

## BAKTERİYEL MENENJİTLERDE ADJUVAN TEDAVİSİ

Feyzullah ÇETİNKAYA, Ayhan Gazi KALAYCI

*Adjuvant therapy in bacterial meningitis.*

Bakteriyel menenjitlerin patogenezinin önemli ölçüde açıklığa kavuşturulması bu hastalıklarda antibakteriyel tedavinin yanında yeni bazı yaklaşımları da zorunlu kılmıştır. Subaraknoid aralığın inflamasyonu menenjitte mortalite ve morbiditeye önemli ölçüde katkıda bulunan bir faktördür. Bakterilerin kan-beyin bariyerini aşım subaraknoid aralığa geçmeleri ve burada çoğalmaları veya parçalanmaları sonucunda lipopolisakkarit ve lipoteikoik asit gibi bakteri ürünleri ortama bırakılır. Bu ürünlerin etkisi ile endotelial hücreler, makrofajlar, astrositler ve diğer hücreler tarafından interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktörü (TNF) ve diğer mediyatörler salınır. Menenjitte oluşan patolojik değişikliklerden esas olarak bu mediyatörler sorumludur(11,14). Adjuvan tedavide amaç mediyatörlerin ortaya çıkmasını veya etkili olmalarını önlemektir. Günümüzde deneysel ve klinik çalışmalarla adjuvan tedavide etkili olduğu belirlenen ajanlar genel özellikleriyle aşağıda belirtilmiştir.

### Kortikosteroidler

Kortikosteroidler membran fosfolipidlerinden araşidonik asit oluşumunu sağlayan fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterirler. Bunun sonucu çok sayıda fosfolipid türevinin (araşidonik asit metabolizması ürünleri ve trombosit aktive edici faktör dahil) sentezi baskılanır. Kortikosteroidler, IL-1, TNF ve IL-6 sentezini mRNA seviyesinde inhibe ederler(6). Deksametazonun ayrıca nitrik oksit sentezini inhibe edici etkisi de vardır(7). Bütün bu özellikler dikkate alındığında kortikosteroidlerin bakteriyel menenjit tedavisinde iyi bir adjuvan olarak kullanılabileceği ortaya çıkmaktadır.

Deneysel çalışmalarla pnömokok menenjitinde metilprednizolon ve deksametazon ile tedavi sonucu beyin ödeminin azaldığı gösterilmiştir(20).

*Haemophilus influenzae* tip b (Hib) menenjitlerinde deksametazonun seftriakson ile birlikte verilmesi durumunda yalnız seftriakson verilmesine göre beyin ödeminin, intrakranial basınç artışının ve BOS laktat konsantrasyonunun daha az olduğu saptanmıştır(20). Ayrıca, seftriakson ile birlikte deksametazon verilmesi halinde BOS'da TNF ve lökosit düzeyinin azaldığı, buna karşılık endotoksin düzeyinde azalma olmadığı, deksametazonun seftriaksondan bir saat sonra verilmesi durumunda ise BOS TNF düzeyinde daha az düşme olduğu belirlenmiştir(8). Öte yandan deksametazonun BOS'daki prostaglandin E<sub>2</sub> düzeyini azalttığı da gösterilmiştir(4).

Deneysel çalışmaları izleyerek yapılan ve menenjitte daha çok *Haemophilus influenzae* tip b'nin sorumlu olduğu klinik araştırmalarda da olumlu sonuçlar elde edilmiştir. 200 çocuk olguyu kapsayan çift kör bir çalışmada antibiyotik tedavisine ilaveten dört gün süreyle her 6 saatte bir 0.15 mg/kg dozunda deksametazon verilmesi durumunda kontrol grubuna göre BOS'taki glukoz, protein ve laktat seviyesinin hızla düştüğü gösterilmiştir(5). Ayrıca bu çalışmada deksametazon alan çocuklarda daha az oranda bilateral sensorinöral işitme kaybı olduğu gözlenmiştir. Yine çocukluk yaş grubu bakteriyel menenjitlerinde deksametazon verilmesinin BOS'ta TNF ve trombosit aktive edici faktör (PAF) düzeyini düşürdüğü ve ayrıca BOS lökosit, protein ve glukoz değerlerinin daha hızlı olarak normale döndüğü gözlenmiştir(10). Çocuklarla birlikte erişkinleri de içine alan ve öncekilerden farklı olarak pnömokoklar, *N.meningitidis* ve Hib'in sorumlu olduğu geniş kapsamlı bir araştırmada deksametazon verilmesi ile mortalitede azalmanın yanında nörolojik sekellerin de daha az görüldüğü belirlenmiştir(3). Son zamanlarda deksametazonun iki gün süreyle ve her 12 saatte bir 0.4 mg/kg dozunda verilmesinin de prognozu olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir(17).

Bugün genel olarak deksametazonun çocukluk çağı *Haemophilus influenzae* tip b menenjitinde prognozu olumlu yönde etkilediği, özellikle işitme kaybını azalttığı kabul edilmekte olup antibiyotik tedavisinin ilk 4 gününde ve 0.6 mg/kg/gün dozunda uygulanması

önerilmektedir(1). Ayrıca beklenen etkinin elde edilebilmesi için mutlaka deksametazon dozunun antibiyotik dozundan önce veya aynı anda uygulanması gerekmektedir(1,14). Aseptik menenjitlerde ve iyi tedavi edilmemiş menenjitlerde deksametazon kullanılmasının yararı saptanamamıştır(1). Ayrıca iki aydan küçük bebeklerde gözlenen menenjitlerde de deksametazon kullanılmasının yararlı olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Erişkinlerde ise konu tam açıklığa kavuşturulmuş olmakla beraber daha çok BOS'ta yüksek konsantrasyonda bakteri içeren olgularla kafa içi basıncının yüksek olduğu olgularda kullanılması önerilmektedir(12).

#### **Steroid dışı antiinflatuvar ilaçlar (SDAI)**

Araşidonik asitten prostaglandin sentezini inhibe eden bu ilaçlarla ilgili olarak da çalışmalar yapılmaktadır. Pnömonok menenjitinde bir steroid dışı antiinflatuvar ajan olan oksindanakin BOS'da PGE<sub>2</sub> ve lökosit sayısını azalttığı deneysel olarak gösterilmiş olmakla beraber(21), bugün için klinik çalışmalara geçmeden önce bu ajanlarla daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği kabul edilmektedir.

#### **Pentoksifilin**

Bir metilksantin fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilin, lipopolisakkarit ve sitokinler tarafından uyarılan polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonunu inhibe eder ve makrofajlar tarafından TNF yapımını önler(18,19). Yapılan deneysel çalışmalarda pentoksifilin bakteriyel menenjitlerde kullanılması halinde BOS'daki laktat ve lökosit seviyelerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiş olmakla beraber(15) bu ajanın da klinikte kullanımı için henüz yeterli bilgi birikimi yoktur.

#### **Trombosit aktive edici faktör (PAF) antagonistleri**

Deneysel olarak PAF'ın intrasisternal verilmesi halinde subaraknoid mesafede inflamasyonun arttığı gösterilmiştir(2). Bu noktadan hareketle pnömonoklar kullanılarak yapılan çalışmalarda PAF reseptörlerinin spesifik bir antagonisti olan L-659.989 intrasisternal olarak verildiğinde BOS'da lökosit konsantrasyonu, BOS'a protein geçişi ve PAF verilerek oluşturulmak istenen beyin ödemi azalmıştır. Ancak, benzer etkiler *Haemophilus influenzae* menenjitinde elde edilememiştir(18).

#### **Diğer ajanlar**

Yapılan deneysel çalışmalarda sitokinlere karşı antikorların intrasisternal olarak verilmesi ile subaraknoid aralıktaki inflamasyonda azalma görüldüğü saptanmıştır(9,16).

Lökositler üzerinde bulunan CD11/CD18 reseptör kompleksine karşı etkili bir monoklonal antikor olan IB4'in intravenöz verilmesi ile dency hayvanlarında BOS'ta bakterilere rağmen lökositöz gelişmesi önlenmiştir(22). IB4 verilmesi ayrıca hem intrasisternal sitokinlerle BOS'ta oluşturulan lökositözu, hem de beyin ödemi azaltmıştır(16). Öte yandan IB4 ile deksametazonun beraber verilmesi hem inflamasyonda, hem de beyin ödeminde daha belirgin bir azalmaya neden olmuştur(13).

Sonuç olarak bakteriyel menenjitlere bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılmasında adjuvan ajanların önemli bir aşama olduğunu, bunlar arasında yer alan deksametazonun klinik kullanıma girdiğini, diğerleri hakkında da önemli bilgiler elde edilmiş olmakla beraber bu ajanların rutin olarak kullanılmalarından önce daha ayrıntılı dencyel ve klinik çalışmaların gerekli olduğunu belirtebiliriz.

#### **KAYNAKLAR**

- 1- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in infants and children, *J Pediatr* 86:130 (1990).
- 2- Cabellos C, MacIntyre DE, Forrest M, Burroughs M, Prasad S, Tuomanen E: Differing roles for platelet-activating factor during inflammation of the lung and subarachnoid space: the special case of *Streptococcus pneumoniae*, *J Clin Invest* 90: 612 (1992).

- 3- Girgis NI, Farid Z, Mikhail IA, Farrag I, Sultan Y, Kilpatrick ME: Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults, *Pediatr Infect Dis J* 8:848 (1989).
- 4- Kadurugamuwa JL, Hengster B, Zak O: Effects of antiinflammatory drugs on arachidonic acid metabolites and cerebrospinal fluid proteins during infectious pneumococcal meningitis in rabbits, *Pediatr Infect Dis J* 6:1153 (1987).
- 5- Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, Chrane DF, Hoyt MJ: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: Results of two double-blind placebo-controlled trials, *N Engl J Med* 319:964 (1988).
- 6- Lee SW, Tsou A-P, Chan H, Thomas J, Petrie K, Eugui EM, Allison AC: Glucocorticoids selectively inhibit the transcription of the interleukin-1 beta gene and decrease the stability of interleukin-1 beta mRNA, *Proc Natl Acad Sci USA* 85:1204 (1988).
- 7- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA: Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology, *Pharmacol Rev* 43:109 (1991).
- 8- Mustafa MM, Ramilo O, Mertsola J, Hansen EJ: Modulation of inflammation and cachectin activity in relation to treatment of experimental *Haemophilus influenzae* type b meningitis, *J Infect Dis* 160:818 (1989).
- 9- Mustafa MM, Ramilo O, Ostlen KD, Franklin PS, Beutler B: Tumor necrosis factor in mediating experimental *Haemophilus influenzae* type b meningitis, *J Clin Invest* 84:1253 (1989).
- 10- Odio CM, Faingezicht I, Paris M, Nassar M, Baltodano A, Rogers J: The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis, *N Engl J Med* 324:1525 (1991).
- 11- Quagliarello VJ, Scheld WM: Bacterial meningitis: Pathogenesis, pathophysiology, and progress, *N Engl J Med* 327:864 (1992).
- 12- Quagliarello VJ, Scheld WM: New perspectives on bacterial meningitis, *Clin Infect Dis* 17:603 (1993).
- 13- Saez-Llorens X, Jaafari HS, Severien C, Parras F, Olsen KD, Hansen EJ: Enhanced attenuation of meningeal inflammation and brain edema by concomitant administration of anti-CD18 monoclonal and dexamethasone in experimental *Haemophilus meningitis*, *J Clin Invest* 88:2003 (1991).
- 14- Saez-Llorens X, McCracken GH: Mediators of meningitis: Therapeutic implications, *Hosp Pract* 26:68 (1991).
- 15- Saez-Llorens X, Ramilo O, Mustafa MM, Mertsola J, Hansen EJ, McCracken GH: Pentoxifylline modulates meningeal inflammation in experimental bacterial meningitis, *Antimicrob Agents Chemother* 34:837 (1990).
- 16- Saukkonen K, Sande S, Cioffe C, Wolpe S, Sherry B, Cerami A: The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental Gram-positive meningitis, *J Exp Med* 171:439 (1990).
- 17- Schaad UB, Lips U, Gnehm HE, Blumberg A, Heinzer I, Wedgwood J: Dexametasone therapy for bacterial meningitis in children, *Lancet* 342:457 (1993).
- 18- Strieter RM, Remick DG, Ward PA, Spengler RN, Lynch JP: Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor-alpha production by pentoxifylline, *Biochem Biophys Res Comm* 155:1230 (1988).
- 19- Sullivan GW, Carper HT, Novick WJ Jr, Mandell GL: Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline, *Infect Immun* 56:1722 (1988).
- 20- Tabuer MG, Khayam-Bashi II, Sande MA: Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure, and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis, *J Infect Dis* 151:528 (1985).
- 21- Tuomanen E, Hengster B, Rich R, Bray MA, Zak O, Thomasz A: Nonsteroidal anti-inflammatory agents in the therapy for experimental pneumococcal meningitis, *J Infect Dis* 155:985 (1987).
- 22- Tuomanen E, Saukkonen K, Sande S, Cioffe C, Wright SD: Reduction of inflammation, tissue damage, and mortality in bacterial meningitis in rabbits treated with monoclonal antibodies against adhesion-promoting receptors of leukocytes, *J Exp Med* 170:959 (1989).