

## ERİŞKİNDEKİ AKUT BAKTERİYEL MENENJİTTE GÜNDE TEK DOZ SEFTRİAKSON TEDAVİSİ\*

Celal AYZA, Salih HOŞOĞLU, Bahriye ÇÜMEN,  
Mehmet Faruk GEYİK

### ÖZET

Akut bakteriyel menenjit tanısı ile yatırılarak tedavi edilen 30 erişkin hastaya günde tek doz ortalama 3 g seftriakson uygulanmıştır. Yatmadan önce antibiyotik kullanmış olan hastaların yalnız ikisinden etken üretilenmiştir. Hastaların 21'inde (%70) tek başına seftriakson ile iyileşme sağlanmıştır. Dokuz hastada tedaviye günde 4 g kloramfenikol eklenmiş, bunların üçünde tedavi sağlanabilmiş, altı hasta ise, üçünde tedavinin 3. günü tamamlanmadan, ek antibiyotik uygulamasına rağmen kaybedilmiştir. Ölen hastaların tamamında kafa içi komplikasyonlar belirlenmiştir. Sonuç olarak seftriaksonun sadece ilave komplikasyonu olmayan akut bakteriyel menenjit olgularında tek ilaç olarak kullanılabilirliği kanaatine varılmıştır.

### SUMMARY

*Single daily dose ceftriaxone treatment in acute bacterial meningitis in adults.*

In a prospective study, 30 adult patients with acute bacterial meningitis were treated with single daily dose of ceftriaxone (3 g/day). All of the patients had received antibiotics before hospitalization, then the causative agents could be isolated only in 2 of them. Clinical cure was obtained in 21 (70 %) patients with ceftriaxone treatment alone. In 9 patients, chloramphenicol (4 g/day) was added and cure was obtained in 3 of them. Six patients died in spite of the addition chloramphenicol and 3 of them died before the third day of the treatment. In all of 6 patients who died intracranial complications were observed. As a conclusion, ceftriaxone treatment alone was found successful in acute bacterial meningitis without intracranial complications.

### GİRİŞ

Erişkinlerin akut bakteriyel menenjitlerinde (ABM) en sık etken olarak karşımıza pnömokok ve meningokoklar çıkmaktadır. Daha az sıklıkla stafilokok ve Gram negatif enterik çomaklar etken olur (9). ABM, tedavisi acil olarak başlanması gereken bir klinik tablodur. Bu durumda etkenin izolasyonu ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi başlangıçta imkân dışıdır. Hızlı tanı yöntemleri ve BOS'dan yapılan Gram boyamayla da etkenin türü konusunda her zaman bir kanıya varmak mümkün değildir. Hastalara bu dönemde uygulanacak olan ampirik antibiyotik tedavisinin en olası patojenlere etkili olması için iyi bir seçim yapılması gerekir. Ayrıca bu olguların azımsanamayacak bir kısmında etken hiç izole edilememektedir. Ülkemiz hastanelerinin şartları göz önüne alındığında etkeni izole etme şansının daha da düşük olacağı doğaldır. Erişkin yaş grubunda etkeni izole edilemeyen ABM

\* 26. Türk Mikrobiyoloji Kongresinde sunulmuştur (11-15 Nisan 1994, Antalya).  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır.

olgularının tedavilerinde en çok kullanılan tedavi şekli ampirik olarak tek başına penisilin G, ampisilin ya da ampisilin + üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonudur (8,11,15). Son yıllarda üçüncü kuşak sefalosporinlerin tek başına çocukluk çağında ve erişkinlerde kullanılabileceğine dair çalışmalar bildirilmiştir (7,9,10).

Bu çalışmada erişkinde günde tek doz ve tek başına seftriaksonun ampirik ABM tedavisindeki başarısı araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Yatırılarak tedavi edilen 30 ABM'li hasta prospektif olarak çalışma kapsamına alınmıştır. Hastalara ABM tanısı, klinik bulgular, laboratuvar tetkikleri ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesiyle konmuştur. Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı, idrar incelemesi, eritrosit sedimentasyon hızı, PA akciğer grafisi, Waters' ve Schuller grafileri ve kontrastlı ve kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi yapılmıştır. BOS incelemelerinde  $\text{mm}^3$ 'deki lökosit sayısının 500'ün üzerinde olması, hücre cinsinin ağırlıklı polimorf nükleer lökositlerden (PNL) oluşması, BOS protein miktarının % 100 mg'ın üzerine çıkması ve BOS şeker değerinin eş zamanlı kan şekerinin yarısından daha az olması ABM lehine bulgular olarak alınmıştır. Ayrıca bütün olgularda BOS materyalinden kültür için uygun besiyerlerine ekim yapılmıştır. Gram ve Ziehl-Neelsen boyasıyla BOS'dan boyama yapılarak etkenin gösterilmesine ve bakteri dışı etkenlerin ekarte edilmesine çalışılmıştır. BOS incelemesi, şüpheli durumlarda 24 saat sonra lomber ponksiyon (LP) tekrarlanmıştır. Normalde her hastada tedavinin başlamasından sonraki üçüncü günde ve tedavinin sonlandırılmasında LP yapılarak BOS değerlendirilmiştir. Ayrıca kafa içi komplikasyon geliştiği düşünüldüğünde BT tekrarlanmıştır.

Hastalara başlangıç tedavisi olarak günde tek doz (50 mg/kg/gün) ortalama 3 g seftriakson başlanmıştır. Tedavinin başarısı için hastanın klinik olarak iyi olması, menenjal arazaların kaybolması, ateşinin düşmesi, şuur düzeyindeki düzelme ve tedavinin üçüncü ve son gününde yapılan BOS incelemesi ölçü alınmıştır. BOS'da düzelme için lökosit sayısındaki düzelme, protein ve şekerin normal değerlere dönmesi kriter olarak alınmıştır. Tedaviye cevapsızlık varsa ya da cevap yeterli değilse, tedavi rejimi modifiye edilmiş ve ek antibakteriyel başlanmıştır. Ek antibakteriyel olarak kloramfenikol (4 g/gün) dört doza bölünerek ilave edilmiştir. Tek başına seftriaksonla iyileşme sağlanmışsa, bu başarı olarak kabul edilmiştir. Tedavi rejiminin modifiye edilmesi ile hastanın iyileşmesi düzelme, buna rağmen başarı sağlanamaması ise başarısızlık olarak değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 30 hastanın 17'si erkek, 13'ü kadın, yaş ortalamaları 29.2, en genci 16, en yaşlısı 55 yaşında olmuştur. Hastaların tamamına ABM tanısı konmuştur. Bütün hastalarda BOS kültürü yapılmış, sadece iki hastanın BOS kültüründen *Streptococcus pneumoniae* üretilmiştir. Lökositoz 26 hastada bulunmuştur. Hastaların tamamının periferik kan yaymalarında ve BOS yaymalarında PNL hakimiyeti saptanmıştır.

Akciğer grafileri üç hastada (% 10) pnömoni ile uyumlu, diğerleri normal olarak değerlendirilmiştir. 20 hastanın BT'si tamamen normal bulunmuştur. İki hastada intraserebral abse gelişmiştir. Üç hastada otomastoidit ve komplikasyonları, BT'de bir hastada sağ frontal doku kaybı +kortikal atrofi saptanmıştır (Tablo 1 ve 2).

Hastaların tamamına tanı konmasından sonra acil tedavi başlanmıştır. Tedavi 21 (%70) hastada başarılı olmuş ve tam şifa sağlanmıştır. Üç hasta (%10) ilave antibiyotik başlanmasıyla iyileşmiştir (düzelmeye). Ayrıca abse formu olanlarda anaeroblara etkinlik için metronidazol (3x750 mg/gün) kullanılmıştır. Kafa içi komplikasyon gelişen hastalardan altısı (%20) ilave antibiyotik uygulamasına rağmen ölmüştür (başarısızlık).

İlacın tedaviye ara vermeyi gerektirecek boyutta bir yan etkisi görülmemiştir. Ortalama tedavi süresi  $10.5 \pm 1.9$  gün, ortalama yatış süresi ise  $10.6 \pm 3.8$  gün olmuştur.

Tablo 1. Olgulardaki başlıca laboratuvar bulguları.

Laboratuvar bulgusu	Hasta sayısı	%
BOS'da etkenin üretilmesi	2	6
Lökositoz (15 bin/mm <sup>3</sup> 'den fazla)	13	43
Patolojik akciğer grafisi	3	10
Patolojik BT bulgusu	10	33

Tablo 2. Olguların BT bulguları.

BT bulguları	Hasta sayısı	%
Normal BT bulguları	20	67
Menenjitte uyumlu görüntü	4	13
Otomastoidit ve komplikasyonları	3	10
İntraserebral abse gelişimi	2	7
Frontal doku kaybı ve kortikal atrofi	1	3

## TARTIŞMA

Erişkinlerde ABM'lerde etken tespit edilene kadar geçen sürede veya etkenin izole edilemediği durumlarda uygulanacak tedavinin nasıl olacağı tartışma konusudur. En çok kullanılan tedavi şekli ampirik olarak tek başına penisilin G, ampisilin ya da ampisilin + üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonudur (8,11,15). Ancak son zamanlarda sık olmasa da, gerek profilaktik amaçlı kullanımların sıklığı, gerekse başka nedenlerden pnömokoksik menenjitlerde penisilinlere direnç bildirilmiştir (3). Bu çalışmada seftriaksonun yetersiz kaldığı olgularda ek olarak kloramfenikol kullanma nedenimiz intrakranial gelişen abse ve benzeri oluşumların varlığı ve bunlarda sıklıkla anaerob ajanların etken olabileceğini düşünmemizdir.

Menenjitlerde antibiyotik tedavisinin temel prensiplerine bakıldığında; en önemlilerinin antibakteriyel ajanın BOS'a penetrasyonu, BOS'da antibakteriyel etkinliği, antibakteriyel ajanın doz aralıkları ve uygulama şekli olduğu görülmektedir. Tunkel ve ark. (15)'in önerdikleri ve genel kabul gören tedavi şemasında üçüncü kuşak sefalosporinlerin sık görülen etkenlerle oluşan ABM'lerde standart tedavide birinci seçenek olarak yer aldıkları veya alternatif tedavide kullanıldıkları görülmektedir. Sadece *S.aureus*, *Listeria* ve *S.epidermidis*'in etken olduğu menenjitlerde bu



antibiyotikler ilk seçenek değildir. Yine aynı araştırmacılar erişkinlerde toplum kaynaklı bakteriyel menenjitlerin ampirik tedavisinde ve özellikle penisiline dirençli pnömokoksik menenjitlerde üçüncü kuşak sefalosporinleri önermektedirler. Penisiline dirençli pnömokoksik menenjitlerde üçüncü kuşak sefalosporinlerin oldukça etkin oldukları bilinmektedir.

Üçüncü kuşak sefalosporinlerin BOS'a geçişi enflame meninkslerde iyidir. Bu gruptan sefotaksim yeni doğan menenjitlerinde de rahatlıkla kullanılabilir. Seftriakson ise pnömokok, meningokok ve *H.influenzae* menenjitlerinde seçkin ilaçtır (1,12). Fleisher ve ark. (6)'ın ABM'li çocuklarda intramüsküler seftriakson ile oral amoksisilin tedavisini karşılaştırdıkları çalışmalarında; seftriakson tedavisi alan çocukların kan ve BOS kültürlerinden mikroorganizmanın eradikasyonunun daha iyi olduğu, bu çocuklarda ateşin daha erken düştüğü ve fokal bakteriyel komplikasyonlardan korundukları görülmüştür.

Ayrıca sefotaksim ve seftriakson *Pseudomonas* dışındaki ajanlara karşı oldukça etkilidirler (9). Bu serideki olgularda seftriaksonun etkinliği başka bir antibiyotikle karşılaştırılmamıştır. Ancak komplike olmayan olgularda oldukça iyi sonuçlar alındığı görülmektedir. Seftriaksonun günde tek doz kullanım kolaylığı olması iyi bir avantaj sağlamaktadır. Tedavi maliyeti de diğerlerinden çok fazla olmamaktadır.

Dünyanın farklı yerlerinden son zamanlarda yapılan çok sayıda yayın seftriaksonun ABM'de rahatlıkla tek ilaç olarak kullanılabileceğini bildirmektedir. Craig ve ark. (5)'in çalışmasında, seftriakson kullanılan 62 ABM'li çocuktan %4.8'i ölmüştür ve sekel oranı da oldukça düşük bulunmuştur.

Cohen ve ark. (4) da özellikle *H.influenzae* ve *N.meningitidis*'in etken olduğu menenjitlerde üçüncü kuşak sefalosporinlerin seçkin ilaç olduğunu bildirmektedirler. Pecco ve ark. (13)'in çalışmasında da 100 mg/kg dozunda seftriaksonla tedavi edilen ABM olgularında oldukça başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Bazı yazarlar ise seftriaksonun yeni doğan menenjitini dışında ampirik tedavide rahatlıkla kullanılabileceğini bildirmektedirler (14). Cabellos ve ark. (2) erişkin menenjitli 84 hastada yaptıkları çalışmayla ABM'de seftriaksonun tek doz olarak başarıyla kullanılabilceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada mortalitenin %13 olması dikkat çekicidir. Aynı çalışmada hastalardan 16'sında etken bakteri belirlenememiştir (2). Çalışmamızda mortalitenin daha yüksek oluşu, hastaların önemli bir bölümünde abse gibi kafa içi komplikasyonların olmasına ve olguların hastaneye başvurusundaki gecikmeye bağlanmıştır.

Sonuç olarak konuyla ilgili daha çok çalışma yapılması gerekmektedir. Önemli bir konu da tek doz kullanımla iki doz kullanım arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığının randomize çalışmalar yapılarak ortaya konmasıdır. Teorik açıdan bakıldığında seftriaksonun tek doz kullanımı 24 saat boyunca yeterli terapötik kan düzeyleri sağlamaktadır. Ancak ilacın serum değerlerinin ölçülerek daha güvenilir bir yaklaşımın sağlanması gerekmektedir. Kanaatimiz seftriaksonun kafa içi ek patolojisi olmayan bakteriyel menenjit olgularında monoterapi şeklinde rahatlıkla kullanılabilceği yönündedir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Bryan JP: Cephalosporins and carbapenems *Curr Op Infect Dis* 4: 727 (1991).
- 2- Cabellos C, Viladrich PF, Verdaguer R, Pallares R, Linares J, Gudiol F: A single daily dose of ceftriaxone for bacterial meningitis in adults: Experience with 84 patients and review of the literature, *Clin Infect Dis* 20: 1164 (1995).

- 3- Chadwick PR, Keaney MG, Jones RA: Meningitis due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* occurring in a patient on long-term ampicillin prophylaxis, *J Infect* 27: 277 (1993).
- 4- Cohen R, La Rocque F, Varan E, Geslin P: Antibiotherapy as first choice in infectious meningitis, *Pediatric* 48: 37 (1993).
- 5- Craig JC, Abbot GD, Morridge NB: Ceftriaxone for pediatric bacterial meningitis: A report of 62 children on a review of the literature, *N Zealand Med J* 105: 441 (1992).
- 6- Fleisher GR, Rosenberg N, Vinci R, Steinberg J, Powell K, Christy C, Boenning DA, Overturf G, Jappe D, Platt R: Intramuscular versus oral antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial sequel in young febrile children at risk for occult bacteremia, *J Pediatr* 24: 504 (1994).
- 7- Gültan K: Menenjitlerde antibiyotik tedavisi, "Meço O, Willke A, Balık İ, Kurt H (eds): *Antimikrobiyal Kemoterapi. Klinik Uygulama ve Yenilikler*" kitabında s.154, Türk Mikrobiyol Cem Yayını No.17, Ankara (1992).
- 8- Kanra G: Bakteriyel menenjitler, "Kanra G, Akalın HE (eds): *Enfeksiyon Hastalıkları*" kitabında s.44, Güneş Kitabevi, Ankara (1991).
- 9- Kavalitios J, Manios SG, Kansauzidou A: Treatment of childhood bacterial meningitis with ceftriaxone once daily: Open prospective, randomized, comparative study of short course versus standard-length therapy, *Chemotherapy* 35: 296 (1989).
- 10- Martin E, Hohl P, Gussi T: Short course single daily ceftriaxone monotherapy for acute bacterial meningitis in children: Results of a Swiss multicenter study, Part 1, *Infection* 18: 70 (1990).
- 11- Mc Gee ZA, Buringer RJ: Acute meningitis, "Mandell GL, Douglas GR, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3. baskı" kitabında s.741, Churchill Livingstone, New York (1990).
- 12- Molavi A: Cephalosporins: Rational for clinical use, *AFP* 43: 937 (1994).
- 13- Pecco P, Pavesio D, Peisino MG: Rational basis of modern therapy of bacterial meningitis. Review of the literature and our clinical experience of 122 pediatric cases, *Panminerva Med* 33: 185 (1991).
- 14- Scheld WM: Ceftriaxone in treatment of serious infections. Meningitis (Review), *Hosp Pract (Office Edition)* 5 (26): 14 (1991).
- 15- Tunkel A, Wispelwey B, Scheld M: Bacterial meningitis: recent advances in pathophysiology and treatment, *Ann Int Med* 112: 610 (1990).