

ÇOCUKLUK ÇAĞI SEPSİS VE BAKTERİYEL MENENJİTLERİNDE SEFTRİAKSON UYGULAMASI

S. Ülker ÖNEŞ

ÖZET

Üçüncü kuşak sefalosporinlerden biri olan seftriakson çocukluk çağı menenjit ve sepsislerinde uzun yarılanma ömrüne sahip olması ve serebrospinal sıvıya iyi penetre olabilmesi bakımından tercih edilmektedir. 13 sepsis ve menenjit gösteren çocukta günde iki defa i.v. yolla seftriakson uygulanmış ve tedaviden önce ve sonra çeşitli parametrelerle ilacın yan etkileri ve etkililiği araştırılmıştır. Ayrıca 64 aynı tanıdaki çocuğa da klâsik tedavi yöntemlerinden ampisilin+gentamisin kombinasyonu uygulanmıştır. Seftriakson verilen vakalarda mortalite ve sekel oranının % 0, yani şifanın % 100 oluşu, ilaca bağlı yan etkilerin görülmemesi bu ilacı çocukluk çağının ağır infeksiyonlarında yani sepsis ve menenjitlerinde kullanmanın yararlı olacağını düşündürmüştür.

SUMMARY

Ceftriaxone treatment in childhood bacterial meningitis and sepsis.

Ceftriaxone is a new third generation cephalosporin with an extremely long elimination half-life in pediatric patients. It penetrates the cerebrospinal fluid effectively. In serious infections including meningitis it may be administered twice daily. 13 children with sepsis and meningitis were evaluated in a trial of twice daily ceftriaxone with conventional ampicillin+gentamicin combination in 64 children. Different parameters were used before and after the treatment. Mortality and sequelae rates were 0 % in ceftriaxone therapy. So, it appears to be safe and more effective than the conventional ampicillin+gentamicin therapy for bacterial meningitis and sepsis.

GİRİŞ

Üçüncü jenerasyon sefalosporinlerin çocukluk çağı hastalıklarında kullanılması ve olumlu sonuçlar alınması son yıllardaki yayınlarda güncellik kazanmıştır. Bu ilaçlardan biri olan seftriakson ("Ceftriaxone-Rocephin" Roche) aşağıdaki özellikleri nedeniyle klinik uygulamalarda tercih edilmektedir:

1. Çocukluk çağında sık görülen sepsis ve menenjit etkenlerinden menengokok, pnömokok, *Escherichia coli*, B grubu streptokoklar, *Haemophilus influenzae*'ye karşı in vitro etkinliği fazladır (1, 2, 3, 5)

2. Bakteriyel menenjitlerde aktif serebrospinal sıvı konsantrasyonu yüksek ve uzun sürelidir (1, 2, 3, 4, 7).

3. Bakterisidal kapasitelidir (6, 7, 8).

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon, Klinik İmmünoloji, Allerji Bilim Dalı, Çapa - İstanbul.

4. Serumda yarılanma süresi erişkinlerde 6-9 saat ve çocuk yaş grubunda 4-7 saat olduğundan ağır infeksiyonlarda 12 saatlik aralarla günde iki kez ve hafif infeksiyonlarda ise tek doz halinde kullanılabilir (8, 9).

5. Böbrek bozukluğu olan hastalarda safra yolu ile de atılabilmektedir.

Bu çalışma sepsis ve menenjitlerde klasik tedavi olarak bilinen ampisilin+gentamisin kombinasyonu ile tek başına seftriaksonun klinik olarak karşılaştırabilmesi amacıyla ele alınmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon, Klinik İmmünoloji, Allerji Bilim Dalında izlenen yedisine menenjit, altısına sepsis tanısı konulan 13 çocukta 50-70 mg/kg/gün miktarında seftriakson 12 saat ara ile i.v. bolus şeklinde uygulanmıştır. Hastaneye girişte, tedavi öncesi ve tedavinin bitiminde çeşitli parametreler ilacın etkinliği, yan tesirleri ve etkenler yönünden araştırılmıştır. Sedimentasyon, hematokrit, hemoglobin, lökosit sayısı, total bilirubin, serum kreatinin, alkali fosfat, SGOT, SGPT, üre, şeker, trombosit, band/segment oranı incelenmiştir. Menenjit vakalarında beyin omurilik sıvısı (BOS), protein, hücre, şeker, klorür, IgG, IgM, alfa-1 antitripsin, C-reaktif protein yönünden tedavi öncesi ve sonrası araştırılmıştır. Kan ve BOS kültürleri yapılmış, üreyen mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları denenmiştir. Kan ve BOS'tan lateks aglütinasyon yöntemi ile Wellcome firması materyelleri kullanılarak *Streptococcus pneumoniae*, *H.influenzae*, menengokok, B grubu streptokok antijenleri araştırılmıştır.

64 menenjit ve sepsisten oluşan (beşi menenjit, 59'u sepsis) ikinci gruba ise ampisilin 200 mg/kg/gün ve gentamisin 7.5 mg/kg/gün dozunda bolus halinde ayrı ayrı uygulanmıştır. Ampisilin 6 saat ara ile, gentamisin ise 12 saat ara ile verilmiştir.

BULGULAR

Hastalardan elde edilen sonuçlar sırası ile tablo 1, 2, 3, 4 ve 5'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Seftriakson uygulanan vakalar.

Vaka No.	İsim	Yaş	Cinsiyet	Prognoz
Bakteriyel menenjit (n=7)				
1	F.O.	7 yaş	Erkek	Şifa
2	V.K.	1 yaş	Kız	Şifa
3	H.D.	3 yaş	Kız	Şifa
4	M.G.	7 aylık	Erkek	Şifa
5	S.B.	4 yaş	Erkek	Şifa
6	S.A.	6 aylık	Kız	Şifa
7	S.K.	10 yaş	Kız	Şifa
Sepsis (n=6)				
8	G.G.	20 gün	Erkek	Şifa
9	E.A.	8 gün	Erkek	Şifa
10	S.G.	4 gün	Erkek	Şifa
11	H.S.	10 gün	Kız	Şifa
12	M.E.	2 gün	Erkek	Şifa
13	E.İ.	20 gün	Kız	Şifa

Seftriakson verilen hastaların tümü şifa ile taburcu edilmiş ve daha sonraki 3 aylık takiplerinde herhangi bir sekele rastlanmamıştır. Tedavi öncesi BOS değerlerinden protein, hücre sayısı, C-reaktif protein değerleri, IgM ve alfa-I antitripsin değerleri tedavi sonrasında düşme göstermiştir. Şeker, klorür ve IgG değerleri ise tedavi sonrası BOS'ta yükselme göstermiştir (Tablo 2). Tedavi öncesi ve sonrası incelenen parametrelerden sedimen-

Tablo 2. Seftriakson uygulanan vakalarda BOS bulguları.

(n=7)	Tedavi öncesi ortalama değer	Tedavi bitimi ortalama değer
Protein (mg/100ml)	51	17
Hücre sayısı (mm ³)	3149	11
Şeker (mg/100 ml)	41	43
Klorür (mg/100 ml)	109	115
IgM (mg/100 ml)	7.5	7
IgG (mg/100 ml)	5.3	6.8
Alfa-I antitripsin (mg/100ml)	11	10.7
C-reaktif protein (mg/100ml)	0.6	0

tasyon hızı, lökosit sayısı, total bilirubin, üre, transaminazlar tedavi bitiminde düşme göstermiştir. Band/segment oranı ve kan şekeri de azalma göstermiştir. Trombosit sayısı ve alkali fosfataz ise artış göstermiştir. İlaça bağlı klinik olarak hiç bir yan etki saptanmamıştır (Tablo 3). Kan kültürle-

Tablo 3. Seftriakson uygulanan vakalarda çeşitli parametreler.

Parametreler (n=13)	Tedavi öncesi	Tedavi bitimi
Sedimentasyon (mm/1 saat)	38	15
Hmtc (%)	43	38
Hb (g/100 ml)	11.5	11.7
Lökosit x 1000/mm ³	12977	10900
Total bilirubin (mg/100 ml)	1.4	1.1
Serum kreatinin (mol/l)	1.4	0.6
Alkali fosfataz (IU/l)	102	110
SGOT (IU/l)	57	42
SGPT (IU/l)	52	38
Üre (mg/100 ml)	45	21
Şeker (mg/100 ml)	105	90
Trombosit x 1000/mm ³	183	234
Band/segment oranı	0.21	0.04

rinde *Staphylococcus albus haemolyticus* % 23, *Enterobacter* % 8, *Staphylococcus aureus* % 8, alfa hemolitik streptokoklar % 8 oranında üretilmiştir. Hepsi seftriaksona ileri derecede duyarlı bulunmuştur. BOS'ta ise üreme görülmemiştir. Lateks aglütinasyon yöntemi ile üç vakada *H. influenzae*, iki vakada da *S.pneumoniae* antijeni saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Sefriakson uygulanan vakalarda etkenler.

Vaka No	Bakteriyel menenjit vakaları		
	Kan kültürü	BOS kültürü	Lateks aglütinasyon
1	Üreme yok	Üreme yok	<i>S. pneumoniae</i>
2	Üreme yok	Üreme yok	(-)
3	Üreme yok	Üreme yok	(-)
4	Alfa hemolitik streptokoklar	Üreme yok	Kan : <i>H. influenzae</i> BOS: <i>S.pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>
5	Üreme yok	Üreme yok	(-)
6	<i>S.albus</i> <i>haemolyticus</i>	Üreme yok	(-)
7	Üreme yok	Üreme yok	Kan ve BOS: <i>H.influenzae</i>
Vaka No	Sepsis vakaları		
	Kan kültürü	BOS kültürü	Lateks aglütinasyon
8	Üreme yok	Üreme yok	(-)
9	<i>S.albus</i> <i>haemolyticus</i>	Üreme yok	(-)
10	Üreme yok	Üreme yok	(-)
11	<i>Enterobacter</i>	Üreme yok	(-)
12	<i>S.albus</i> <i>haemolyticus</i>	Üreme yok	(-)
13	<i>S.aureus</i>	Yapılmadı	(-)

İkinci grupta ise % 35 oranında eksitus, % 59 oranında şifa sağlanmıştır. % 6 vakada sekel görülmüş olup, sekeller ventrikülit ve konvülsiyon şeklinde olmuştur. Bir vakada da ampisiline bağlı nekrotizan enterokolit gelişmiştir. Etkenlerden *S.albus hemolyticus* % 24, *Klebsiella pneumoniae* % 22, Gram negatif çomaklar % 15, *Enterobacter* % 12, *S.aureus* % 7 ve *E.coli* % 7 oranında saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Ampisilin+gentamisin uygulanan vakalara ait sonuçlar.

(n=64)		
Yaş (gün)		
alt-üst sınır	:	1 - 60
ortalama	:	19.8
Hastanede yatış süresi (gün)	:	11.3
Şifa oranı (%)	:	59
Sekele oranı (%)	:	6
		(Ventrikülit, Konvülsiyon, Nekrotizan enterekolit)
Eksitus oranı (%)	:	35
Kültür pozitifliği	:	41/64 (%64)
Etkenler	:	
		<i>S.albus haemolyticus</i> % 24
		<i>K.pneumoniae</i> % 22
		Gram negatif çomak % 15
		<i>Enterobacter</i> % 12
		<i>S.aureus</i> % 7
		<i>E.coli</i> % 7
		<i>P.aeruginosa</i> % 5
		<i>P.mirabilis</i> % 2
		Alfa-hemolitik streptokok % 2
		Gram pozitif çomak % 2

TARTIŞMA

Üçüncü jenerasyon sefalosporinler arasında yer alan seftriakson klinik uygulamamızda çok iyi sonuçlar vermiştir. Tek başına kullanıldığında sepsis ve menenjit gibi çocukluk çağının en ağır hastalıklarında % 100 şifa sağlamıştır. Günde iki doz halinde verilmesi servislerdeki hemşire yükünü azaltmıştır. Hiç bir vakada ilaca bağlı yan etkiler görülmemiş, özellikle literatürde bahsedilen ishale rastlanmamıştır. Ampisilin+gentamisin grubuna oranla mortalite ve sekele olmaması, yenidoğanlarda bile yan etkilerinin görülmemesi, uzun yarılanma süresi nedeniyle ağır infeksiyonlarda günde iki kez, hafif infeksiyonlarda tek doz halinde kullanılması nedeniyle seftriakson tercih edilecek bir ilaçtır (2, 3, 7, 8).

Ayrıca çalışmamızın sonucunda lateks aglütinasyon yönteminin kültürlerini de etken üretilen vakalarda bile antijeni saptadığı gözlenmiştir. Bu rutin olarak sepsis ve menenjitlerde uygulanması gereken bir test olarak kabul edilmiştir. Seftriakson ile tedavi sonrasında antijenin kaybolması da ilacın etkililiğini kanıtlamaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Beskid G, Christenson J G, Cleeland R, Delorenzo W, Trawn P W: In vivo activity of Ceftriaxone, a new broad spectrum semi-synthetic cephalosporin, *Antimicrob Agents Chemother* 29:159 (1981).
- 2- Cadoz M, Denis F, Felix H, Diop Mar I: Treatment of purulent meningitis with a new cephalosporin-Rocephin, *Chemotherapy* 27 (Suppl.1): 57 (1981).
- 3- Cadoz M, Denis F, Guerma T, Prince-David M, Diop Mar I: Comparaison bacteriologique et clinique de l'amoxicilline et du Ceftriaxone dans 300 meningites purulentes, *Pathol Biol (Paris)* 30: 522 (1982).
- 4- Marchou B, Tho TV, Armengaud M: Diffusion of Ceftriaxone in the cerebrospinal fluid, *Chemotherapy* 27 (Supp 1): 37 (1981).

- 5- Neu H C: Use of Cephalosporins in the treatment of bacterial meningitis, "M A Sande, A L Smith, R K Root (eds): *Bacterial Meningitis*" kitabında s.203, Churchill Livingstone, New York (1985).
- 6- Schaad U B, McCracken G H: Pharmacologic basis for antimicrobial therapy of neonatal meningitis, *Helv Paediatr Acta* 36: 19 (1981).
- 7- Schaad U B, McCracken G H, Looock C A, Thomas M L: Pharmacokinetics and bacteriologic efficacy of Moxalactam, Cefotaxime, Cefoperazone and Rocephin in experimental bacterial meningitis, *J Infect Dis* 143: 156 (1981).
- 8- Schaad U B, Soeckel K: A single dose pharmacokinetics of Ceftriaxone in infants and young children, *Antimicrob Agents Chemother* 21: 248 (1982).
- 9- Steele R W: Ceftriaxone: Increasing the half-life and activity of third generation cephalosporins, *Pediatr Infect Dis* 4: 188 (1985).