

AKUT BAKTERİYEL MENENJİTTE TEDAVİ VE KOMPLİKASYONLARIN YÖNETİMİ

Ateş KARA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA
ateskara@hacettepe.edu.tr

ÖZET

Antibiyotiklerin 1930-40'lı yıllarda klinik kullanıma girmesi ile hemem hemen tamamen mortalite ile sonuçlanan menenjit olgularında başarılı sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Tedavinin acil ve genellikle empirik başladığı menenjit için son yıllarda, etken ajanlarda değişiklikler ve direnç gelişimi tedavinin planlanmasının önemini artırmıştır. Menenjitte gerek mortalite, gerekse morbidite direkt olarak etkili antimikrobiyal tedavinin başlangıç zamanı ile ilişkili olduğu ve sıklıkla tanı anında etken mikroorganizma kesin olarak gösterilemediği için tedavinin empirik olması zorunludur. Tedavide kullanılacak ilaçların bir kaç özelliği sağlanması gereklidir. Birincisi, antimikrobiyal ajanın enfeksiyon bölgesi olan beyin omurilik sıvısına etkili oranda geçmesidir, burada kan beyin bariyerinden geçiş önem taşır. İkincisi, menenjit tedavisinde kullanılacak antimikrobiyal ajanın, hızlı bakteri eradikasyonu sağlaması için bakterisidal olması gereklidir. Bir diğeri ise antimikrobiyal ajanın beyin omurilik sıvısı içerisindeki metabolik süreci ve temizlenme süresidir. Tüm bu faktörler dikkate alındığında bugün için kabul gören antimikrobiyal tedavi yaklaşımı yaş gruplarına göre yenidoğan dönemi için ampisilin, üçüncü kuşak sefalosporin (sefotaksim, seftriakson) kombinasyonu; 1 ay - 3 aylık çocuklar için ampisilin, üçüncü kuşak sefalosporin; 3 ay-beş yaş için üçüncü kuşak sefalosporin; 5 yaş ve üzerinde üçüncü kuşak sefalosporin; geriatrik yaş grubunda ampisilin, sefotaksim veya seftriakson kombinasyonu şeklindedir. Beş yaştan sonra en sık etken olan *Streptococcus pneumoniae*'nin bölgesel penisilin direnç durumuna göre tedavi planlamasında glikopeptit (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesi gerekli olabilir. Etken gösterildiğinde tedavinin etkene yönelik olması gereklidir. Ayrıca menenjit komplikasyonlarının gelişiminde inflamasyon rol oynadığı için anti-inflamatuar tedavinin, antimikrobiyal tedavi ile kombine edilmesi kabul gören yaklaşımdır. Bugün anti-inflamatuar tedavide steroid kullanımı yaygın olarak uygulanan yaklaşım olmakla birlikte birçok farklı ajan ile klinik çalışmalar da devam etmektedir.

Anahtar sözcükler: invazif enfeksiyonlar, menenjit, tedavi

SUMMARY

Acute Bacterial Meningitis: Treatment and Prevention of Complications

After the introduction of antibiotics for bacterial meningitis treatment in 1930-40s, complications rates significantly reduced whereas once absolutely yielded mortality. Since the emergence of new resistance patterns in the responsible microorganisms is a serious problem, the importance of treatment choice can be easily recognized which is usually started empirically. Both morbidity and mortality is directly related to the timing of urgently started antibiotherapy which is usually empiric as the causative agent is still unknown. As for today, all the antibiotherapy must be parenteral and completed during the hospital stay. Some special features should be considered for antibiotic choice. First, they must pass the blood-brain barrier effectively and sustain sufficient levels in CSF where the infection is. Second, the antibiotic must have bactericidal activity in order to achieve rapid eradication of the microorganism. As a result of considering all these mentioned factors, the recommended meningitis antibiotherapy according to age groups is as follows; combination of ampicillin and third generation cephalosporins (cefotaxim, ceftriaxone) for the neonates, combination of ampicillin and third generation cephalosporins for the infants between 1-3 months, third generation cephalosporins for the children up to 5 years, third generation cephalosporins for the individuals after 5 years, and combination of ampicillin and third generation cephalosporins for the geriatric population. Glycopeptides might be added to the therapy regimen according to the resistance pattern in the relevant regimen for the most common etiologic agent after 5 years of age, *Streptococcus pneumoniae*. Therapy should be directed if any organism is isolated. Since many of the complications are related with inflammation, the combination of antimicrobial and anti-inflamatuar therapy is widely accepted.

Keywords: invasive infections, meningitis, treatment

İnfeksiyon hastalıkları içerisinde, modern tedavi yaklaşımları ve antimikrobiyal tedavinin başarısının en belirgin olduğu hastalık gruplarından biri menenjitlerdir. Hipokrat iç kulak infeksiyonlarının intrakranial yayılımını ve komplikasyonlarını belirtmiş ancak gerçek anlamda ilk klinik tanımlamalar 16. yüzyılda ortaya konulmuştur⁽¹⁴⁾. Modern anlamda menenjit ise kıta Avrupa'sında meningokokkal menenjit şeklinde ilk kez 1805 yılında, "serobrospinal ateş" adı altında Cenevre'de küçük bir epidemisi sırasında, Kuzey Amerika'da da bir yıl sonrasında 1806'da "benekli ateş" olarak Medfield, Massachusetts'de tanımlanmıştır⁽¹⁴⁾. Klinik tanımlamanın yapıldığı 1805 yılından, antimikrobiyal ajan kullanımının başladığı 20. yüzyılın ortalarına kadar, hemen hemen kesin mortal olan bakteriyel menenjit bir bakıma ölüm ile eş anlamlı olarak kabul edilmiştir. Elde edilen başarıya rağmen bakteriyel menenjitler bugün için hâlâ çok yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmakta ve infeksiyon hastalıklarının en önemli acillerinin başında gelmektedir. Tedavi ile elde edilen başarı ile, hastanın hayatta kalımı kadar, sonraki yaşam kalitesini artırmak için yapılan çalışmaların önem kazandığı günümüzde, etkili, hedefe yönelik tedavinin erken dönemde başlanması önemi daha net olarak ortaya çıkmaktadır.

Santral sinir sistemi, gerek anatomik yapısı, gerekse kan beyin bariyerinin fizyolojik özellikleri nedeni ile kapalı bir alandır. Bu özellikler infeksiyondan korunmada avantaj sağlarken, gelişen bakteriyel menenjitte ise bir bakıma, immün sistem fonksiyonlarının sınırlanması nedeni ile dezavantaj oluşturmaktadır. Özgün antikorların ve her iki kompleman yolunun tam olarak bulunmaması ve fonksiyonel olmaması nedeni ile, santral sinir sisteminde immün fonksiyonlar sınırlanmakta, bu nedenle menenjit bir bakıma immün yetersizliğin olduğu alanda gelişen bir infeksiyon şeklindedir^(6,14,15). Bakteri opsonizasyonu ve yıkımı için gerekli olan kompleman ve özgün antikor yokluğu, fagositozun da bu kompartmanda yetersizliğine neden olur⁽¹⁵⁾. Böyle bir ortamda bakteriler vücudun diğer bölgelerinden çok daha hızlı olarak çoğalır ve beyin omurilik sıvısının bir mililitre-

sinde 10 milyon koloni oluşturabilecek yoğunluğa ulaşabilir^(6,14,15). Bu nedenle bakteriyel menenjit tedavisinde kullanılacak olan antimikrobiyal ajanların bakterisidal olmaları gerekir^(14,15). Bakterisidal olmayan antimikrobiyal ajanlarla tedavi edilen pnömokokkal ve Gram negatif basillerin etken olduğu menenjitlerde klinik sonuçların beklenen başarıdan uzak olması da bu görüşü destekler şekildedir^(6,14,15).

Bakteriyel menenjit tedavisinde kullanılacak antimikrobiyal ajanın laboratuvar ortamında yani in-vitro bakterisidal olması da yeterli değildir. Menenjitin geliştiği ortam kapalı bir alan ve kan beyin bariyeri gibi etkili sınır kontrolü bulunan bir ortam olduğu için, ajanın bu alana bakterisidal konsantrasyonlarda ulaşması gerekir⁽¹⁴⁾. Bakterisidal konsantrasyonun sağlanmasında antimikrobiyal ajanın üç önemli özelliği rol oynar: 1. Kan beyin bariyerini geçişi, 2. Pürülan beyin omurilik sıvısı (BOS) içerisindeki antimikrobiyal etkinliği, 3. BOS'taki metabolizması ve temizlenme hızı^(6,14,15). Tüm bu özelliklerin ortak sonucu olarak menenjit tedavisinde ideal antimikrobiyal ajana yaklaşılabılır. Bu nedenle bu özelliklerin ayrı ayrı incelenmesi uygun olacaktır.

1. Kan beyin bariyerini geçiş: Kan beyin bariyeri, sadece lipid çözünürlüğü iyi olan veya taşıyıcı aracılıklı özgün geçiş mekanizmalarının izin verdiği moleküllerin geçişine olanak tanıyan oldukça etkili bir fizyolojik bariyerdir^(2,10,17). Bu nedenle antimikrobiyal ajanların kan beyin bariyerinden geçişlerinde a. lipid çözünürlükleri, b. fizyolojik pH'da izyonyasyon oranları (elektrik yükleri), c. serum içerisinde protein bağlanma oranları, d. Moleküler büyüklükleri ve yapısal özellikleri, e. kan beyin bariyerinin durumu önem taşır^(2,10,14,15,17). Kan beyin bariyeri fizyolojik özellikleri ile çift katmanlı lipid zarın özelliklerini gösterir. Bu nedenle antibiyotiklerin lipid çözünürlüğü ne kadar yüksekse kan beyin bariyerinden geçişi de o kadar iyidir. Kloramfenikol örneğinde olduğu gibi, yüksek lipid çözünürlüğü olan kloramfenikol yüksek oranlarda santral sinir sistemine geçerken, lipid çözünürlükleri iyi olmayan beta-laktam

antibiyotiklerin normal koşullarda beyin omurilik sıvısına geçişleri ise sınırlıdır^(9,11). Lipid yapının polar özelliği nedeni ile iyonize olmayan moleküller daha rahat geçiş gösterir⁽¹¹⁾. Bunun sonucu olarak fizyolojik serum ve beyin omurilik sıvısı pH'sında antimikrobiyal ajanlar ne kadar az iyonize olursa o kadar iyi geçiş özelliklerine sahiptir. Örneğin penisilin G fizyolojik sınırlardaki serum pH'sında yüksek oranda iyonize olur, ayrıca düşük lipid çözünürlüğü de bu özelliği ile birleştirilirse normal şartlarda BOS'a geçişinin neden çok kısıtlı olduğu rahatlıkla anlaşılır. Normal koşullarda plazma (serum) ve BOS arasında 0.1 pH unitelik fark bulunmaktadır ve bu fark, moleküllerin iyonizasyon değerlerine göre plazmadan BOS'a geçiş gradyanı, bir diğer ifade şekli ile isteği yaratmaktadır^(3,9,11). Ayrıca bu fark pürülan menenjitte geçiş isteğini artıracak şekilde yükselmektedir. Pürülan menenjit sırasında BOS içerisinde artan laktat ve diğer metabolik son ürünler ve bakteri ürünleri BOS pH'sında düşüğe ve aradaki pH farkının artmasına neden olmaktadır. Ancak metabolik asidoz gibi plazma pH'sında ortaya çıkan düşüşlerde aradaki farkın kapanmasına ve geçiş isteğinin azalmasına neden olmaktadır.

Kan beyin bariyerinden geçişi belirleyen önemli faktörlerden, molekül büyüklüğü ve protein bağlanma oranı gibi bir kısmı direkt olarak kullanılan antimikrobiyal ajana bağlıdır. Kan beyin bariyerinden geçişte, plazma ve BOS arasındaki serbest moleküllerin konsantrasyon farkı rol oynadığı için plazmadaki serbest antimikrobiyal ajan konsantrasyonu önemlidir⁽³⁾. Yüksek protein bağlanma özellikleri olan antibiyotiklerin BOS'a geçişleri, protein bağlanma oranları düşük olan antibiyotiklere göre daha düşüktür. Antibiyotiklerin etkinliğini belirleyen önemli faktörlerden biri bakteriyi öldürmek için gerekli olan konsantrasyonun (minimal bakterisidal konsantrasyon) üzerindeki konsantrasyonların eldesi olduğu için BOS'taki konsantrasyonun istenilen seviyelerde elde edilmesi önemlidir.

Yukarıda belirtilen faktörler antimikrobi-

yal ajanın BOS'a geçişinde önemli olmakla beraber en önemli faktör, kan beyin bariyerinin durumu, inflamasyonun varlığıdır. Şiddetli olmayan inflamasyon varlığında dahi kan beyin bariyerinin geçirgenliği belirgin şekilde artar. Pürülan menenjit varlığında antimikrobiyal ajanların geçişleri 100'lü, 1000'li katlarda artar. Antimikrobiyal ajanlar BOS'a geçişlerine göre tablo 1'de gruplandırılmıştır, bu gruplama menenjit tedavisinde fikir verici olabilir.

Tablo 1: Antimikrobiyal ajanların beyin omurilik sıvısına geçişleri.

I. Normal şartlarda BOS penetrasyonu iyi olan ajanlar
a. Kloramfenikol
b. Sulfonamidler
c. Trimetoprim-kotrimoksazol
II. Meninks inflamasyonu varlığında geçişi iyi olan ajanlar
a. Penisilinler
i. Penisilin G
ii. Ampisilin
iii. Tikarsilin
iv. Azlosilin
v. Mezlosilin
vi. Piperasilin
b. Sefalosporinler
i. Sefuroksim
ii. Sefotaksim
iii. Seftriakson
iv. Sefdizoksim
v. Seftezidim
c. Karbapenemler
i. İmipenem
ii. Meropenem
d. Glikopeptiler
i. Vankomisin
ii. Teikoplanin
e. Kinolonlar
f. Rifampisin
III. Meninks infalamasyonu varlığında bile geçişi iyi olmayan ajanlar
a. Aminoglikozitler (yenidoğan döneminde BOS geçişleri vardır)
i. Gentamisin
ii. Tobramisin
iii. Netilmisin
iv. Amikasin
b. Klindamisin
c. Eritromisin
d. Fusidik asit
e. Tetrasiklin

2. Pürülan beyin omurilik sıvısı (BOS) içerisindeki antimikrobiyal etkinliği: antimikrobiyal ajanın bakterisidal etkinliğini gösterebilmesi için, BOS içerisinde yeterli konsantrasyonda serbest, aktif antibiyotik konsantrasyonuna

ulaşılması gerekir. Ancak pürülan menenjit sırasında BOS'un artmış protein konsantrasyonu, kan beyin bariyerinden BOS'a geçen antimikrobiyal ajanların proteinlere bağlanması nedeniyle serbest ilaç miktarında azalmaya neden olur⁽³⁾. Optimal etkinliğin sağlanması için antimikrobiyal ajan konsantrasyonunun in-vitro belirlenen en düşük inhibitör konsantrasyonunun en az 10-20 kat üzerinde olması gereklidir^(1,10,17). Yukarıda belirttiğimiz gibi BOS içerisinde bakteri konsantrasyonu çok yüksek sayılara ulaşabilir, bu özellikle beta-laktam antibiyotikler için inkulum etkisine neden olur (özellikle penisilinler aktif olarak çoğalan, duvar sentezi yapan bakteriler üzerinde etkilidir, bakteri miktarının çok arttığı durumlarda fiziki yetersizlikler nedeni ile bakteri çoğalmasında plato dönemine geçilebilir, bunun sonucu olarak aktif çoğalma ve sentez azalır ve göreceli olarak aktif çoğalma döneminde veya penisilin gibi etkisini yapısal sentez üzerinde gerçekleştiren ajanlar etkisiz kalabilir).

3. Antimikrobiyal ajanların etkinliğini belirleyen bir diğer önemli faktör de BOS içerisindeki metabolizma hızları ve metabolik ürünlerin etkinlikleridir. Örneğin sefalotin, hızla metabolize edilir ve desasetilsefalotin oluşturulur, ancak bu metabolik ürünün antimikrobiyal özelliği yeterli değildir. Bu nedenle sefalotin tedavide tercih edilen bir ajan değildir. Ancak sefotaksim metabolik ürünü olan desasetilsefotaksim, ajanın kendisi kadar etkilidir ve tedavide sıklıkla kullanılan ajandır⁽¹¹⁾.

Antimikrobiyal ajanlar BOS'tan araknoid vilüslardan basit emilim ile veya aktif olarak, enerji harcanarak atım pompalarından atılır. Atım pompaları, zayıf asitler, salisilatlar ve hatta menenjitin kendisi tarafından inhibe edilir. Bu inhibisyon nedeni ile sefalosporinler gibi BOS'tan uzaklaştırılmaları atım pompaları ile yapılan antimikrobiyal ajanların menenjit sırasında BOS'ta kalış süreleri uzar ve konsantrasyonları daha yüksek seviyelere ulaşabilir^(11,18).

Akut bakteriyel menejitte etken sıklıkla tedavi

nin başlanacağı dönemde belirlenemez, bu nedenle tedavinin ampirik olarak özellikle hastanın yaş grubuna ve bulunan bölgenin özelliklerine göre başlanması gereklidir.

Haemophilus influenzae tip b: *H.influenzae* tip b aşısının rutin uygulanmadığı yörelerde, iki ayın üzerindeki çocuklarda üç yaşına kadar en sık tespit edilen mikroorganizma *H.influenzae'* dir. Uzun yıllar *H.influenzae* tip b (Hib) tedavisinde ampicilin+kloramfenikol tedavisi ilk tercih tedavi olarak uygulanmıştır, ancak 1980'li yıllardan itibaren yapılmış olan çalışmalarda üçüncü kuşak sefalosporinlerin (sefotaksim, seftriakson) en az kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğunun gösterilmesi ile tedavi tercihi bu yönde değişmiştir. Üçüncü kuşak sefalosporin tedavisinin kombinasyon tedavisine göre avantajları: 1. serum kloramfenikol monitorizasyonu ihtiyacının ortadan kalkması, 2. kloramfenikolün olası toksik etkilerinin önlenmesi, 3. günlük antibiyotik doz sayısında azalma, 4. beta-laktamaz üretimi nedeni ile ampiciline dirençli hale gelen Hib oranındaki artış nedeni ile ampicilin etkinliğinde azalma, ayrıca kloramfenikol asetiltransferaz üretimi nedeni ile kloramfenikol direncinin ortaya çıkışı ile tedavinin etkisiz kalma riski, 5. üçüncü kuşak sefalosporinlerin daha hızlı BOS sterilizasyon etkisinin varlığı gibi avantajları bulunmaktadır. Ampicilin dirençli hale gelen Hib suşlarının mutlaka kloramfenikol için de hassasiyet araştırmasının yapılması gereklidir.

Sefotaksim ve seftriakson bakteriyel menenjit tedavisinde ilk tercih edilen antibiyotikler arasında yer almaktadır ve iki ajan arasında çok sınırlı farklılıklar bulunmaktadır. Her iki ajan da klasik bakteriyel menenjit etkenlerine karşı oldukça etkilidir, BOS kültürlerinde hızlı eradikasyon sağlarlar ve yan etkileri az olan güvenilir ajanlardır. Sefotaksim 8 saatte bir 75-100 mg/kg doz şeklinde kullanılırken, seftriakson uzun yarı ömrü nedeni ile iki dozda kullanılır⁽¹⁰⁾.

Hib menenjitinde bugün için kabul edilen tedavi süresi 7-10 gündür. Komplike olmayan erken tespit edilen olgularda 7 günlük tedavi yeterlidir^(7,14,15). Ülkemizde Hib aşısının rutin

uygulanmasına yönelik olarak karar 2006 yılında alınarak 2007 yılının başından itibaren de aşı rutin aşı takvimimize dahil edilmiştir. Aşının eradikatif özellikte olması nedeni ile ülkemizde de Hib menenjitlerinin tamamen önlenebileceği düşünülebilir.

Neisseria meningitidis: *N.meningitidis* izolatlarının çoğu penisilin ve ampisiline duyarlıdır. Penisilin G 250,000 U/kg/gün 4 saatte bir veya ampisilin 300-400 mg/kg/gün 4 saatte bir şeklinde önerilmektedir. Klasik olarak 7 günlük tedavi süresi yeterlidir^(7,14,15). Son yıllarda nadir olmakla birlikte penisilin dirençli *N.meningitidis* izolatları rapor edilmektedir; özellikle Avrupa'dan rapor edilen olgular olduğu için ülkemizde de izolatların bu yönden çalışılması gereklidir. Penisilin dirençli olgularda da beta-laktamaz üretimi söz konusu olmadığı için (çok çok nadir olmakla birlikte) penisilin bağlayıcı proteinin afinitisinde değişiklikten söz edilmektedir. Bu nedenle penisiline yüksek direnç göstermeyen olgular penisilinle başarı ile tedavi edilebilirler. Ancak yine de izole edilen *N.meningitidis* penisiline dirençli ise (MIC >0.1 µg/ml) tedavide üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilmelidir.

Streptococcus pneumoniae: Penisilin G, ampisilin ve üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilen antimikrobiyal ajanlardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık pnömokok menenjit insidansı yaklaşık olarak 100,000'de 1-2 olarak rapor edilmekte, özellikle 6-24 ay arasındaki çocuklarda menenjit en yüksek düzeylere ulaşmaktadır. *H.influenzae* tip b aşısının rutin olarak kullanıldığı ülkelerde *S.pneumoniae* en sık menenjit etkeni olarak tespit edilmektedir. Ülkemizde de aşının 2007'den itibaren ulusal aşı şemasında olduğu düşünüldüğünde önümüzdeki 3-5 yıllık süreç sonrasında pnömokokun menenjit etkeni olarak ön plana çıkacağı yorumu yapılabilir. Bir diğer epidemiyolojik değişiklik de pnömokok izolatlarında artan penisilin direncidir. 1980'li yıllarda dikkate gelen penisilin direnci, bugün artık tüm dünyadan farklı oranlarda olmak üzere bildirilmektedir ve pnömokoklardaki penisilin direnci önemli bir klinik sorun olmuştur. Direnç oranları aynı ülke içerisinde farklı coğrafik özelliklere ve kültürel fark-

lılıklara göre de değişiklik göstermektedir, bu nedenle lokal paternin bilinmesi tedavi planı için gereklidir. Özellikle belirli *S.pneumoniae* serotiplerinin daha yoğun direnç paterni taşıdığı da bilinmektedir⁽³⁾. Penisiline duyarlı (MIC <0.1 µg/ml) *S.pneumoniae* suşlarında penisilin G veya ampisilin kullanılabilir. Penisiline orta derecede direnç (MIC=0.1-1.0 µg/ml) varsa ve izole edilen suş sefalosporinlere duyarlı ise (MIC <0.5 µg/ml) sefotaksim veya seftriakson ile tedavi tercih edilir. Pnömokok penisiline dirençli (MIC >1.0 µg/ml) ise sefalosporinlere duyarlılığı da araştırılmalıdır. Üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç olmadığı gösterilirse sefalosporinler, direnç varlığında (MIC ≥ 0.5 µg/ml) ise sefotaksim veya seftriakson ile birlikte vankomisin kullanılmalıdır⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Penisilin dirençli pnömokoklarda penisilin direncini gösteren minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değeri arttıkça diğer antimikrobiyal ajanlara karşı da direnç artmaktadır. Penisilin dirençli sefalosporin (sefotaksim, seftriakson) dirençli olgularda tedavi seçeneği olarak vankomisin gündeme gelmektedir. Vankomisin tedavisindeki temel sıkıntı ise vankomisinin BOS'a geçişidir; özellikle yetişkinlerde vankomisin BOS konsantrasyonlarının düşük kaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle dirençli olgularda tedavi seçeneği olarak vankomisin, üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonu önerilmektedir^(3,14,15). Bu kombinasyonun dirençli pnömokok üzerinde sinerjistik etkisi bulunmaktadır. Ancak özellikle deksametazon kullanılan olgularda inflamasyon hızla düzeldiği için antimikrobiyal ajanların BOS'a geçişi daha tartışmalı hale geleceğinden rifampisin de eklenmesi önerilmektedir. Biz klinik uygulamamızda penisilin dirençli olgularda vankomisin, üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonunu uyguluyoruz ve steroid tedavisi alan olgularımızda da rifampin ekliyoruz^(7,8).

Ampirik tedavi⁽¹⁴⁾:

Yenidoğan döneminde olası etkenler olan grup B streptokoklar, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*'ya yönelik olmalı, bir diğer ifade şekli ile tedavi hem Gram po-

zitif hem de Gram negatif spektrumlu olmalıdır. Bugün önerilen tedavi yaklaşımı penisilin G (ampisilin), aminoglikozit kombinasyonu veya penisilin G (ampisilin) üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonu şeklindedir. Son yıllarda aminoglikozit olası toksisitesi nedeni ile üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonu daha sık tercih edilir hale gelmiştir.

Bir üç ay arasında grup B streptokoklar, *E.coli*, *L.monocytogenes*, *H.influenzae* tip b, *S.pneumoniae* olası etkenlerdir. Penisilin G ve üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilen tedavi yaklaşımıdır. Bu dönemde aminoglikozitler kan beyin bariyerini geçmediği için tercih edilmezler.

Üç ay ve üzerinde olası etkenler; *H.influenzae* tip b, *S.pneumoniae*, *N.meningitidis*'tir. Tedavi tercihi; 1950-1965 arası penisilin, kloramfenikol ve sulfadiazin kombinasyonu, 1965-1975 arası ampisilin, 1975 sonrasında ampisilin+kloramfenikol şeklinde olmuştur. 1980'li yıllardan sonra ise tercih üçüncü kuşak sefalosporinlere dönmüştür. Ayrıca tedavide sulbaktam ampisilin kombinasyonu da başarı ile kullanılmaktadır. Pnömonokların penisilin direncindeki artış nedeni ile direnç oranı yüksek olan yörelerde pnömonok olasılığında ampirik tedavinin vankomisin üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonu şeklinde başlaması önerilmektedir^(3,7,8).

BOS örneği eldesi ile yapılan Gram boyama bulgularına göre tedavi planı tablo 2'deki şekilde verilebilir.

Tablo 2: BOS bulgularına göre tedavi yaklaşımı.

Gram boyama	
• Kok	
- Gram-pozitif: Vankomisin + sefalosporin	
- Gram-negatif: Penisilin G	
• Çomak	
- Gram-pozitif: Ampisilin (penisilin G) + sefalosporin	
- Gram-negatif: Sefalosporin	
Kültür	
- <i>S.pneumoniae</i>	Vankomisin + sefotaksim veya seftriakson *
- Hib	Sefotaksim veya seftriakson
- <i>N.meningitidis</i>	Penisilin G veya ampisilin**
- <i>L.monocytogenes</i>	Ampisilin + aminoglikozit
- Grup B streptokok	Penisilin G
- Enterobacteriaceae	Sefalosporin + aminoglikozit
- Pseudomonas	Seftazidim + aminoglikozit

* *N. meningitidis*'de bölgesel olarak penisilin direnci söz konusu ise sefotaksim veya seftriakson tercih edilmelidir.

** Geniş açıklama için yazı içine bakınız.

Uzun süredir intravasküler kateteri olan olgularda stafilokokların etken olabileceğinin değerlendirilmesi gerekir ve ampirik tedaviye anti-stafilokokkal penisilin veya vankomisin ile başlanmalıdır. Hipotansiyon ve/veya şokta başvuran olgularda aminoglikozitlerin ve klo-ramfenikolün etkili olmayacağı bilinmelidir.

Menenjit tedavisinde kullanılan ajanların pozolojisi tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Çocuklarda önerilen antibiyotik dozları.

Antibiyotik	Günlük doz (mg/kg/gün)	Doz aralığı (saat)
Penisilin G	250,000-400,000 U	4-6
Ampisilin	200-300	4-6
Kloramfenikol	75-100	6
Seftriakson	80-100	12-24*
Sefotaksim	200	6
Seftazidim	125-150	8
Nafsilin	200	6
Vankomisin	40-60	6
Rifampisin	10-20	12-24
Gentamisin	7.5	8
Amikasin	20	8
Trimetoprim-sulfametoksazol	10 (trimetoprimine bağlı)	12

*: Eğer günde bir doz şeklinde uygulanacaksa, ilk gün dozunu 12 ve 24. saatlerde 80 mg/kg doz başına, daha sonra 24 saatte bir verilmesini öneriyoruz.

Bakteriyel menenjit sırasında çoğalan ve bakterisidal tedavi sırasında lizise uğrayan bakterilerden BOS içine salınan hücre duvarı yapılarının sitokinler ve kemoatraktanların inflamasyonu şiddetlendirdiği bilinmektedir⁽⁵⁾. Günümüzde bakterinin antibiyotiklerle eradike edilmesi yanında konağın savunma mekanizmalarının neden olduğu zararlı etkilerin de azaltılması veya önlenmesi önem kazanmıştır. Kortikosteroidler bakteriyel menenjit tedavisinde inflamasyonu modüle edici ve azaltıcı etkileri nedeniyle tedavide yer almaktadır.

Deksametazon: Hayvan deneylerinde deksametazon tedavisinin meningeal inflamasyonu, serebral ödem, intrakranial basıncı ve beyin hasarını önlediği gösterilmiştir⁽¹⁶⁾. İn-vitro çalışmalar deksametazonun endotoksin salınıminden önce uygulandığında, TNF- α ve IL-1 yapımını inhibe ettiğini göstermiştir. Deksa-metazon fosfolipaz aktivitesini inhibe ederek PAF ve araziidonik asit metabolitleri oluşumunu azaltır. Bakteriyel menenjitli çocuklarda yapılan

çalışmalar deksametazonun meningeal inflamasyonu azaltarak klinik bulguları düzelttiğini, işitme kaybı, nörolojik sekel ve ölümleri azalttığını göstermiştir^(12,16). Bu çalışmaların büyük bir kısmında olguların çoğunluğunu *H.influenzae* tip b menenjitli hastalar oluşturmaktadır. Pnömonokok menenjitli hastalarda deksametazon kullanımı ile ilgili az sayıdaki çalışma da deksametazonun faydalı etkilerini göstermiştir⁽¹³⁾. Çocuklarda bakteriyel menenjit tedavisinin ilk 4 gününde 0.15 mg/kg/doz intravenöz deksametazonun altı saatte bir uygulanması kabul görmüştür. İki gün süre ile 12 saatte bir 0.4 mg/kg/doz intravenöz deksametazon kullanımının işitme kaybı ve nörolojik sekeller açısından etkinliğinin dört günlük deksametazon uygulamasından farklı olmadığı gösterilmiştir. Günümüzde 6 hafta veya iki aylıktan büyük bakteriyel menenjitli çocuklara IV antibiyotik uygulanmadan önce deksametazon verilmesi önerilmektedir^(5,12,13,16). Bakteriyel menenjitli çocuklarda yapılan çalışmalar *H.influenzae* tip b menenjitinde deksametazonun parenteral antibiyotik tedavisinden önce, tedavi sırasında veya antibiyotikten sonra uygulanmasının şiddetli (60 dB veya üzerinde bilateral sensorinöral işitme kaybı veya bilateral işitme cihazı gerektiren işitme kaybı) işitme kaybını azalttığını göstermiştir. Pnömonokok menenjitinde ise deksametazon antibiyotikten önce (15-20 dakika) veya antibiyotikle birlikte verildiğinde şiddetli işitme kaybını azalttığını göstermiştir. Bakteriyel menenjite neden olan tüm organizmalar gözönüne alındığında deksametazonun nörolojik defisitleri azalttığı görülmekle birlikte en önemli etkisinin şiddetli işitme kaybını azaltmak olduğu gösterilmiştir.

Menenjit tedavisinde etkili ajan kullanımı kadar ve belki daha önemli olan nokta tedavinin zamanında başlanması ve uygun tıbbi destek tedavisi ile izlemidir; bu uygulama mortalitenin yanında morbiditeyi de belirgin ölçüde düşürecektir.

KAYNAKLAR

1. Cherubin CE, Corrado ML, Nair SR, Gombert ME, Landesman S, Humbert G: Treatment of gram-negative bacillary meningitis: role of the new cephalosporin antibiotics, *Rev Infect Dis* 1982;4(Suppl):S453-64.
2. Cherubin CE, Marr JS, Sierra MF, Becker S: *Listeria* and gram-negative bacillary meningitis in New York City, 1972-1979. Frequent causes of meningitis in adults, *Am J Med* 1981;71(2):199-209.
3. Chowdhury MH, Tunkel AR: Antibacterial agents in infections of the central nervous system, *Infect Dis Clin North Am* 2000;14(2):391-408.
4. Feldman WE: Concentrations of bacteria in cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis, *J Pediatr* 1976;88(4 Pt. 1):549-52.
5. Fitch MT, van de Beek D: Drug insight: steroids in CNS infectious diseases-new indications for an old therapy, *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4(2):97-104.
6. Kanra G, Ceyhan M, Kara A: Menenjit I: Etiyopatogenez, *Çocuk Sağ Hast Derg* 2003;46(1):57-66.
7. Kanra G, Ceyhan M, Kara A: Menenjit III: Tedavi, *Çocuk Sağ Hast Derg* 2003;46(3):217-23.
8. Kara A: Menenjit tedavisi, *Çocuk Enfeksiyon Derg* 2007;1(1):40-4.
9. Kim KS: Emerging molecular targets in the treatment of bacterial meningitis, *Expert Opin Ther Targets* 2003;7(2):141-52.
10. Landesman SH, Corrado ML, Shah PM, Armengaud M, Barza M, Cherubin CE: Past and current roles for cephalosporin antibiotics in treatment of meningitis. Emphasis on use in gram-negative bacillary meningitis, *Am J Med* 1981;71(4):693-703.
11. Lutsar I, Friedland IR: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid, *Clin Pharmacokinet* 2000;39(5):335-43.
12. McIntyre PB, Berkey CS, King SM et al: Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988, *JAMA* 1997;278(11): 925-31.
13. Ozen M, Kanra G, Kara A: Long term beneficial effects of dexamethasone on intellectual and neuropsychological outcome of children with pneumococcal meningitis, *Scand J Infect Dis* 2006;38(2):104-9.
14. Ross KL: Bacterial meningitis, "Ross KL (ed): Central Nervous System Infectious Disease and Therapy" kitabında s.99-126, Marcel Dekker Inc., New York (1997).
15. Ross KL, Tunkel AR, Scheld WM: Acute bacterial meningitis in children and adults, "Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT (eds): Infections of the Central Nervous System, 2.baskı" kitabında s.335-

- 401, Lippincott-Raven, Philadelphia (1997).
16. Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr: Antimicrobial and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis, *Infect Dis Clin North Am* 1999;13(3):619-36.
 17. Sinner SW, Tunkel AR: Antimicrobial agents in the treatment of bacterial meningitis, *Infect Dis Clin N Am* 2004;18(3):581-602.
 18. Taylor EM: The impact of efflux transporters in the brain on the development of drugs for CNS disorders, *Clin Pharmacokinet* 2002;41(2):81-92.