

# MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ İNFEKSİYONLARINDA ANTİBİYOTİK KULLANIMININ GENEL PRENSİPLERİ

Ülker DOĞRU

*Principles of antibiotic therapy in central nervous system infections.*

Merkezi sinir sistemi infeksiyonları tanı ve tedavi bakımından son derece acil bir durumdur. Erken ve yeterli tedaviye rağmen hâlâ yüksek mortalite göstermektedir. Mortalite oranı son 25 yıl içinde çok az değişiklik göstermiştir. Mortalite oranını daha da azaltmak için dikkat edilecek başlıca özellikler şunlardır (14):

- 1- Menenjitin daha erken tanınması.
- 2- Olası etyolojik etkenin daha hızlı belirlenmesi.
- 3- Uygun antimikrobiyal tedavinin hızla başlatılması (akut hastada 30 dakika içinde).
- 4- Antimikrobiyal tedaviyi gerektiren durumların aseptik menenjit sendromunda erken ayırılması.
- 5- Birlikte bulunan septisemi komplikasyonlarının (DİC, asidoz) erken tanı ve tedavisi.

Menenjitin hafif belirtilerinin bulunduğu infeksiyonun erken döneminde tanı konup tedaviye hemen başlanırsa iyileşme şansı en iyi olmaktadır. Bu bakımdan, menenjiti düşündüren klinik bulguların varlığında lomber ponksiyon mutlaka yapılmalıdır.

Menenjit tanısı konan hastada doktor hastanın menenjitin akut ya da subakut prezantasyon şekillerinden hangisini gösterdiğine hemen karar vermeli ve tedavi protokolünü ona göre düzenlemelidir (14).

Akut prezantasyonda semptom ve bulgular 24 saatten kısa süre önce ortaya çıkmıştır. Bunlarda etken büyük ölçüde piyojenik bakterilerdir ve ölüm oranı % 50 dolayındadır. Menenjitin akut prezantasyonu infeksiyöz menenjitli hastaların % 10'unda görülmektedir. Bu hastalarda papil ödemi ve/veya fokal nörolojik bulguların bulunup bulunmadığına bakılmalı ve varsa bilgisayarlı tomografi çekilerek beyin apsisi düşünülüyorsa ona yönelik tedavi planlanmalıdır. Papil ödemi yoksa, kan ve beyin omurilik sıvısı kültürü alınarak 30 dakika içinde ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Dikkatli anamnez, detaylı beyin omurilik sıvısı incelemelerinden sonra yaymada Gram boyası ile bakteri saptanmışsa tedavinin devamı veya değiştirilmesi planlanmalıdır. Gram boyası ile bakteri saptanamamışsa, fakat beyin omurilik sıvısında lökosit sayısı yüksekse tedaviye devam edilmelidir.

Subakut prezante olan santral sinir sistemi infeksiyonlarında ise semptomlar hastanın değerlendirilmesinden 1-7 gün önce ortaya çıkmıştır. Etiyolojik etkenler piyojenik bakteri, virüs, *Mycobacterium tuberculosis*, mantar ve parameningeal fokus olabilir. Bakteriyel

menenjitlerin % 75'i ve viral menenjitlerin hemen hepsi subakut prezantasyon gösterirler.

Tablo 1. Spesifik etyolojik ajanı düşündüren anamnez verileri.

<b>Yaş</b>	: Yeni doğan	- E.coli, B grubu streptokok
	Bebek 2 ay	- B grubu streptokok, Listeria, pnömokok, H.influenzae
	Çocuk 10 yaş	- H.influenzae, pnömokok, meningokok
	Genç erişkin	- Meningokok
	Erişkin	- Pnömokok, meningokok
	Yaşlı	- Pnömokok, Gram negatif çomak
<b>Hastanede edinilen</b>		- Gram negatif çomak, stafilokok
<b>Menenjitli kardeş</b>		- Meningokok, H.influenzae
<b>Tbc ile temas</b>		- M.tuberculosis
<b>Önce menenjit geçirme</b>		- Pnömokok
<b>Birlikte olan infeksiyon</b>		- Ü.S.Y.-H.influenzae, pnömokok, meningokok - Pnömoni-Pnömokok, meningokok - Sinüzit-Pnömokok,H.influenzae, anaeroblar - Otit - Pnömokok,H.influenzae, anaeroblar - Sellülit - Streptokok, stafilokok - Beyin apsesi - Anaeroblar
<b>Travma</b>		
	Kapalı kafatası kırığı	- Pnömokok, Gram negatif çomak
	Açık kafatası kırığı	- Stafilokok, Gram negatif çomak
	BOS otorrhea, rhinorrhea	- Pnömokok, stafilokok, H.influenzae, Gram negatif çomak
<b>Altta yatan durum</b>		
	Diabet	- Pnömokok, stafilokok, Gram negatif çomak
	Lösemi, Lenfoma	- Pnömokok, Gram negatif çomak, mantar, M.tuberculosis
	Steroid tedavi	- Mantar, M.tuberculosis

Hastanın tedavi protokolü şu şekilde olmalıdır. Anamnez ve fizik muayeneden sonra papil ödemi saptanmışsa, bilgisayarlı tomografi çekilmeli, saptanmamışsa beyin omurilik sıvısı ve kan kültürü alındıktan sonra hasta eğer semikoma veya koma durumunda ise akut prezantasyon şeklinde olduğu gibi antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Hasta komada değilse beyin omurilik sıvısında bakteri aranmalı, eğer hasta antibiyotik başlanmalıdır. Bakteri yoksa fakat lomber ponksiyon bulguları bakteriyel menenjit lehine ise yine antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Bakteri saptanmamışsa ve beyin omurilik sıvısında lökosit sayısı fazla değilse, hasta aseptik menenjit sendromu yönünden değerlendirilmelidir.

Başlangıç ampirik tedaviye karar verirken, potansiyel sebeplerin çeşitliğine rağmen doğru etyolojik tahmin yapılmaya çalışılmalıdır. Etyolojiden sorumlu olduğu düşünülen patojenin duyarlık paterni gözönüne alınarak, antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Hastanın anamnezi ve fizik muayene bulguları etyolojik patojenle ilgili önemli ipuçları verebilir. Olası etyolojik etkeni tahmine yardımcı anamnez ve fizik muayene ile ilgili bulgular tablo 1 ve tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Menenjitte etyolojik önem taşıyan fizik muayene bulguları.

**Baş, göz, kulak, boğaz**

Erken papil ödemi- Beyin apsesi ?  
Sinüzit, otit - Pnömonok, H.influenzae, anaeroblar  
BOS otorrhea, rinorrhea - Pnömonok, stafilokok, H.influenzae,  
Gram negatif çomak

**Kardiak- respiratuar**

Raller - Pnömonok, meningokok  
Üfürüm - Bakteriyel endokardit, pnömonok, stafilokok

**Deri**

Peteşi ve/veya döküntü - Meningokok, stafilokok  
Orta hat dermal sinus - Stafilokok, Gram negatif çomak

Menenjit yapan bakteriyel etkenlerin duyarlı olduğu antibiyotikler ise tablo 3'de gösterilmiştir.

Bu özellikler gözönüne alındığında yaşa göre başlangıçta uygulanacak ampirik tedavi yeni doğanda ampisilin+aminoglikozid veya 3. jenerasyon sefalosporin+ampisilin; 2 ay-10 yaş arası çocuklarda ampisilin+kloramfenikol veya 3. jenerasyon sefalosporin, 10 yaş üstü ve erişkinde penisilin şeklinde olmalıdır (2, 3, 8, 12).

İnfeksiyondan sorumlu bakteriyi idantifiye edip, antibiyotik duyarlılığını belirledikten sonra ise en uygun olan tek ya da kombine spesifik antibiyotik tedavisine geçilmelidir.

Spesifik etyolojik etkene karar vermek için BOS (beyin omurilik sıvısı) hücre sayısı, tipi ve glukoz değerleri yeterli bilgi vermez. Bu parametrelerden herbiri % 30-40 oranında tbc, mantar ve virus menenjit değerlerine geçiş gösterebilir. Bu bakımdan tedavi için sadece BOS değerlerini doktor nadiren gözönüne alır. BOS sedimentinin Gram boyası ile % 80-90 oranında organizma saptanabilmektedir. BOS ve kan kültür sonuçları beklenemeyeceğinden, lateks aglutinasyonu, CIE ve limulus lysate assay testleri spesifik organizma ile ilgili bilgiyi vermektedir.

Tablo 3. Bakteriyolojik menenjit tedavisinde etyolojiye göre antibiyotik seçimi.

Bakteriyel etyoloji	İlk seçenek	Alternatif
Meningokok Pnömonok, Streptokok	Penisilin G	3. jenerasyon sefalosporin veya kloramfenikol
H.influenzae	Ampisilin (+kloramfenikol)	Kloramfenikol veya sefalosporin
S.aureus	Nafsillin	Vankomisin
E.coli ve diğer Gram negatif enterik çomaklar	Ampisilin	3. jenerasyon sefalosporin
P.aeruginosa	Gentamisin, tobramisin, netilmisin	Amikasin+ seftazidim

Bakteriyi saptamak için yapılan BOS yayması ve kültürler negatif bile olsa aseptik menenjit sendromu düşünüldüğünde aseptik menenjitin antibiyotik tedavisini gerektiren gruptan olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır. Bu bakımdan CIE, lateks aglutinasyonu, limulus lysate assay pozitifse ve laktik asit düzeyinin yükseklığı bakteriyel etyolojiyi düşündürüyorsa, antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır.

Parsiyel tedavi edilmiş menenjitlerde de doktor antimikrobiyal tedaviye karar verdiğinde, aseptik menenjitin diğer potansiyel sebepleri de araştırılmalıdır.

Santral sinir sistemi infeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak antibiyotikler aşağıdaki özellikleri göstermelidir (8):

Öncelikle etyolojik etkene etkili olmalıdır. İkinci gerekli özellik bakterisid etkili olmasıdır. Beyin omurilik sıvısında yapılan opsonik aktivite ve fagositozla ilgili laboratuvar çalışmaları opsonik aktivitenin bozulduğunu ve fagositozun yetersiz olduğunu göstermiştir. Bu sebeple menenjit tedavisinde bakterisid ilaçlar, bakteriyostatik olanlardan çok daha etkili olmaktadır (12).

Üçüncü özellik antimikrobiyal ajanın BOS'a geçebilmesidir. Bakteriyel menenjitte antimikrobiyal tedavinin amacı beyin omurilik sıvısını mümkün olduğu kadar çabuk sterilize etmektir. Sterilizasyonun geciktiği durumlarda, nörolojik sekel oranı daha fazla olmaktadır (10, 11).

Antimikrobiyal ilaçların BOS'a geçişi fizyolojik ve anatomik bir seri bariyer ile yönetilmektedir. İlaçların iyonizasyon karakteristikleri, lipid solubilité ve protein bağlama dereceleri beyin omurilik sıvısı kan bariyerinden geçmelerini belirleyen faktörlerdir. Noniyonize kısım arttıkça BOS'a geçiş artmaktadır. Büyük moleküllerin noniyonize formlarının BOS'da dağılımları için lipíd solubl olmaları gerekmektedir. İlaçların lipíd'da dağılımları için lipíd solubl olmaları gerekmektedir. İlaçların lipíd'da dağılımları için lipíd solubl olmaları gerekmektedir. Protein bağlayan moleküller BOS'a daha az geçmektedir. Aşırı protein bağlayan ilaçların BOS'a geçişini arttırmak için yüksek plazma konsantrasyonları sağlanmalıdır (12).

Bazı ilaçlar bariyeri geçtikleri halde BOS'da beklenen konsantrasyona erişememektedir. Bu durum, BOS'da işlem gören klirens mekanizmalarının varlığı ile açıklanmaktadır. Araknoid villiden pasif filtrasyon, venöz sinüslere drenaj ve özel aktif transport süreçleri antibiyotiği BOS'dan uzaklaştırabilmektedir (12).

Protein bağlama ve lipíd solubilité antibiyotiğin BOS'a geçişini etkilemekle birlikte, menenkslerin inflame oluşu ilaçların BOS'a geçişinde en önemli faktördür. Hemen bütün antibiyotikler menenksler inflame ise BOS'a daha kolay geçer. Birçok antibiyotiğin BOS konsantrasyonları, menenjit yokken sıfır iken, menenjit varlığında tedavi edici yoğunluk sağlanabilmektedir. İnflamasyon kapiler endotel hücrelerdeki bağlantıları bozmakta ve solütlerin geçişine imkan sağlamaktadır.

İlaç BOS'da patojen için antibiyotiğin MBC'nun 10-30 katını sağlayacak konsantrasyonda olmalıdır. Beyin omurilik sıvısında bakteriyi öldürmek için gereken in vivo ilaç konsantrasyonu invitro testlerle tahmin edilenden anlamlı olarak fazla olabilmektedir. Bu

nedenle menenjit optimal tedavi etmek için ilacın beyin omurilik sıvısındaki en yüksek konsantrasyonu, minimal bakterisidal konsantrasyonun en az 10 katını geçmelidir (8, 12). Bu değerin 30 kata kadar fazla olması gerektiğini düşündüren çalışmalar bulunmaktadır (1).

Merkezi sinir sistemi infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotikler tablo 4'de gösterilmektedir.

On yıl önce bakteriyel menenjit tedavisinde tek seçenek bulunmaktaydı. Şimdi seçenekler çoğalmıştır ve çeşitli tedavi rejimlerinin sonuçları klinik çalışmalarla değerlendirilmektedir.

Antibiyotiklerin BOS'da sağladıkları bakterisidal konsantrasyonlar tablo 5'de gösterilmektedir.

Tablo 4. Merkezi sinir sistemi infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotikler.

Konvansiyonel	Alternatif
Penisilin G	Sefotaksim
Ampisilin	Seftriakson
Kanamisin	Seftazidim
Gentamisin	Sefuroksim
Tobramisin	Moksalaktam
Amikasin	Metisilin
Kloramfenikol	Nafsilin
	Oksasilin
	Tikarsilin

Tablo 5. Çeşitli antibiyotiklerin patojen bakterilere karşı beyin omurilik sıvısında sağladıkları bakterisidal konsantrasyonlar.

Antibiyotik	H.influenzae	Pnömonokok	Meningokok	E.coli	B grubu streptokok
Seftriakson	>1:100	1:200	>1:1000	1:30	1:100
Sefotaksim	1:50	1:50	1:100	1:20	1:50
Seftazidim	1:50	1:20	1:100	1:25	1:50
Sefuroksim	1:6	1:50	1:10	<1:1	1:10
Ampisilin	1:4	1:50	1:25	<1:1	1:10
Kloramfenikol	1:4	1:1	1:4	1:1	1:2
Gentamisin	R	R	R	<1:1	R

En sık menenjit yapan patojenlere karşı standart rejimde kullanılan antibiyotiklerle yeni antibiyotikler karşılaştırıldığında, yeni antibiyotiklerin etkilerinin daha fazla olduğu dikkati çekmektedir (18).

Sefalosporinlerin özellikle seftriaksonun, BOS MIC konsantrasyonu, etkeni eradike etmek için gereken yoğunluğun 1000 katından fazladır (17, 18). Gentamisinin BOS MIC konsantrasyonu nadiren 1 µg/ml'i geçmektedir (18).

Merkezi sinir sistemi infeksiyonlarında antibiyotiklerin BOS'da optimal bakterisidal aktiviteye ulaşabilmek için uygun dozda ve şekilde uygulanması gereklidir.

Antibiyotikler menenjitte genellikle intravenöz olarak 4-6 saatlik aralarla uygulanmaktadır. Uygun antibiyotik, hasta en az 3 gün afebril olana kadar intravenöz verilmelidir (2). Ancak konvansiyonel intravenöz tedavinin ikinci gününden sonra kloramfenikol oral olarak verilebilmekte ise de, uzun süreli sekelleri önlemek bakımından tedavi boyunca intravenöz verilmesi önerilmektedir (2). Oral kullanımda ilacın absorpsiyon ve dispozyonu hastadan hastaya önemli değişiklikler gösterebildiğinden, ilacın serum konsantrasyonunun belirlenmesi gereklidir. Yapılan bazı araştırmalarda menenjitte oral kloramfenikol alan hastaların çoğunda antibiyotiğin BOS konsantrasyonunun intravenöz tedavideki ile en azından karşılaştırılabilir hatta daha yüksek olduğu belirlenmiştir (16).

Seftriaksonun günde tek doz intravenöz uygulanmasının da bir grup hastada emin ve etkili olduğu gösterilmiştir. Seftriakson intramüsküler olarak da kullanılabilir (6). İntravenöz ve intramüsküler kullanımdan sonraki serum konsantrasyon eğrileri biyoequivalan bulunmuştur. Ancak intramüsküler kullanıldığında injeksiyon solüsyonu 250 mg/ml'den fazla olmamalıdır. Tedavi için kullanılması gereken doz bu şekilde oldukça fazla volüm oluşturmakta ve çocuklara tek injeksiyon olarak uygulanmamaktadır. Böyle durumlarda dozun ikiye bölünmesi gereklidir (16). Seftriaksonun günde tek dozda verilmesinin iki dozda verilmesinden daha etkili olduğu bildirilmektedir (13). Seftriakson gibi ampisilin ve hatta kloramfenikolün intramüsküler kullanılması ile menenjitin başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildiren yayınlar bulunmaktadır. Kas içi uygulamanın daha ucuz olması, sepsis, flebit ve aşırı hidrasyon riski taşımaması ve daha kolay uygulanması gibi avantajları bulunmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerdeki epidemiler sırasında tabii kolaylık sağlaması yönünden önerilmektedir (6).

Intraventriküler antibiyotik kullanımı ancak Gram negatif bakteri menenjitlerinde organizma başlangıçta antibiyotiklere dirençli ise ya da tedavi sırasında 3. jenerasyon sefalosporinlere direnç gelişirse ve ventrikülit varsa sistemik tedaviye ek olarak aminoglikozidin intratekal kullanılması şeklinde olabilmektedir.

İnfeksiyonun ekstraserebral BOS aralığına sınırlı olabileceği düşünülüyorsa (spinal cerrahi ile birlikte) intralomber aminoglikozid uygulanabilir. Doz her BOS volümü için 0.1 mg amikasinin her 24 saatte bir verilmesi şeklindedir (14).

İnfeksiyonun ekstraserebral beyin omurilik sıvısı aralığına sınırlandığını gösteren sebep yoksa, intraventriküler aminoglikozid lomber intratekal ilaçtan daha etkili olmaktadır (14).

Intraventriküler tedavi için Ommaya ya da Rickham rezervuarları kullanılmaktadır. Aminoglikozidin intraventriküler düzeyi 2-10 µg/ml arasında tutulmalıdır. İntraventriküler ve intratekal uygulama ile redikülit ve meningeal irritasyon oluşabilirse de ototoksisite görül-

memektedir (14).

Merkezi sinir sistemi infeksiyonlarında antibiyotik seçiminde dikkat edilecek hasta ile ilgili bazı özellikler de önemlidir.

Hastanın hastaneye getirildiği zamanki durumu antimikrobiyal ajanın seçimini etkileyen diğer bir faktördür (8, 16).

Hastada hipotansiyon ya da şok durumu varsa, mümkünse kloramfenikol ve aminoglikozidden kaçınılmalıdır; çünkü bunların renal ekstrasyonları azalacaktır. Hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaçların kan konsantrasyonları hemen tayin edilemeyecekse, beta-laktam antibiyotikler tercih edilmelidir (8, 16). Seftriakson gibi yüksek oranda protein bağlayan sefalosporinler sarılıklı bebeklerde dikkatle verilmeli ve hastanın bilirubin konsantrasyonları monitorize edilmelidir (2).

Antimikrobiyal ilaçların seçiminde farmakolojik bakımdan antagonistik ilaçların birlikte verilme durumu da gözönüne alınmalıdır. Fenobarbital, fenitoin ve rifampin farmakolojik bakımdan kloramfenikol ile etkileştiğinden, toksik veya subterapötik konsantrasyonları önlemek yönünden kloramfenikolün serum düzeyi belirlenmelidir (8, 16).

Hastanın özellikle 1500 g'ın altında olması durumunda aminoglikozid konsantrasyonları ototoksisite ve nefrotoksisiteyi önlemek bakımından belirlenmelidir. Eğer laboratuvar koşulları ilacın vücut sıvılarında konsantrasyonlarını saptamada yetersiz ise, bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

Hastaya daha önce aynı gruptan antimikrobiyal ajanlarla tedavi uygulanıp uygulanmaması durumu da antimikrobiyal tedavinin seçimini etkileyen bir faktördür.

Merkezi sinir sistemi infeksiyonlarında antimikrobiyal tedavinin izlenmesinde tedaviye cevap klinik duruma ve lomber ponksiyon bulgularına dayanmaktadır. Hasta tedaviye cevap veriyor görünüyorsa, yeniden lomber ponksiyon ile değerlendirmeye gerek yoktur. Tedaviden 24-72 saat sonra iyileşmenin klinik kanıtları yoksa, yeniden ponksiyon yapılarak organizmanın kültürle idantifiye edilip edilmediği denetlenmelidir. Eğer bakteri üretilebilmişse, tedavi rejimi yeniden değerlendirilmelidir (2, 3, 8, 15, 16).

Antimikrobiyal tedavi süresi klinik cevaba ve hastalığa sebep olan organizmaya bağlıdır. Örneğin yeni doğan Gram negatif bakteri menenjitlerinde 3, hatta 4-6 hafta tedavi gerekebilirken, komplike olmayan *H.influenzae* ve pnömokok menenjitlerinin 7-10 gün, meningokok menenjitlerinin 7 gün tedavi edilmesi yeterlidir (3, 8, 14, 15, 16).

Komplike olmayan bir gidiş gösteren hastada tedavi süresi sonunda lomber ponksiyona gerek yoktur. Bu işlem hastanede yatma süresini uzatır ve rölapsın gelişip gelişmeyeceği hakkında bilgi vermez (2, 3, 14).

Tedavinin sonunda yapılan lomber ponksiyonda BOS'da hücre  $50/\text{mm}^3$ 'ün altında olmalı, hücrelerin çoğu mononükleer olmalı, bakteri görülmemeli, üreme olmamalı, BOS/kan glikoz oranı % 30'un üstünde bulunmalıdır.

Ancak ateş ve nörolojik anomalilerin yeniden ortaya çıkması gibi klinik endikasyonlar için yapılan lomber ponksiyon sonuçlarının değerlendirilmesi önemli ipuçları sağlayabilir. Beyin apsesi, subdural ampiyem BOS kültürlerinin sterilizasyonunun gecikmesi, uzayan ateş, meningeal belirtilerin devamı ya da nozokomiyal bakteriyel infeksiyonlar gibi komplikasyonların geliştiği durumlarda tedavi süresi uzayabilmektedir. Böyle olgularda tedavinin kesilme zamanı hastanın durumuna göre belirlenmelidir (8).

Menenjit tedavisinde evde kullanılacak antibiyotiklerin kullanım alanına girmesi ile menenjitli hastanın konvansiyonel tedavi rejimi tamamlanmadan hastaneden çıkarılması konusu da gündeme gelmiştir (16). Böyle durumlarda kalan birkaç günlük tedavi evde oral kloramfenikol ya da intramüsküler seftriakson ile tamamlanmaktadır. Seftriaksonun intramüsküler verilmesi ile ilgili tecrübeler az olduğundan, intravenöz verilmiş tercih edilmelidir (6). Hastaların daha kısa süre hospitalizasyonunun nozokomiyal infeksiyon riskini ve tedavinin maliyetini azaltma gibi yararları olmakla birlikte, hastanın bilinci tam açılmadıkça, durum stabil olmadıkça ve hastalığın 7. gününden önce eve çıkarılmamalıdır. Amerikan infeksiyon hastalıkları komitesi, menenjitli çocukların ve bebeklerin eve erken çıkarılmasını önermektedirler (8, 16).

Son yıllarda beyin omurilik sıvısında infekte eden organizmalara karşı superior bakterisidal etkili daha yeni antibiyotiklerin kullanılmasına rağmen, konvansiyonel tedavi ile elde edilenlerle karşılaştırılabilen sonuçlar elde edilmiş, morbidite ve ölüm oranlarında belirgin azalma kaydedilmemiştir. Bu nedenle, akut bakteriyel menenjitlerde antimikrobiyal tedavinin yanında kortikosteroidlerin antiinflamatuvar olarak kullanılması üzerinde önemle durulmaya başlanmıştır.

Antimikrobiyal tedavi infekte eden organizmayı eradike etmekte başarılı ise de, sonuçtaki inflamatuvar cevabın ve/veya rezidüel bakteriyel ürünlerin direkt etkilerinin nörolojik sekele sebep olabileceği hipotezi ileri sürülmektedir (4).

Bakteriyel menenjitte beyinde şiddetli patofizyolojik değişiklikler olmakta ve bu durum hastalığı kötü gidişten sorumlu tutulmaktadır. Bu değişiklikler kan beyin bariyeri permeabilitesinin artması, sitotoksik ve vazogenik serebral ödem ve intrakranial hipertansiyondur (5, 7, 9, 14).

Bu değişiklikler serebral kan akımını azaltıp, serebral iskemiye yol açabilmektedir. Deneysel olarak infekte edilen hayvanlarda bu değişikliklerin beyin omurilik sıvısında başlıca prostoglandin E<sub>2</sub> olmak üzere arasıdonik asit metabolitlerinin belirgin artması ile birlikte olduğu dikkati çekmiştir.

Deksametazon, bakteri hücre duvarı komponentlerinin makrofaj ve mononükleer hücrelerden açığa çıkardığı interlökin I ve kaşektin (TNF) gibi sitokinlerin yapımını modüle etmekle (bloke) aşidonik asid



oluşumunu inhibe ederek meningeal inflamasyon cevabını azaltmaktadır (5, 7, 9). Böyle bir tedavinin antiinflamatuvar etki yanında vasogenik beyin ödemi azalttığı ileri sürülmektedir. Bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Fakat kortikosteroidlerin, hastalığın gidişindeki etkisi tamamiyle aydınlatılmamıştır.

Yapılan bir çalışmada, deksametazonun sefuroksim ve seftriaksonun beyin omurilik sıvısına geçişini kötü yönde etkilemediği gösterilmiştir (9). Ancak bu tedavinin antibiyotiklerin beyin omurilik sıvısına penetrasyonunu azalttığını bildiren yayınlar da bulunmaktadır (4).

Bununla birlikte, deksametazonun hastalığın ilk 4 gününde 0.15 mg/kg, intravenöz, 6 saate bir (total günlük doz 0.6 mg/kg) olmak üzere antibiyotik tedavisi ile birlikte uygulanması birçok klinikçi tarafından önerilmektedir (5, 7, 9, 14).

#### KAYNAKLAR

- 1- Arditi M, Herold BC, Yogev R: Cefuroxime treatment failure and Haemophilus influenzae meningitis, *Pediatrics* 84: 132 (1989).
- 2- Behrman RE, Vaughan VC: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 13. baskı, s.569, WB Saunders Co, Philadelphia (1987).
- 3- Bolan G, Barza M: Acute bacterial meningitis in children and adults, *Med Clin N Am* 69: 231 (1985).
- 4- Gary N, Powers N, Todd JK: Clinical identification and comparative prognosis of high-risk patients with Haemophilus influenzae meningitis, *AJDC* 143: 307 (1989).
- 5- George H, McCracken GH, Lebel MH: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in infants and children, *AJDC* 143: 287 (1989).
- 6- Girgis N I, Abu El Ella A H, Farid Z, Haberberger RL, Galal F S, Woody J N: Intramuscular ceftriaxone versus ampicillin-chloramphenicol in childhood bacterial meningitis, *Scand J Infect Dis* 20: 613 (1988).
- 7- Kaplan L S: Dexamethasone for children with bacterial meningitis, *AJDC* 143: 290 (1989).
- 8- Klein J O, Feigin R D, McCracken G H: Report of the task on diagnosis of meningitis, *Pediatrics* 78 (Suppl): 959 (1986).
- 9- Lebel M H, Freij B J, Syrogiannopoulos G A, Chrane D F, Hoyt M J, Stewart S M, Kenard B D, Olsen K D, McCracken G H Jr: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis, *N Engl J Med* 319: 964 (1988).
- 10- Lebel M H, Hoyt M J, McCracken G H: Comparative efficacy of ceftriaxone and cefuroxime for treatment of bacterial meningitis, *J Pediatr* 114: 1049 (1989).
- 11- Lebel M H, McCracken G H: Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children, *Pediatrics* 83: 161 (1989).
- 12- LeFrock J, Smith B, Molavi A: Gram-negative bacillary meningitis, *Med Clin N Am* 69: 243 (1985).

- 13- McCarthy C A, Powell K R, Single V S: Divided-dose ceftriaxone therapy for meningitis, *JAMA* 260: 925 (1988).
- 14- McGee Z, Baringer R: Acute meningitis "G Mandell, R G Douglas, J E Benett (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3. baskı" kitabında s.741, Churchill Livingstone, Edinburg-NewYork (1990).
- 15- Overturf G D: Bacterial meningitis "P D Hoeprich, M C Jordan (eds): *Infectious Diseases*, 4. baskı" kitabında s.1114, Lippincott Co, Philadelphia (1989).
- 16- Plotkin S A and Members of Committee on Infectious Diseases: Treatment of bacterial meningitis, *Pediatrics* 81: 904 (1988).
- 17- Steele R W: Cephalosporins for bacterial meningitis: Which one is best? *J Pediatr* 114: 991 (1989).
- 18- Steele R W, Kearns GL: Antimicrobial therapy for pediatric patients, *Pediatr Clin N Am* 36: 1321 (1989).