student) ile değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Olguların % 33'ünde (9/27) *H.influenzae*, % 33'ünde (9/27) *Streptococcus pneumoniae*, % 30'unda (8/27) *Neisseria meningitidis*, % 3'ünde (1/27) B grubu streptokok saptanmıştır (Pozitif kültür ve/veya pozitif lateks aglutinasyon testi ile). 8 olguda pürülün menenjit tanısı sadece BOS hücresi, biyokimyası ve Gram boyamada bakteri görülmesiyle konmuştur. Olguların başvuru sırasında bulguları iki grupta benzer olup tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Olgularda başvuru sırasında saptanan bulgular.\*

Bulgular	Tedavi grubu (n: 18)	Kontrol grubu (n: 17)
Yaş	5 ± 3 (4 ay-10 yıl)	3 ± 3 (2 ay - 13 yıl)
Cins (E/K)	11/7	9/8
Lökosit ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	16 ± 8 (7-3)	10 ± 5 (2-19)
Hemoglobin (g/dl)	11 ± 2 (7-14)	12 ± 2 (7-14)
Hematokrit (%)	35 ± 5 (22-46)	34 ± 6 (23-44)
Sedimentasyon (mm/sa)	47 ± 34 (6-120)	42 ± 29 (12-120)
Sodyum (mEq/L)	141 ± 7 (126-150)	138 ± 7 (121-150)
Kan şekeri (mg/dl)	98 ± 35 (44-196)	98 ± 66 (58-354)

\*  $x \pm SD$ ; Parantez içindeki rakamlar dağılımı göstermektedir.

Deksametazon alan grupta tedavi bitiminde ortalama hematokrit değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ( $37 \pm 4$ 'e karşı  $31 \pm 5$ ,  $p < 0.05$ ), ortalama eritrosit sedimentasyon hızı ise anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ( $20 \pm 2$ 'e karşı  $31 \pm 24$ ,  $p < 0.05$ ). İki gruptaki BOS bulguları tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Grupların başvuruda ve tedavinin 2. gününde BOS bulguları.\*

Bulgu	Başvuru		2. gün	
	Tedavi	Kontrol	Tedavi	Kontrol
Hücre sayısı ( $\text{mm}^3$ )	2.368 ± 809	825 ± 374 AD	152 ± 32	210 ± 67 AD
Nötrofil (%)	78 ± 2	76 ± 4 AD	57 ± 6	59 ± 8 AD
Şeker (mg/dl)	31 ± 4	37 ± 5 AD	75 ± 6	68 ± 6 AD
BOS/kan şeker oranı	0.32 ± 0.1	0.28 ± 0.1 AD	0.75 ± 0.1	0.47 ± 0.1 AD
Protein (mg/dl)	65 ± 15	49 ± 10 AD	35 ± 7	70 ± 16 AD

\*  $x \pm SD$ ; AD: Anlamlı değil.

Bütün değerlerde deksametazon grubu lehine bir düzelleme görülmese rağmen aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Deksametazona bağlı gastrointestinal veya diğer sistemlere yönelik önemli bir yan etki gözlenmemiştir.

## TARTIŞMA

Subaraknoid aralıktaki bakteri hücre duvar ürünlerinin varlığı komplemanı aktive ederek, monosit ve makrofajlardan interlökin 1, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi sitokin salınımına neden olur. Bu sitokinler fosfolipaz A2'yi aktive ederek çeşitli vasküler bozukluklara neden olabilecek prostoglandin E2, tromboksan A2, PAF ve lökotrien gibi mediatörlerin salınımına yol açar. Bu olaylar dizisi vaskülit, mikrosirkuluar tromboz, serebral kan akımında artış, kan-beyin barajında permeabilite artışı, serebral vasojenik ve sitotoksik ödem molekülopatolojisinde önemli rol oynar (10, 13, 17, 18).

Deneysel hayvan menenjitlerinde deksametazon tedavisinin, artmış olan lokal serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca beyin ödemi deksametazon ile ön tedavi verilmesi durumunda önlenememiş ve oluşan beyin ödemi ise deksametazon ile gerileyebilmiştir (13). Bunun kesin etki mekanizması henüz bilinmemektedir. Ancak deksametazonun in-vitro TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  üzerine inhibe edici etkisi vardır. Her iki ajanın da pürülün menenjitlerde BOS'ta yükseldiği ve kan-beyin barajı permeabilitesini ve beyin ödemi riskini artttığı öne sürülmüştür (8, 10, 13).

Glukokortikoidlerin ayrıca fosfolipaz A2'yi de inhibe edici etkileri mevcuttur. Bu etki yukarıda belirtilen ve prognozu ağırlaştıran fizyopatolojik mekanizmalardan korunmaya katkıda bulunabilir. Sitokinler BOS'a nötrofillerin kemotaksi, endotel diapedezi ve degranulasyonunu artırır. BOS'taki artmış polimorf nüveli lökosit konsantrasyonu BOS viskositesini artırır, akımın yavaşlamasına neden olur (1, 17). Kortikosteroidler potansiyel olarak bu mekanizmlara da olumlu etkide bulunabilir.

Menenjitlerde adjuvan tedavi olarak kortikosteroid (deksametazon) verilen simdiye kadar yapılmış prospektif ve placebo kontrollü 3 çalışmanın metaanalizinde, toplam 300 kadar hastada nörolojik ve odyolojik sekel açısından placebo grubunun relatif riski 2.29 (1.20-4.39, güven aralığı % 95) bulunmuş ve 3 çalışmanın ikisinde fark anlamlı iken birinde anlamlı bulunmamıştır (6, 7, 19).

Patofizyolojik ve farmakokinetik verilere dayanarak, PM tedavisinde deksametazon genellikle 4 gün süreyle 0.6 mg/kg/g ve 4 doza bölünerek verilmektedir. İlk dozun ilk antibiyotik tedavisiyle aynı zamanda veya daha önce verilmesi BOS sitokin düzeylerinin ve inflamatuar yanıtın kontrol altına alınmasında daha etkilidir (7, 16). Çocuklarda deksametazonun benzer dozlarda verilmesi serumda 0.2  $\mu$ g/ml pik ve ortalama 0.05  $\mu$ g/ml civarında kararlı düzeyler sağlamakta ve muhtemel yan etkiler minimal düzeyde kalmaktadır. Ayrıca kısa süreli verilmesi nedeniyle antibakteriyel defans mekanizmalarına olumsuz etkisi beklenmemektedir (16).

Deksametazon verilen olgularda tedavinin 24. saatinde daha yüksek BOS şekeri, daha düşük BOS protein ve laktat düzeyleri saptanmış, ayrıca proinflamatuar mediatörler olan interlökin-1, tümör nekrozis faktör, platelet aktive edici faktör, prostaglandin E2 gibi sitokin düzeyleri de daha düşük bulunmuştur (6, 7, 11, 16, 19). Deksametazonun olumlu etkileri özellikle *H. influenzae* menenjitlerinde gösterilmiştir. Amerikan Pediyatri Akademisi *H. influenzae* menenjitlerinde deksametazonun adjuvan tedavi olarak kullanılabileceğini

belirtmektedir (12). Pnömokok menenjitleri için de olumlu etkileri görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (5). Ancak veriler pnömokok ve meningokok menenjitlerinde benzer bir tavsiyenin henüz çok erken olduğu ve bu konuda destekleyici birçok çalışmaya gereksinim olduğu yönündedir. Çalışmamızda olguların yaklaşık üçte birini *H.influenzae*, kalanları ise pnömokok ve meningokok menenjitleri oluşturmaktadır.

Literatür gözden geçirilirse, çocukluk çağı menenjitlerinin % 50-80'ini *H.influenzae* menenjitleri oluşturmaktadır. Çalışmamızdaki etyolojik farklılığın görülmesinde *H.influenzae*'yı üretme zorluğu yanında ülkemiz veya Bursa bölgesindeki mikrobiyolojik profiline farklılığı da rol oynayabilir.

Çalışmamızda deksametazon alan olgularda 7. gün sedimentasyon değerleri kontrol grubuna göre düşük çıkmıştır. Bu durum inflamasyonun kontrol altına alınmasını, bir başka deyişle antiinflamatuar etkinin beklenen bir sonucu olarak yorumlanabilir. Olgularımızda deksametazona bağlı saptanabilir bir gastrointestinal hemorajiye rastlanmamıştır. 7. gün hematokrit değerleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek çıkmıştır. Olgularımızda BOS hücre sayısı ve tipi, glukoz, protein, BOS/kan şekeri oranları gibi parametrelerde deksametazonun olumlu etkileri var gibi görünmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Bu durum olgu sayısının yetersizliğine bağlanabilir.

Sonuç olarak deksametazon alan olgularımızda BOS parametrelerinde daha erken düzelleme var gibi görülse de fark anlamlı bulunmamıştır. Daha geniş serili çalışmalar konuya açıklık getirebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Arditi M, Manogue KR, Caplan M, Yoge R: Cerebrospinal fluid cachectin/tumor necrosis factor-alpha and platelet activating factor concentrations and severity of bacterial meningitis in children, *J Infect Dis* 162: 139 (1990).
2. Bell WE: Bacterial meningitis in children, *Ped Clin North Am* 39: 651 (1992).
3. Burroughs M, Prasad S, Cabellos C, Mendelman PM, Tuomanen E: The biologic activities of peptidoglycan in experimental *Haemophilus influenzae* meningitis, *J Infect Dis* 167: 464 (1993).
4. Feldman WE: Relation of concentrations of bacteria and bacterial antigen in cerebrospinal fluid to prognosis in patients with bacterial meningitis, *N Engl J Med* 296: 433 (1977).
5. Kennedy WA, Hoyt MJ, Mc Cracken GH Jr: The role of corticosteroid therapy in children with pneumococcal meningitis, *AJDC* 145: 1374 (1991).
6. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: Results of two double-blind placebo-controlled trials, *N Engl J Med* 319: 964 (1988).
7. McCracken GH Jr, Lebel MH: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in infants and children, *Am J Dis Child* 143: 287 (1989).
8. Mustafa MM, Lebel MH, Ramilo O, Olsen KD, Reisch JS, Beutler B, Mc Craken GH: Correlation of interleukin-1 and cachectin concentrations in cerebrospinal fluid and outcome from bacterial meningitis, *J Pediatr* 115: 208 (1989).

9. Mustafa MM, Ramilo O, Mertsola J, Hansan EJ, Beutler B, Mc Craken GH Jr: Modulation of inflammation and cachectin activity in relation to treatment of experimental Haemophilus influenzae type b meningitis, *J Infect Dis* 160: 818 (1989).
10. Nadal D, Leppert D, Frei K, Gallo P, Lawche H, Fortora A: Tumecrosis factor-alpha in infectious meningitis, *Arch Dis Child* 64: 1274 (1989).
11. Odio CM, Faingezicht I, Paris M, Nassar M, Baltodano A, Roger J, Saez-Llorens X, Olsen KD, McCracken GH Jr: The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis, *N Engl J Med* 324: 1525 (1991).
12. Peter G, McCracken GH, Phillips CP (eds): *Red Book* 22. baskı, American Academy of Pediatrics, Committee of Infectious Diseases, Elk Grove Village (1991).
13. Pfister HW, Koedel U, Hoberl RL, Feiden W, Ruckdeschel G, Einhaupl KM: Microvascular changes during the early phase of experimental bacterial meningitis, *J Cereb Blood Flow Metab* 10: 914 (1990).
14. Public Health Laboratory Service: *Communicable Disease Report. Quarterly and Annual Tabulations 1987*, s.13, PHLS Surveillance Centre, London (1991).
15. Quagliarello V, Wispelwey B, Long WJ, Scheld WM: Recombinant human interleukin-1 induces meningitis and blood-brain barrier injury in the rat, *J Clin Invest* 87: 1360 (1991).
16. Richter O, Ern B, Reinhardt D, Becker B: Pharmacokinetics of dexamethasone in children, *Pediatr Pharmacol* 3: 329 (1983).
17. Saez-Llorens X, Ramilo O, Mustafa MM, Mertsola J, McCracken GH Jr: Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: current concepts and therapeutic implications, *J Pediatr* 116: 671 (1990).
18. Sande MA, Schold M, McCracken GH: Summary of a workshop: Pathophysiology of bacterial meningitis implications for new management strategies, *Pediatr Infect Dis J* 6: 1167 (1987).
19. Schaad B, Lips U, Gnehm HE, Blumberg A, Heinzer I, Wedgewood J: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children, *Lancet* 342: 457 (1993).
20. Tuomanen E: Molecular mechanisms of inflammation in experimental pneumococcal meningitis, *Pediatr Infect Dis* 6: 1146 (1987).