

ÇOCUKLUK ÇAĞI PÜRÜLAN MENENJİTLERİNDE KLASİK TEDAVİ İLE SEFOTAKSİM VE SEFTRİAKSONUN KARŞILAŞTIRILMASI

Nihat SAPAN, İbrahim İLDİRİM, Ergün ÇİL

ÖZET

Bu çalışmada pürülən menenjitli olgular üç gruba ayrılmış ve Grup I'deki olgulara ampicilin ve kloramfenikol, Grup II'deki olgulara sefotaksim ve Grup III'deki olgulara da seftriakson verilerek, gruplar tedaviye yanıt ve toksisite yönünden karşılaştırılmıştır. Tedavi süresi Grup I'de 10.6 ± 3 , Grup II'de 12.5 ± 3.7 ve Grup III'de 10.8 ± 3.2 gün olarak tesbit edilmiş, istatistiksel analizde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ateşin devam süresi Grup I'de 3.5 ± 2.2 , Grup II'de 4.9 ± 3.2 ve Grup III'de 5.6 ± 2.9 gün olarak bulunmuş, istatistiksel analizde Grup I ile Grup III arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Toksik etkiler incelendiğinde böbrek fonksiyonları her üç grupta da tedavi öncesi ve sonrası normal olarak bulunmuştur. Ancak karaciğer fonksiyonlarına etki incelendiğinde Grup I'de tedavi öncesi ve sonrası SGOT, SGPT ve alkali fosfataz değerleri benzer iken, Grup II ve Grup III'de tedavi sonrasında bu enzimlerde yükselme tesbit edilmiştir. Ayrıca ampicilin ve kloramfenikol tedavisinin diğerlerine göre daha ekonomik olduğu görülmüştür. Sonuç olarak çocukluk çağında pürülən menenjitlerinde başlangıç tedavisi olarak hala klasik tedavi olarak kabul edilen ampicilin ve kloramfenikolin seçilmesi önerilmiştir.

SUMMARY

Comparison of the classical treatment with cefotaxime and ceftriaxone in purulent meningitis in childhood.

In this study, children with purulent meningitis were divided into three groups. In Group I: ampicillin and chloramphenicol, in Group II: cefotaxime and in Group III: ceftriaxone were given for treatment of meningitis, and the groups were compared with each other for the toxicity and response to the treatment. The duration of the treatment was 10.6 ± 3 days in Group I, 12.5 ± 3.7 days in Group II and 10.8 ± 3.2 days in Group III with no statistically significant difference between the groups. The duration of fever was 3.5 ± 2.2 days in Group I, 4.9 ± 3.2 days in Group II and 5.6 ± 2.9 days in Group III and statistically significant difference was observed between Group I and Group III ($p < 0.05$). Renal function tests were normal in all three groups before and after treatment. When the liver

function tests were examined, an increase was found in SGOT, SGPT and alkaline phosphatase values after treatment in Group II and Group III. On the other hand ampicillin and chloramphenicol combination was found to be more economic than the others. In conclusion we suggest that ampicillin and chloramphenicol combination which is thought as classical treatment should be chosen in the beginning of the treatment of the purulent meningitis in children.

GİRİŞ

Çocukluk çağında pürül menenjitlerinde erken başlatılan etkili tedavinin prognoza önemli etkisi olmaktadır. Bu olgularda uzun yıllardır uygulanmakta olan klasik tedaviye karşı son yıllarda bazı alternatif protokoller ileri sürülmektedir. Klasik tedavi olarak kabul edilen ampisilin+kloramfenikole karşılık yeni sefaloспорinlerin kullanıldığı çalışmalar vardır ve bu çalışmalarda genellikle iyi sonuçlar alındığı bildirilmekte ve pürül menenjit tedavisinde kullanılabilceğinin ileri sürülmektedir (4, 5, 7, 8, 9, 11). Bu prospектив çalışmada kliniğimize pürül menenjit tanısı ile yatırılarak tedavi gören olgular 3 gruba ayrılmış, bunlara klasik tedavi ya da sefotaksim veya seftriakson verilmiş ve olgular tedaviye yanıt ve toksisite yönünden karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Enfeksiyon Ünitesine Temmuz 1988 ve Aralık 1989 tarihleri arasında, klinik ve laboratuvar bulgularla pürül menenjit tanısı alarak yatırılan olgular randomize olarak 3 tedavi grubuna ayrılmışlardır. Grup I'deki 29 olguya ampisilin (300 mg/kg/gün i.v., 4 dozda) ve kloramfenikol (100 mg/kg/gün i.v., 4 dozda), Grup II'de yer alan 14 olguya sefotaksim (200 mg/kg/gün i.v., 4 dozda) ve Grup III'deki 14 olguya da seftriakson (100 mg/kg/gün i.v., 2 dozda) uygulanmıştır.

Olguların hepsinde BOS mikroskopik tetkiki, biokimyasal analizi, Gram boyaması, BOS, kan, boğaz kültürleri ile rutin hemogram ve idrar tetkikleri, ayrıca tedavinin başında ve sonunda karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılmıştır.

Bütün olgularda tedavinin 48. saatinde ve 10. gününde ve ayrıca tedavisi uzayan veya endikasyon konulan olgularda daha sonraki dönemde lomber ponksiyon tekrarlanmıştır. Hastanın klinik olarak düzelmeye, ateşinin 3 gün düşük kalması ve beyin omurilik sıvısında lökosit sayısının mm^3 'te 5'in altında olması ile birlikte biyokimyasal analizin normal olması, iyileşme kriterleri olarak kabul edilmiştir (1, 3).

Tedavinin başlangıcında klinik ve laboratuvar bulgulara göre meningokoksik menenjit düşünülen olgulara kristalize penisilin ve kloramfenikol tedavisi başlanmış ve bu olgular çalışmaya alınmıştır.

BULGULAR

Çalışma süresi içinde 64 olgu pürüler menenjit tanısı ile tedaviye alınmış, klinik ve laboratuvar bulgulara göre yeterli yanıt alınamadığı saptanan Grup I'de 3, Grup II'de 2 ve Grup III'de 2 olgunun tedavisi değiştirilmiş ve bu olgular değerlendirilmeye alınmamıştır.

Grplarda yer alan olguların cinsiyetleri ve yaş ortalamaları ile yaş dağılımları tablo 1'de görülmektedir. Tabloda da görüldüğü gibi grupların cinsiyetleri, ortalama yaş ve yaş dağılımları birbirine benzer bulunmuştur.

Tablo 1. Grplarda yer alan olguların cinsiyetleri, yaş ortalamaları ve yaş dağılımı.

Gruplar	Cinsiyet Kız	Erkek	Ortalama yaş (yıl) $\bar{x} \pm SD$	Yaş dağılımı
Grup I (n=29)	10	19	5.2±3.0	5 Ay-12 Yaş
Grup II (n=14)	6	8	3.9±3.1	2.5 Ay-10 Yaş
Grup III (n=14)	5	9	4.3±3.2	3 Ay-9 Yaş

Grup I'de fazla olgu bulunmasının nedeni her gruptaki hasta sayısı 14'e ulaştığında ve çalışmanın ilk verileri incelendiğinde gruplar arasında klinik yanıt oranlarında önemli farklılık olmamasına rağmen yan etki ve maliyet bakımından Grup II ve III'ün dezavantajlı bulunması ve bu gruplara hasta alnmasının durdurulmuş olmasıdır.

Tablo 2. Grupların tedavi öncesi ve 48. saatteki BOS değerleri ortalamaları.

Gruplar	T.O. değerler			48. saatteki değerler		
	Hücre (Lök) $(\times 10^3/mm^3)$	Protein (mg/dl)	Glukoz (mg/dl)	Hücre (Lök) $(\times 10^3/mm^3)$	Protein (mg/dl)	Glukoz (mg/dl)
Grup I (n= 29)	2.9 $\bar{x} \pm SD$ ±3.1	76 ± 69	47 ± 23	0.3 ± 0.5	24 ± 21	56 ± 18
Grup II (n= 14)	3.1 $\bar{x} \pm SD$ ±4.0	64 ± 57	40 ± 23	0.3 ± 0.4	22 ± 14	58 ± 12
Grup III (n= 14)	2.3 $\bar{x} \pm SD$ ±2.0	59 ± 49	45 ± 18	0.2 ± 0.2	20 ± 19	62 ± 18

T.O.: Tedavi öncesi.

Grplarda yer alan olguların tedavi öncesi ve 48 saatteki BOS bulguları tablo 2'de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi olguların başlangıç BOS hücresel ve biokimyasal değerleri gruplar arasında benzer bulunmuştur. Aynı şekilde 48. saatte yapılan L.P. sonunda elde edilen

BOS hücre sayısı ve biokimyasal değerlerinde de gruplar arasında farklılık bulunamamıştır (Tablo 2).

Grplarda yer alan olguların bakteriyolojik inceleme sonuçları tablo 3'te gösterilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi 57 olguda yapılan Gram boyama tetkikinde 20 olguda bakteri görülmüştür (% 35). Ayrıca 12 olguda BOS'da bakteri üremiştir, BOS kültüründe üreme oranı % 21 olarak bulunmuştur.

Tablo 3. Grplarda yer alan olguların Gram boyama ve kültür sonuçları.

Gruplar	BOS Gram boyama	BOS kültürü	Kan kültürü	
Grup I (n=29)	Gram pozitif diplokok Gram negatif diplokok	7 4	S.pneumoniae N.meningitidis Staf. (koagulaz -) Staf. (koagulaz+)	3 2 1
Grup II (n=14)	Gram pozitif diplokok Gram negatif diplokok	3 2	S.pneumoniae N.meningitidis	2 2
Grup III (n=14)	Gram pozitif diplokok Gram negatif diplokok	2 2	S.pneumoniae N.meningitidis	1 1
Toplam		20		12
				5

Üreme olan 17 kültür için yapılan antibiyogramlar incelendiğinde, sadece kan kültürlerinde üreyen *Serratia* çalışılan tüm antibiyotiklere dirençli olarak bulunmuştur. Diğer 16 kültürde üreyen mikroorganizmaların hepsi ampicilin, sefotaksim ve seftriaksona duyarlı, kloramfenikole ise 16 mikroorganizmanın 12'si duyarlı, 4'ü dirençli bulunmuştur.

Tablo 4. Tedavi gruplarında yer alan olgularda ateşin devam süresi ve toplam tedavi süresi ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Gruplar	Ateşin devam süresi (gün) $\bar{x} \pm SD$	Toplam tedavi süresi(gün) $\bar{x} \pm SD$
Grup I (n=29)	$3.5 \pm 2.2^*$	10.6 ± 3.0
Grup II (n=14)	4.9 ± 3.2	12.5 ± 3.7
Grup III (n=14)	$5.6 \pm 2.9^*$	10.8 ± 3.2

* p<0.05 (Grup I- Grup III)

Grplarda yer alan olgularda ateşin ortalama devam süresi ile toplam tedavi süresi ortalamaları tablo 4'te gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi Grup I'de ateşin devam süresi ortalama 3.5 ± 2.2 gün iken,

Grup II'de 4.9 ± 3.2 gün ve Grup III'de 5.6 ± 2.9 gün olmuştur. Ateşin devam süresi Grup II ve Grup III'de daha uzun bulunmuştur. Yapılan analizde Grup I ve Grup II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, fakat Grup I ile Grup III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4). Toplam tedavi süresi incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır.

Gruplar, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yönünden incelendiğinde böbrek fonksiyon testlerinin tedavi öncesi ve sonraki ortalama değerlerinin her üç grupta da benzer bulunmasına karşılık, karaciğer fonksiyon testleri Grup II ve Grup III'de tedavi öncesine göre, tedavi sonrasında değerlendirmede bir miktar yükselmiş olarak bulunmuştur. Ancak yapılan istatistiksel incelemede anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Gruplar	Karaciğer fonksiyon testleri			Böbrek fonksiyon testleri		
	SGOT $x \pm SD$	SGPT $x \pm SD$	Alk. fosfataz $x \pm SD$	Üre $x \pm SD$	Ürik asit $x \pm SD$	Kreatinin $x \pm SD$
Grup I (n=29)	T.O. 55 ± 34	40 ± 26	300 ± 95	28 ± 13	4.3 ± 2.9	0.5 ± 0.3
	T.S. 43 ± 27	38 ± 32	313 ± 109	23 ± 12	3.1 ± 0.7	0.5 ± 0.1
Grup II (n=14)	T.O. 48 ± 23	35 ± 20	353 ± 121	24 ± 8	3.5 ± 1.0	0.7 ± 0.3
	T.S. 78 ± 84	62 ± 46	381 ± 124	16 ± 7	3.5 ± 0.9	0.6 ± 0.2
Grup III (n=14)	T.O. 39 ± 14	29 ± 14	311 ± 102	24 ± 9	3.0 ± 0.9	0.6 ± 0.2
	T.S. 79 ± 105	80 ± 123	399 ± 160	18 ± 10	2.7 ± 0.9	0.6 ± 0.2

T.O.: Tedavi Öncesi T.S: Tedavi Sonrası

TARTIŞMA

Pürülən menenjit gibi çocukluk çağının ağır seyreden infeksiyon hastalığında etkin tedavinin erken başlatılması mortalite ve sekel olasılığını azaltmaktadır. Bu nedenle çocukluk çağında en sık pürülən menenjit nedeni olabilen etkenler gözönünde tutularak bunlara yönelik tedavi genellikle etken konusunda pek fazla fikir sahibi olunamadan başlatılmaktadır. Yapılan bakteriyolojik incelemeler de her zaman etken olan bakteri konusunda kesin bir fikir vermemektedir. Bu nedenle başlangıç antibiyotik tedavisinin seçimi oldukça önemlidir.

Bakterilerin kullanılan antibiyotiklere belirli bir süre içinde direnç kazandıkları da bir gerçekdir. Bu nedenle yeni antibiyotiklerin kullanıma girmesi tedavide başarı şansını artıracaktır. Ancak bu antibiyotiklerin kullanıma girmesi için yapılan çalışmalarda etkinliğinin kanıtlanmış olması, bunun yanında yan etki sorununun olmaması ve ekonomik olması, ayrıca kullanım şeklinin kolay olması önemlidir. Bunun yanında pürülən menenjit tedavisinde kullanılacak olan antibiyotiklerin BOS'a geçisi iyi olmalıdır. Bizim klasik tedavi ile

karşılaştırdığımız sefotaksim ve seftriakson her ikisi de BOS'a geçiş iyi olan antibiyotiklerdir (2).

Kültürlerde üretilen 17 mikroorganizmanın 16'sına ait antibiyogram sonuçları incelendiğinde hepsinin çalışmada kullanılan antibiyotiklerden ampisilin, sefotaksim ve seftriaksona duyarlı olduğu, kloramfenikole ise bu 16 mikroorganizmanın 12'sinin duyarlı olduğu görülmüştür. Bir kan kültüründe üreyen *Serratia* suşunun ise çalışılan tüm antibiyotiklere dirençli olduğu bulunmuştur. Ancak bu sonucun olgunun klinik gidişi ile uyumlu olmaması nedeniyle uygulanmakta olan tedavide değişiklik yapılmamıştır ve kontaminasyon olasılığı üzerinde durulmuştur. Antibiyogram sonuçlarının değerlendirilmesi olgularda uyguladığımız tedavinin etkinliğini ortaya koymaktadır.

Olgularda BOS'da üreme oranının az oluşunun olguların genellikle hastaneye başvurmadan önce antibiyotik kullanımı ile ilgili olabileceği düşünülebilir. Gerçekten de 57 olgudan 28 tanesi (% 49) çeşitli nedenlerle ya aileleri tarafından ya da gittikleri bir doktor tarafından kendilerine önerilen antibiyotikleri genellikle oral yoldan kullanmışlardır.

Gruplar arasında tedavisi değişen olgu sayısı ve ortalama tedavi süresi bakımından fark bulunamamıştır. Bu, her üç tedavi grubunda da, kullanılan antibiyotiğin etkili olduğunu düşündürmektedir. Antibiyotik tedavisinin başlatılmasını takiben ateşin devam süresi sefotaksim ve seftriakson gruplarında daha uzun bulunmuştur. Literatürde sefotaksim ve seftriaksonun kendilerinin de ateş nedeni olabildiği bildirilmiştir (6).

Sefotaksim ve seftriakson gruplarında karaciğer fonksiyon testleri, tedavi sonrası değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık vermese de, tedavi öncesi değerlerine göre yüksek bulunmuştur. Literatürde bu iki ilaçın karaciğer fonksiyon testlerini etkilediği bildirilmiştir (10).

Tedavinin ekonomik yönü incelendiğinde, 10 kg'lık bir çocuk için düşünüldüğünde, 10 günlük tedavi maliyetinin Grup I'de 162.000 TL, Grup II'de 420.000-663.000 TL, Grup III'de ise 618.000 TL olduğu görülmüştür (Nisan 1990).

Sonuç olarak her üç tedavi şeklinin de pürülən menenjit tedavisinde etkili olduğu, ancak sefotaksim ve seftriakson kullanan olgularda karaciğer fonksiyon testlerinin etkilendiği saptanmıştır. Halen klasik tedavinin etkili ve ekonomik yönünden de uygun olması tedavide ilk seçim olma özelliğinin devam ettiğini göstermektedir. Biz de grplardaki olgular 14'e ulaşınca yaptığımız incelemede, etkinlik ve yan etki yönünden uygun olduğunu düşündüğümüz için sonra gelen hastaları klasik tedavi grubuna dahil ettik ve sefotaksim ve seftriakson gruplarına daha fazla hasta almadık. Ancak tek ilaç veya daha az sayıda enjeksiyon istediği durumlarda veya mikroorganizma üretilmediği için antibiyogram yapılamayan olgularda sefotaksim ve seftriaksonun da tedavide kullanılabileceği göz önüne alınmalıdır. Ayrıca tedaviye yanıt vermeyen olgularda bu antibiyotiklerden biri ile tedavi değiştirilmesi önerilebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Behrman R E, Vaughan V C: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 13. baskı, s. 572, W B Saunders Co, Philadelphia-London-Toronto (1987).
- 2- Bertino J S, Speck W T: The cephalosporin antibiotics, *Pediatr Clin North Am* 30: 1 (1983).
- 3- Bonadio W A: Acute bacterial meningitis. Cerebrospinal fluid differential count, *Clin Pediatr* 27: 445 (1988).
- 4- Cherubin C E, Le Frock J: Cefotaxime in the treatment of meningitis, *Infection 13 (Suppl 1)*: 68 (1985).
- 5- Del Rio M, Chrane D, Shelton S: Ceftriaxone versus ampicillin and chloramphenicol for treatment of bacterial meningitis in children, *Lancet* 1: 1241 (1983).
- 6- Goldberg D M: Cephalosporins, *Pediatr Clin North Am* 71: 1123 (1987).
- 7- Jacobs R F, Wells T G, Steele R W, Yamauchi T: A prospective randomized comparison of cefotaxime versus ampicillin and chloramphenicol for bacterial meningitis in children, *J Pediatr* 107: 129 (1985).
- 8- Odio C M, Faingezicht I, Salas J L, Mc Cracken G H Jr: Cefotaxime versus conventional therapy for treatment of bacterial meningitis of infants and children, *Pediatr Infect Dis* 5: 402 (1986).
- 9- Öneş Ü: Çocukluk çağı sepsis ve bakteriyel menenjitlerinde seftriakson uygulaması, *ANKEM Derg* 1: 73 (1987).
- 10- Smith C R: Cefotaxime and cephalosporins: Adverse reactions in perspective, *Rev Infect Dis* 4 (Suppl): S 481 (1982).
- 11- Steele R W, Bradsher R W: Comparison of ceftriaxone with standart therapy for bacterial meningitis, *J Pediatr* 103: 138 (1983).