

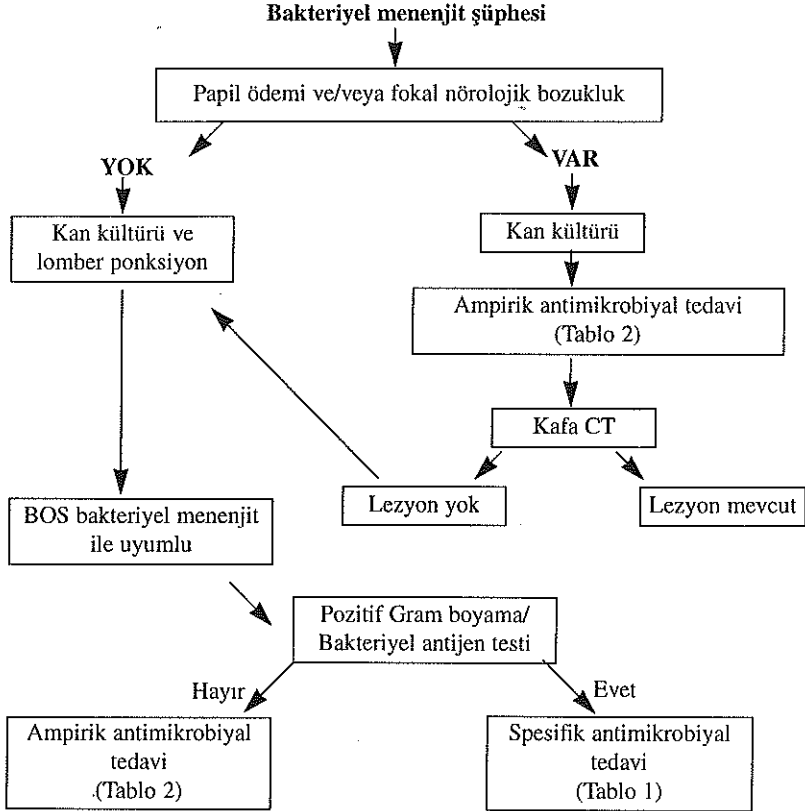
ÇOCUKLUK ÇAĞI BAKTERİYEL MENENJİTLERİNDE ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Emre ALHAN

Bakteriyel menenjitde başlangıç tedavisi

Bakteriyel menenjit (BM) şüphelenilen hastada başlangıçta yapılacak olan lomber ponksiyon yol göstericidir (Şekil). Pürülan menenjit var ise, başlangıç tedavisi Gram boyama ve hızlı bakteriyel antijen test sonuçları ile yönlendirilir (Tablo 1). Ancak etyoloji belirlenememişse veya herhangi bir nedenle lomber ponksiyon geciktirilmişse (90-120 dk. veya daha geç) hastanın yaşı ve altta yatan hastalığı esas alınarak ampirik tedaviye başlanır (Tablo 2). Papilödem veya fokal nörolojik bulguları olan hastalarda zaman kaybına yol açmaması için hasta BBT çekimine gönderilmeden hemen önce kan kültürü alınmalı ve antimikrobiyal tedaviye başlanmalıdır.

Kültür sonuçları ve hassasiyet testleri alındıktan sonra optimal tedavi için modifikasyon yapılır (Tablo 3). Yenidoğan ve çocukların BM'de önerilen antibiyotik dozları tablo 4'de verilmiştir.



Şekil . Menenjit tedavisinde algoritim.

Tablo 1. Akut bakteriyel menenjitde pozitif Gram boyama veya bakteriyel antijen testi sonuçlarına göre önerilen antimikrobiyal tedavi.

Mikroorganizma	Antimikrobiyal tedavi
Haemophilus influenzae tip b	3. kuşak sefalosporin*
Neisseria meningitidis	Penisilin G veya ampisilin
Streptococcus pneumoniae	Vankomisin + 3. kuşak sefalosporin*
Listeria monocytogenes	Ampisilin veya penisilin G + aminoglikozid
Streptococcus agalactiae	Ampisilin veya penisilin G + aminoglikozid
Escherichia coli	3. kuşak sefalosporin*

* Sefotaksim veya seftriakson

Tablo 2. Pürülan menenjitde ampirik tedavi.

Predispozan faktör	Antimikrobiyal tedavi
Yaş	
0-4 hafta	Ampisilin + sefotaksim veya ampisilin + aminoglikozid
4-12 hafta	Ampisilin + 3. kuşak sefalosporin*
3 ay - 18 yaş	3. kuşak sefalosporin * veya ampisilin + kloramfenikol
İmmün eksiklik	Vankomisin + ampisilin + seftazidim
Baziller kırık	3. kuşak sefalosporin*
Kafa travması, postnöroşiruji	Vankomisin + seftazidim
Serebrospinal sıvı şanti	Vankomisin + seftazidim

* Sefotaksim veya seftriakson

Tablo 3. Akut menenjitde spesifik antimikrobiyal tedavi.

Mikroorganizma	Standart tedavi	Alternatif tedaviler
Bakteri		
Haemophilus influenzae		
β-laktamaz negatif	Ampisilin	3. kuşak sefalosporin*, sefepim, kloramfenikol, aztreonam
β-laktamaz pozitif	3. kuşak sefalosporin*	Sefepim, kloramfenikol, aztreonam, florokinolon
Neisseria meningitidis		
Penisilin MIC<0.1 µg/ml	Penisilin G veya ampisilin	3. kuşak sefalosporin*, kloramfenikol, vankomisin
Penisilin MIC 0.1-1.0 µg/ml	3. kuşak sefalosporin*	Kloramfenikol, florokinolon
Streptococcus pneumoniae		
Penisilin MIC<0.1 µg/ml	Penisilin G veya ampisilin	
Penisilin MIC 0.1-1.0 µg/ml	3. kuşak sefalosporin*	Meropenem, vankomisin
Penisilin MIC>2.0 µg/ml	Vankomisin+3. kuşak sefalosporin*	Meropenem
Enterobacteriaceae	3. kuşak sefalosporin*	Aztreonam, florokinolon, TMP-SMX, meropenem
Pseudomonas aeruginosa	Seftazidim	
Listeria monocytogenes	Ampisilin veya penisilin G	Aztreonam, florokinolon, meropenem
Streptococcus agalactiae	Ampisilin veya penisilin G	TMP-SMX
Staphylococcus aureus		
Metisilin duyarlı	Nafsilin veya oksasilin	Vankomisin
Metisilin dirençli	Vankomisin	
Spiroket		
Treponema pallidum	Penisilin G	Doksisisiklin, seftriakson
Borrelia burgdorferi	3. kuşak sefalosporin*	Penisilin G, doksisisiklin
Protozoon		
Naegleria fowleri	Amfoterisin B + rifampisin + doksisisiklin	

* Sefotaksim veya seftriakson.

Tablo 4. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olan yenidoğan ve çocuk menenjitlerinde önerilen antibiyotik dozları¹.

Antimikrobiyal ajan	Total günlük doz (zaman aralığı/saat)		
	Yenidoğan (0-7 gün) ²	Yenidoğan (8-28 gün) ²	İnfanlar ve çocuklar
Amikasin	15-20 mg/kg (12)	20-30 mg/kg (8)	20-30 mg/kg (8)
Ampisilin	100-150 mg/kg (8-12)	150-200 mg/kg (6-8)	200-300 mg/kg (6)
Sefepim	-	-	50 mg/kg (8)
Sefotaksim	100 mg/kg (12)	150-200 mg/kg (6-8)	200 mg/kg (6-8)
Seftazidim	60 mg/kg (12)	90 mg/kg (8)	125-150 mg/kg (6-8)
Seftriakson	-	-	80-100 mg/kg (8)
Kloramfenikol	25 mg/kg (24)	50 mg/kg (12-24)	75-100 mg/kg (6)
Gentamisin ³	5 mg/kg (12)	7.5 mg/kg (8)	7.5 mg/kg (8)
Nafsilin	100-150 mg/kg (8-12)	150-200 mg/kg (6-8)	200 mg/kg (6)
Penisilin G	0.1-0.15 mU/kg (8-12)	0.15-0.2 mU/kg (6-8)	0.25 mU/kg (4-6)
Rifampisin ⁴	-	-	10-20 mg/kg (12-24)
Tobramisin	5 mg/kg (12)	7.5 mg/kg (8)	7.5 mg/kg (8)
TMP-SMX ⁵	-	-	10-20 mg/kg (6-12)
Vankomisin	20 mg/kg (12)	30-40 mg/kg (8)	50-60 mg/kg (6)

1- İntravenöz tedavi.

2- Çok düşük doğum ağırlığı olan yenidoğanlarda (>2000 g) daha düşük doz ve daha geniş aralıkta.

3- Serum seviyelerinin monitorizasyonu gerekli.

4- Oral yoldan, maksimum günlük doz 600 mg.

5- Doz trimetoprima göre verilmiştir.

Antimikrobiyal tedavi

BM tedavisinde antibiyotik tedavisine karar verirken birçok faktöre dikkat etmek gerekir. Bunlardan birincisi, antibakteriyel ajanın kan beyin bariyerini aşarak santral sinir sistemine (SSS) penetre olma yeteneğidir. Örneğin penisilin gibi β -laktam antibiyotikler kan beyin bariyeri normal olduğunda pik serum konsantrasyonunun ancak % 0.5-2'si kadar olacak şekilde BOS'a düşük oranlarda penetre olurken, BOS'da enflamasyon varlığında bu penetrasyon artar. Enflamasyon azaldıkça antibiyotik penetrasyonu azalacağından BOS'da yeterli konsantrasyonun sağlanması amacıyla tedavi süresince antibiyotiğin parenteral yoldan yüksek dozlarda verilmesi gerekir. Antibiyotiklerin BOS'a geçişini arttıran diğer olumlu faktörler ise drogların yüksek lipid çözünürlükleri, düşük moleküler ağırlıkları, serum-protein bağlanma kapasitelerinin düşük olması ve fizyolojik pH'da düşük derecede iyonize olmalarıdır.

Tedavide dikkat edilecek ikinci faktör ise antibimikrobiyal ajanın pürülan BOS'daki bakterisidal aktivitesidir. Deneysel hayvan ve insan menenjit olgularında laktat birikimi sonucunda BOS pH'sı düşmekte ve aminoglikozidlerin bakterisidal etkisi azalmakta ve sonuçta aminoglikozid tedavisine zayıf cevap alınmaktadır. Yüksek BOS protein konsantrasyonları protein bağlanma kapasitesi yüksek olan ilaçların etkisini azaltır, çünkü antibakteriyel etki için gerekli olan ilacın serbest olan fraksiyonudur. Öte yandan antibiyotikler birlikte kullanıldıklarında birbirlerinin etkisini etkileyebilirler. Deneysel hayvan menenjit çalışmalarında bir bakterisidal ajan bir bakteriyostatik ajanla kombine edildiğinde örneğin, kloramfenikol ve gentamisin birlikte kullanıldığında antagonizm gösterirken, *Listeria* menenjitinde ampisilin veya penisilin gentamisinle kombine edilerek verilmesi sinerjistik etki gösterir.

Son olarak antibiyotiğin BOS'daki bakterisidal aktivitesi optimal tedaviyi sağlayan en önemli faktördür. Birçok deneysel hayvan modelinde en hızlı bakteri ölümü, β -laktamların

ve aminoglikozidlerin BOS konsantrasyonları, minimal bakterisidal konsantrasyonlarının (MIC) 10-20 katına ulaşıldığında alınmıştır. BM'li hastalarda hızlı bakteri ölümünün neticeleri araştırılmış, örneğin bir çalışmada antimikrobiyal tedaviye başladıktan 18-36 saat sonra BOS kültürü halâ pozitif olan çocuk menenjit olgularında ataksi, hemiparezi, işitme kayıpları ve zeka gerilikleri gibi nörolojik komplikasyonlara daha çok rastlanmıştır.

Spesifik antimikrobiyal tedavi

Haemophilus influenzae: β -laktamaz üreten suşlar nedeniyle *H.influenzae* tip b'nin neden olduğu menenjit tedavisindeki anlayış son yıllarda büyük ölçüde değişikliğe uğramıştır. ABD'de 1978 ile 1981 yılları arasında 27 eyalette yapılan sürveyans çalışmasında BOS'dan izole edilen etkenlerin yaklaşık % 27'sini bu suşlar oluşturmuştur. Öte yandan kloramfenikole dirençli suşlar giderek dikkat çekmiş, İspanya'da izolatların % 50'den fazlasında kloramfenikole karşı direnç bildirilirken bu orana ABD'de % 1'in altında rastlanmıştır. Son yıllarda *H.influenzae* tip b'nin neden olduğu çocuk menenjit olgularında yapılan prospektif çalışmalarda kloramfenikole duyarlı suşlarda dahi kloramfenikolün ampisilin ve seftriakson veya sefotaksime göre bakteriyolojik ve klinik olarak daha değersiz olduğu anlaşılmıştır. Yenidoğanlarda ve çocuklarda fenobarbital, fenitoin, asetaminofen gibi ilaçlarla birlikte verildiğinde oluşabilecek farmakolojik reaksiyonlar ve toksisite nedeni ile tercih edilmez olmuştur. Yapılan birçok çalışmada sefalosporinlerin (özellikle sefotaksim ve seftriakson) *H.influenzae* tip b menenjitlerinin tedavisinde en az ampisilin ve kloramfenikol kombinasyonu kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Bu bilgilerin ışığı altında bugün Amerikan Pediatri Akademisi çocukların bakteriyel menenjitlerinin ampirik tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinleri önermektedir. BM tedavisinde sefepim yaygın olarak araştırılmıştır. Sefepimin *H.influenzae* tip b, *N.meningitidis* ve *S.pneumoniae*'ye karşı in-vitro aktivitesinin sefotaksim ve seftriaksona benzer, *Enterobacter* türleri ve *P.aeruginosa*'ya karşı ise daha fazla olduğu anlaşılmıştır. Çocukların ve infantların BM'lerinin tedavisinde sefepim emniyetli bulunmuş ve terapötik etkisinin sefotaksime benzer olduğu, bu nedenle BM tedavisinde alternatif olduğu bildirilmiştir. Bir ikinci kuşak sefalosporin olan sefuroksim, *H.influenzae* tip b nedeni pediatrik menenjit olgularının tedavisinde hızlı sterilizasyona neden olmadığından ve işitme kayıplarına neden olduğundan önerilmemektedir. Üçüncü kuşak sefalosporinlere ve florokinolonlara karşı günümüze dek direnç bildirilmemiştir.

Nesiseria meningitidis: Tedavide seçilecek ajan penisilin G ve ampisilindir. Son yıllarda penisiline dirençli *N.meningitidis* suşlarının izole edilmesinden dolayı bazı yazarlar tedavide sefotaksim ve seftriakson gibi üçüncü kuşak sefalosporinlere yer vermektedirler.

Streptococcus pneumoniae: Penisiline duyarlı *S.pneumoniae* nedeni BM olgularının tedavisinde penisilin veya kloramfenikol kullanılırken bugün ülkemiz için tehdit edici boyutlarda olmamasına rağmen Avrupa ve Amerika'da penisiline dirençli *S.pneumoniae* olgularına giderek artan sıklıkta rastlanması ile bu ülkelerde menenjit olgularının ampirik tedavisinde başta sefotaksim ve seftriakson olmak üzere üçüncü kuşak sefalosporinler önerilmektedir. Son zamanlarda üçüncü kuşak sefalosporinlerle tedavi edilen menenjit olgularında başarısız sonuçlarla ve bunlara karşı dirençli pnömokok suşları ile karşılaşmıştır (MIC>2 $\mu\text{g/ml}$). Penisiline dirençli olgularda vankomisin tedavisi kullanılmıştır; ancak enflamasyonun daha önceki tedavi rejimleri ile nisbeten azaldığı olgularda düşük BOS penetrasyonu nedeni ile bu olguların tedavisinde tek başına vankomisin önerilmez. Bu bilgiler ışığında bugün *S.pneumoniae* nedeni menenjit olgularının antibiyotik tedavisinde tek başına penisilin veya vankomisin yerine üçüncü kuşak sefalosporin (sefotaksim veya seftriakson) ve vankomisin kombinasyonu önerilmektedir.

Penisilin-sefalosporin dirençli *S.pneumoniae* direncinin boyutları arttıkça tedavide yeni antibiyotiklerin denenmesi yolu gündeme getirilmiştir. Bu nedenle araştırılan bir karbapenem olan meropenem kullanılması Amerikan Food and Drug Administration 3 aydan daha büyük çocuklarda lisans vermiştir. Meropenem çocukların ve erişkinlerin menenjit olgularının tedavisinde etraflıca araştırılmış ve elde edilen mikrobiyolojik ve klinik sonuçların sefotaksim ve seftriaksona benzer olduğu anlaşılmıştır. Çoklu dirençli pnömokok menenjit olgularında meropenemle başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir.

Listeria monocytogenes: Sefalosporinler geniş bir spektruma karşı aktif iken *L.monocytogenes* nedenli menenjitlerde etkisizdiler. Bu nedenle *Listeria* menenjitli hastaların tedavisinde seçilecek ajanlar ampisilin veya penisilindir. İspatlı hayvan modeli infeksiyonlarında in-vitro ve in-vivo etkili olduklarından ve sinerji gösterdiklerinden aminoglikozidler tedaviye eklenmelidir. Meropenem deneysel hayvan modellerinde ve in-vitro *L.monocytogenes*'e karşı etkili bulunmuştur ve klinikte de etkili bulunursa alternatif tedavi olarak önerilebilir.

Grup B streptokok: GBS nedenli yenidoğan menenjitlerinin standart tedavisinde yer alan ampisilin ve aminoglikozid kombinasyonu diğer çocuklar ve erişkinler için de geçerlidir. Alternatif ajanlar arasında sefalosporinler vardır. Penisilin allerjisi olanlarda vankomisin tercih edilir.

Aerop Gram negatif çomaklar: Enterik Gram negatif çomakların (EGNÇ) neden olduğu BM tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilir. Safra ile atılmadığından ve dolayısı ile intestinal bakteriyal floraya inhibitör etkisi olmadığından yenidoğan menenjitinin tedavisinde sefotaksim, seftriaksona göre daha çok tercih edilir. Seftazidim, *Paeruginosa* nedenli menenjit olgularında tercih edilebilir. Konvansiyonel parenteral tedavi rejimlerine cevap vermeyen Gram negatif menenjit olgularında intraventriküler aminoglikozid tedavisinin yeri vardır.

Gram negatif menenjitlerin tedavisinde aztreonam etkili bulunmuştur. İmipenem *Acinetobacter* menenjitlerinde etkili bulunmuştur, ancak epileptik aktiviteyi yüksek oranlarda (% 33) arttırdığından BM tedavisinde tercih edilmemektedir. Seftazidim + gentamisin tedavisine yanıt vermeyen bir lenfomalı hastanın *P.aeruginosa* menenjitinde yüksek doz meropenem tedavisi ile iyi sonuç alınmıştır. Sefepim ve sefpirom EGNÇ menenjiti tedavisinde araştırılmaktadır. EGNÇ menenjiti olgularında florokinolonlar (siprofloksasin, pefloksasin) ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Sınırlı sayıda literatür bilgilerimiz, özellikle çoğul dirençli Gram negatif organizmaların (*P.aeruginosa*) tedavisinde ve konvansiyonel beta-laktam tedavisi ile cevabın yavaş olduğu (*Salmonella* menenjitleri) menenjit olgularında florokinolonların kullanılabileceği izlenimini vermektedir. Toplumdan kazanılmış menenjitlerin ampirik tedavisinde özellikle çocuklarda florokinolonların ampirik kullanımı henüz söz konusu değildir.

Stafilokok: *S.aureus* infeksiyonları nafsilin veya oksasiline tedavi edilmelidir. Metisilin veya penisilin dirençli *S.aureus* suşlarının neden olduğu SSS infeksiyonlarında vankomisin tek başına veya rifampisinle beraber tercih edilecek ajandır. CSF şant infeksiyonlarının nedeni genellikle koagülaz negatif stafilokoklardır. Şant infeksiyonlarının tedavisinde vankomisin kullanılır, cevap vermeyen olgularda tedaviye rifampisin eklenir. Tedaviyi optimize etmek için çoğunlukla şant revizyonu gereklidir. Şant infeksiyonlarında genellikle intraventriküler vankomisin ve/veya gentamisin tedavisine ihtiyaç duyulur. İntraventriküler tedavide vankomisin yerine teikoplanin tercih edilebilir. Antimikrobiyal tedavinin başlangıcında eksternal ventrikülostomi yerleştirilerek bir yandan tedaviye olanak sağlanırken diğer yandan da BOS bulguları monitörize edilir.

Tedavi süresi

BM'de tedavi süresi genellikle klinik tecrübelerle dayanır. Non-meningokoksik BM'de tedavi süresi 10-14 gündür. Birçok çalışmada çocuklardaki *H.influenzae* menenjitinde 7 günlük tedavinin etkili ve emniyetli olduğu bildirilmişse de bazı hastalar daha uzun süreli tedaviye ihtiyaç gösterebilir. Meningokoksik menenjitde genellikle 7 günlük tedavi yeterlidir. Bazı araştırmacılar meningokoksik menenjitde 4 günlük tedaviyi yeterli olarak bildirmişlerse de bu çalışmalarda hastalar genelleme yapmak için kısıtlı sayıda idi. Standart olarak kabul görmemiş olsa bile, bazı gelişmekte olan ülkelerde meningokokal menenjit tedavisi için tek doz veya 2-3 dozluk uzun etkili penisilin veya kloramfenikol tedavisi ile iyi sonuç alındığı bildirilmiştir. Gram negatif enterik çomakların neden olduğu erişkin menenjit olgularında daha kısa süreli tedavi rejimlerinde yüksek oranlarda rölaps görüldüğünden tedaviye en az 3 hafta devam etmek gerekir. Önerilen tedavi süresi *S.pneumoniae* menenjitleri için 10-14, B grubu streptokoklar için 14-21 gündür. *L.monocytogenes* menenjitleri için en az 21 gün süre ile tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- American Academy of Pediatric Committee on Infectious Diseases: Treatment of bacterial meningitis, *Pediatrics* 81:904 (1988).
- 2- Bradley JS: Meropenem. A new, extremely broad spectrum beta-lactam antibiotic for serious infections in pediatrics, *Pediatr Infect Dis J* 16:263 (1997).
- 3- Paris MM, Ramilo O, McCracken GH Jr: Management of meningitis caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother* 39:2176 (1995).
- 4- Sloas MM, Barrett FF, Chesney PJ, et al: Cephalosporin treatment failure in penicillin- and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis, *Pediatr Infect Dis J* 11:622 (1992).
- 5- Tunkel AR: Acute bacterial meningitis, *Lancet* 346:1675 (1995).
- 6- Tunkel AR, Scheld M: Acute meningitis, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin RE (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı" kitabında s. 959, Churchill-Livingston Inc, Philadelphia (2000).