

MENİNGOKOKSİK MENENJİTLERDE ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Nermin GÜLER

Antibiotic treatment of meningococcal meningitis.

Neisseria menenjitleri klinikte ağır septisemi, septik şok ve dissemine intravasküler koagülasyon ile seyredebilir ve bilhassa çocuklarda yüksek oranda mortaliteye neden olur.

Meningokok infeksiyonlarının hem tedavi hem de profilaksisinde sülfamidler 1963 yılına kadar çok başarılı olarak kullanılmış, fakat bu tarihte Miller ve arkadaşları (11) in vivo ve in vitro olarak, sülfamide dirençli meningokok izole etmişlerdir.

1964'de yapılan çalışmalarda, taşıyıcılardan ve hastalardan elde edilen meningokok suşları incelenmiş, sülfamidler dışındaki antibiyotiklere duyarlılıkta 10 yıl önceye nazaran farklılık olmadığı görülmüştür. Penisilin, ampicilin, tetrasiklin ve kloramfenikole bütün meningokoklar duyarlı bulunmuşlardır (3). Sülfamide dirençli suşlar bundan sonra tüm dünyada hızla yayılmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1970-1980 yılları arasında incelenen suşların sülfamide direnç oranları tablo 1'de gösterilmektedir (6). 1980 yılından sonra bu direnç % 12'lere kadar inmiştir. Bu eğilim devam ederse, sülfamidler tekrar kemoprofilaksi için uygun ilaç haline gelebilir. Bugün mikroorganizmanın duyarlılık testlerini bilmeden sülfamid kullanmak doğru değildir. Ancak duyarlı olduğu biliniyor ise sülfamid tedavisi çok başarılı olur.

Sülfamidler kullanımı kolay ve ucuz ilaçlardır. Bu durum gelişmemiş ülkelerdeki epidemiler sırasında önem kazanmaktadır. Bir günde hastaneye yatırılan kişi sayısının çok yüksek olduğu bölgelerde uygulama kolaylığı önemlidir. Sülfamidler bugün az kullanıldıklarından, bulunmaları da güçleşmiştir. Duyarlı suşların artışında bunun da rolü vardır.

Günlük dozun yarısı hemen tanı anında İV verilir ve geri kalan ilaç şuur iyi ise oral verilebilir, değil ise İV veya İM devam edilir. Bundan sonra hastanın durumu tatmin edici ise günlük doz düşürülebilir. Uzun etkili sülfamidler geçmişte sülfamide dirençli meningokokların görünmesinden önceki dönemlerde Afrika'daki menenjit kuşağında kullanılmıştır (1, 16).

Sulfadiazin veya sulfadimidin başlangıçta,

erişkinler için	100 mg/kg/gün,	en çok: 6 g
çocuklar için	50 mg/kg/gün,	en çok: 3 g verilir (1).

Penisilin 40 yılı aşkın bir süredir meningokok infeksiyonlarının tedavisinde başarılı olarak kullanılmaktadır. Bugün halen penisilin,

meningokok infeksiyonlarında seçilecek ilaçtır. Ampisilin de kullanılabilir. 1982'de tek başına ampisilin, tek başına moksalaktam ve ampisilin+moksalaktam ile hayvan deneylerinde etkinlik incelenmiş ve her 3 uygulama ile eşit derecede iyi sonuçlar alınmıştır.

Tablo 1. Hastalardan izole edilen *N.meningitidis* suşlarının serogrup prevalansı ve sulfadiazine dirençleri (1970-1980).

Serogrup	İzole suş sayısı (totalin %' si)	Sulfadiazine dirençli suşların %'si
A	92 (2)	16
B	1967 (49)	7
C	1158 (29)	67
Yw 135	431 (11)	2
w135	293 (7)	4
Diğer	66 (2)	5
Total	4007	23

Tedavi mutlaka IV verilmelidir, yoksa serebrospinal sıvıda yeterli konsantrasyona ulaşması mümkün değildir. Tedavide önerilen penisilin ve ampisilin dozları tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Meningokok menenjitlerinin tedavisinde önerilen penisilin ve ampisilin dozları.

- 1- Penisilin kristalize
 - a) 2 yaş altı çocuklar
100-200,000 ü/kg/24st
 - b) Çocuklar ve erişkinler
100-400,000 ü/kg/24st
- 2- Ampisilin
 - a) 50 mg/kg başlangıç dozu
 - b) Günlük doz: 200-300 mg/kg/24st

İlk defa 1983' de Kanada'lı araştırmacılar Ottawa'da penisilinaz yapan bir meningokok izole ettiler. Bu izolasyon, içinde aynı zamanda penisilinaz yapan bir *N.gonorrhoeae* bulunduran bir karışık kültürden yapılmıştı. Dünyanın değişik merkezlerinden yeni izole edilen penisilinaz yapan suşlar bildirilmeye devam etmektedir (14).

Kloramfenikol ile yapılan klinik çalışmalarda meningokok infeksiyonlarında kloramfenikolün çok etkili olduğu gösterilmiştir. Önerilen doz 100 mg/kg/gün'dür. Gerçek penisilin allerjisi olan hastalara tavsiye edilmektedir. Afrika'daki hastalarda yapılan çalışmalarda yağlı suspansiyon halinde kloramfenikol içeren tek doz injeksiyon ile menenjit tedavisi yapılmış ve şifa sağlanmıştır. Bu hiçbir zaman ideal bir tedavi yöntemi olarak önerilmemektedir (1).

İkinci kuşak bir sefalosporin olan sefuroksim ile penisilin+ kloramfenikol tedavisi klinik olarak ilk defa bir İsveçli çalışma grubu tarafından karşılaştırılmış, birbirine yakın sonuçlar alınmış ve tedavi alternatifi olabileceği ileri sürülmüştür. Daha sonra benzer çalışmalar tekrarlanmış, bunu destekler sonuçlar bulunmasına rağmen serebrospinal sıvıdan bakteri eradikasyonunun biraz daha geç ve sağırılık oranının daha fazla olduğu görülmüştür (7, 9, 10, 13).

Üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftriakson ve sefotaksim ile yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar ile çok başarılı sonuçlar alınmaktadır (2, 9, 13, 14, 15, 17, 18). Bu ilaçların serum ve serebrospinal sıvıda yeterli konsantrasyona kolay ulaşması, terapötik dozlara yakın seviyelerde toksisite olmayışı üstünlükleridir.

Hastalık saatler içerisinde hızla ilerleyerek ölüme götürebilir. Bu nedenle antibiyotik tedavisine hiç zaman kaybetmeden derhal başlanmalıdır. Mikroorganizmanın üremesi bir hafta kadar uzayabilmesine ve bazı olgularda kültür sonucu negatif olmasına rağmen tedaviye başlamadan önce mutlaka kan kültürü alınmalıdır. Antibiyotiklere kan veya serebrospinal sıvı kültürü alınmadan başlanmak zorunda kalınırsa, tanı gene de lateks aglutinasyon testi veya counter-current-immunoelektroforez ile konabilir. Fulminan hastalıkta antibiyotikler hiçbir tetkikin sonucunu beklemeden başlanabilir (12). Tedavi genellikle 7-10 gün sürdürülür (17).

KEMOPROFİLAKSİ

Meningokok olgusu ile karşılaşan ev halkında sekonder olgu ihtimali oldukça yüksek, normal popülasyona göre 1000 kat fazladır. Okul arkadaşlarında ve hastanede çalışanlarda temastan sonra hastalık insidansı yüksek değildir ve profilaksi önerilmez. Kemoprofilaksi yapılması gereken kişiler 4 grupta toplanabilir. Bunlar tablo 3 'de gösterilmektedir.

Tablo 3. Meningokoksemili kişi ile temastan sonra kemoprofilaksi yapılması önerilen kişiler.

-
- 1) Hastanın ev halkı
 - 2) Kreş ve gündüz bakımevlerindeki küçük çocuklar
 - 3) Hasta sekresyonları ile yakın temas eden hastane personeli (Örneğin; ağızdan ağıza solunum yaptıran kişiler)
 - 4) İndeks olgu
-

Meningokok tedavisi görmüş olgularda tedaviden 1 hafta sonra yapılan boğaz kültürlerinde % 29 oranında *N.meningitidis* üretilmiştir. Penisilin tedavisi sırasında boğazda üreme yok iken kesildikten kısa süre sonra üreyebilir. Hastaneden çıkartılmadan önce indeks olgu tedavisi, temas eden kişiler açısından ve indeks olgudaki rekürren hastalığı önleme açısından yararlı olacaktır.

Penisilin tedavide çok başarılı olmasına rağmen nazofaringeal taşıyıcılığı ortadan kaldırmada ya da profilaktik olarak verildiğinde hastalığı önlemede etkili değildir.

Meningokokların sulfadiazin duyarlılıklarının değişken olması nedeni ile bu ilaca güvenmek doğru değildir.

Rifampisin ile profilaksi başarılı bulunmuştur ve halen önerilmektedir. Profilaksi için önerilen rifampisin dozları tablo 4'te özetlenmektedir.

Ne yazık ki kemoprofilaksi amacı ile rifampisin kullanıma girdikten sonra dirençli suşlar izole edilmeye başlanmıştır. Bunun üzerine başka antibiyotikler ile çalışmalar devam etmektedir. Bilhassa tek doz üzerinde durulmaktadır. 4 doz halinde ilaç almayı gerektiren protokollerde % 25'e varan başarısızlık bildirilmiştir. Bunun en büyük nedeni ilaç kullanımındaki ihmaldir. Tek doz halinde seftriakson 125 mg İM ve tek doz halinde 500 mg oral siprofloksasin ile % 100 başarılı sonuçlar gösterilmektedir (5, 8).

Tablo 4. Meningokok kemoprofilaksisinde önerilen rifampisin dozları.

Erişkinler	: 600 mg,	12 saatte bir,	4 doz (2 gün)
Çocuklar (1-12 yaş)	: 10 mg/kg,	12 saatte bir,	4 doz (2 gün)
Bebekler (3 ay-1 yaş)	: 5 mg/kg,	12 saatte bir,	4 doz (2 gün)

KAYNAKLAR

- 1- Christie A B : *Infectious Diseases. Epidemiology and Clinical Practice*, 4. baskı, Vol. 2, s.857, Churchill Livingstone, Edinburg-London-Melbourne-New York (1987).
- 2- Del Rio M D, Chrane D, Shelton S, McCracken G H, Nelson J D: Ceftriaxone versus ampicillin and chloramphenicol for treatment of bacterial meningitis in children, *Lancet 1*: 1241 (1983).
- 3- Eickhoff TC, Finland M: Changing susceptibility of meningococci to antimicrobial agents, *N Engl J Med 272*: 395 (1965).
- 4- Elliott T S J, Pedler S J: Meningococcal infections and eradication of the carrier state, *Lancet 2*: 807 (1986).
- 5- Gaunt P N: Ciprofloxacin vs ceftriaxone for eradication of meningococcal carriage, *Lancet 2*: 218 (1988).
- 6- Glode M P, Smith A L : Meningococcal disease "R D Feigin, JD Cherry (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Disease*, 2. baskı" kitabında s.1211, WB Saunders Co, Philadelphia (1987).
- 7- Johansson O, Cronberg S, Hoffsted B: Cefuroxime versus ampicillin and chloramphenicol for the treatment of bacterial meningitis, *Lancet 1*: 295 (1982).
- 8- Judson FN, Ehret JM: Single dose ceftriaxone to eradicate pharyngeal *Neisseria meningitidis*, *Lancet 2*: 1462 (1984).
- 9- Lebel MH, Hoyt MJ, Mc Craken G H: Comparative efficacy of ceftriaxone and cefuroxime for treatment of bacterial meningitis, *J Pediatr 114*: 1049 (1989).
- 10- Marks W A, Stutman H R, Marks M I, Abramson J S, Ayoub E M, Chartrand S A, Cox F E, Geffen W A, Christopher J H, Harrison D, Paryani S, Tolpin M D: Cefuroxime versus ampicillin plus chloramphenicol in childhood bacterial meningitis: A multicenter randomized controlled trial, *J Pediatr 109*: 123 (1986).

- 11- Millar J W, Seiss E E, Feldman H A, Silverman C, Frank P: In vivo and in vitro resistance to sulfadiazine in strains of *Neisseria meningitidis*, *JAMA* 186: 139 (1963).
- 12- Ramon G V: Meningococcal septicaemia and meningitis: A rising tide, *Med J* 296: 1141 (1988).
- 13- Schaad U B, Suter S, Gianella-Barradori A, Pfenninger J, Auckenthaler R, Bernath O, Chesaux J J, Wedgwood J: A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children, *N Engl J Med* 322: 141 (1990).
- 14- Trallero E P, Arenzana J M G, Ayestaran I, Baroja I M: Comperative activity in vitro of IG antimicrobial agents against penicillin susceptible meningococci and meningococci with diminished susceptibility to penicillin, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1622 (1989).
- 15- Tuncer A M, Gür I, Ertem U, Ece A, Türkmen S, Deniz B, Gürman I, Tuncer S: Once daily ceftriaxone for meningococemia and meningococcal meningitis, *Pediatr Infect Dis J* 7: 711 (1988).
- 16- Wool M, Anderson M: Acute prulent meningitis " M Wood, M Anderson (eds): *Neurological Infections*" kitabında Ch. 2, s.49, WB Saunders Co, London-Philadelphia-Toronto (1988).
- 17- Word B M, Klein J O: Current therapy of bacterial sepsis and meningitis in infants and children: a poll of directors of programs in pediatric infectious diseases, *Pediatr Infect Dis J* 7: 267 (1988).
- 18- Word B M, Klein J O: Therapy of bacterial sepsis and meningitis in infants and children: 1989 poll of directors of programs in pediatric infectious diseases, *Pediatr Infect Dis J* 8: 635 (1989).