

BAKTERİYEL MENENJİTLERDE TEDAVİ VE PROFİLAKSİ

Nuran GÜRSES

Therapy and prophylaxis in bacterial meningitis.

Antibakteriyel tedavide kaydedilen tüm ilerlemelere karşın bakteriyel menenjitler halen bütün dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bakteriyel menenjit tedavisinde antibiyotik seçimini etkileyen birçok faktör mevcuttur. Bakteriyel menenjitlerin antimikrobiyal tedavisinde kabul edilen ilk prensip antibiyotiklerin beyin omurilik sıvısına (BOS) penetrasyonunun yeterli olmasıdır. Tüm beta-laktam antibiyotiklerin BOS'a penetrasyonları az olduğu halde meningeal inflamasyon durumunda penetrasyonları artar. Yağda yüksek çözünürlük, serumda düşük derecede proteine bağlanma, fizyolojik pH'da düşük iyonizasyon derecesi ve düşük molekül ağırlığının olması antibiyotiklerin BOS'a penetrasyonunu arttırmaktadır. İkinci önemli faktör, antibiyotiğin pürülan BOS içindeki bakterisidal etkisidir. Başarılı bir tedavide antibiyotiğin BOS'taki düzeyinin minimal bakterisid konsantrasyon değerinin 10-20 katından fazla olması gerekmektedir. Üçüncü faktör antibiyotiğin verilmiş şeklidir. Penisilin G ve ampisilinin aralıklı bolus şeklinde uygulanması ile devamlı verilmesi karşılaştırıldığında ilk uygulama şeklinin BOS'ta yüksek konsantrasyonlara ulaşılmasında daha etkili olduğu gösterilmişse de beta-laktam antibiyotiklerin infüzyon şeklinde uygulanmasının daha etkili olduğuna da dikkat çekilmiştir(4,18,24).

Menenjitte tanıya yönelik BOS incelemeleri yapıldıktan sonra vakit geçirilmeden tedaviye başlanmalıdır. Her yaş grubunda en sık menenjit etkeni olan patojenler gözönüne alınarak kültür sonuçları alınana kadar bunlara yönelik antibiyotiklere başlanması gerekir. Yapılan çalışmalarla elde edilen sonuçlara göre çeşitli yaş gruplarında bakteriyel menenjitlerin en sık rastlanan etkenlerinin farklı olduğu gösterilmiştir. Yenidoğan dönemi ile 1 ay-3 ay arası çocuklarda *Escherichia coli* ve grup B streptokoklar, 3 ay-17 yaş grubunda *Haemophilus influenzae* tip b ve *Neisseria meningitidis*, 18 yaşından sonra ise *Streptococcus pneumoniae* en sık menenjit etkeni olan mikroorganizmalardır (Tablo 1)(7).

Tablo 1. Çeşitli yaş gruplarında en sık rastlanan bakteriyel menenjit etkenleri.

Yaş	Etkenler
0-4 hafta	E.coli, Grup B streptokoklar, L.monocytogenes, diğer Gram negatif bakteriler
4-12 hafta	E.coli, Grup B streptokoklar, L.monocytogenes, H.influenzae, S.pneumoniae
3 ay - 18 yaş	H.influenzae, N.meningitidis, S.pneumoniae
18-50 yaş	S.pneumoniae, N.meningitidis
50 yaş üstü	S.pneumoniae, N.meningitidis, L.monocytogenes, Gram negatif enterik basiller

ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Yenidoğan döneminde bakteriyel menenjit tedavisinde ampisilinin bir aminoglikozid ile kombinasyonu ilk tercih edilecek tedavi olmalıdır. Alternatif olarak ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu uygulanabilir(7,19).

Bir ay-üç ay arasındaki çocuklarda hem yenidoğan dönemindeki hem de daha büyük yaş gruplarındaki etkenlerin sorumlu olmasından dolayı tercih edilecek antibiyotikler konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Ancak, genel olarak kabul edilen görüş bu yaş grubunda ilk tercihin ampisilin ile üçüncü kuşak bir sefalosporinin kombinasyonudur(10).

Üç ay-18 yaş arasında, klasik ampisilin veya penisilin ile kloramfenikol kombinasyonu hâlâ etkili olarak kabul edilmekle beraber son yıllarda genel olarak sefotaksim veya seftriksolonun

tek başına kullanılması yaygın olarak kabul edilen bir tedavi şeklidir(10).

Erişkinlerde antibiyotik tedavisine penisilin G, ampisilin veya üçüncü kuşak bir sefalosporin ile başlanabilir(19). 50 yaşın üstündeki erişkinlerde ampirik tedavinin pnömokokları ve Gram negatif enterik basilleri kapsamaması gerekmektedir(16). Bu amaçla bu yaş grubunda tedavinin sefotaksim veya seftriakson ile ampisilin kombinasyonunu kapsamaması önerilmektedir(17). Yaş gruplarına göre önerilen antibiyotikler, günlük dozları ve veriliş yolları tablo 2'de görülmektedir. Bakteriyel menenjitin etkeni biliniyorsa, antibiyotik seçimi etkene yönelik yapılmalıdır (Tablo 3).

Tablo 2. Etkeni bilinmeyen bakteriyel menenjit olgularında başlangıç tedavisi.

Yaş	İlk seçilecek antibiyotik	Doz	Alternatif tedavi	Doz
0-4 hafta	Ampisilin +	150-200 mg/kg IV	Ampisilin +	150-200 mg/kg IV
	Aminoglikozid	5-7.5 mg/kg IV	Sefotaksim	100-150 mg/kg IV
1-3 ay	Ampisilin +	200-250 mg/kg IV	Ampisilin +	200-250 mg/kg IV
	Sefotaksim	200 mg/kg IV	Aminoglikozid	5-7.5 mg/kg IV
3 ay-17 yaş	Sefotaksim veya	200 mg/kg IV	Ampisilin +	200-400 mg/kg IV
	Seftriakson	100 mg/kg IV	Kloramfenikol	75-100 mg/kg IV
18-50 yaş	Ampisilin veya	12 g/gün IV	Sefotaksim veya	12 g/gün IV
	Penisilin	24 milyon Ü IV	Seftriakson veya	4-6 g/gün IV
			Kloramfenikol	4-6 g/gün IV
>50 yaş	Ampisilin +	12 g/gün IV	Sefotaksim +	12 g/gün IV
	Sefotaksim veya	12 g/gün IV	TMP-SMX	10-20 mg/kg IV
	Seftriakson	4-6 g/gün IV		

Tablo 3. Etkenlere göre bakteriyel menenjitlerde antibiyotik seçimi.

Organizma	İlk seçenek	İkinci seçenek
N.meningitidis	Penisilin G veya Ampisilin	3.kuşak sefalosporin
S.pneumoniae	Penisilin G veya Ampisilin	3.kuşak sefalosporin
H.influenzae tip b	Ampisilin	3.kuşak sefalosporin, kloramfenikol
Enterobacteriaceae	3.kuşak sefalosporin	Geniş spektrumlu penisilin+Aminoglikozid
P.aeruginosa	Seftazidim+Aminoglikozid	Geniş spektrumlu penisilin+Aminoglikozid
L.monocytogenes	Ampisilin/Penisilin G+Aminoglikozid	TMP-SMX
S.aureus (metisiline duyarlı)	Nafsilin veya Oksasilin	Vankomisin
S.aureus (metisiline dirençli)	Vankomisin	TMP-SMX
Grup B streptokok	Ampisilin veya Penisilin G	

Antibiyotik tedavisinin süresi

Bakteriyel menenjitte uygulanacak antibiyotik tedavisinin süresi konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Genel olarak infeksiyona yol açan patojen, klinik yanıt ve komplikasyonların

varlığına göre tedavi süresi belirlenir. Kabul edilen tedavi süreleri; meningokoksik menenjitte 7 gün, *H.influenzae* tip b menenjitlerinde 7-10 gün, pnömokok menenjitlerinde 10-14 gün, grup B streptokok ve *Listeria monocytogenes*'e bağlı menenjitlerde 14-21 gündür. Gram negatif basillerin neden olduğu menenjitlerde en az 21 gün veya BOS steril hale geldikten sonra 14 gün daha antibiyotik verilmesi önerilmektedir(11,14).

Nozokomiyal bakteriyel menenjitlerdeki en temel etkenler Gram negatif basiller, *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*'tir. *Enterobacter* menenjiti tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinler, *Pseudomonas aeruginosa* menenjitlerinde seftazidim ve aminoglikozid kombinasyonu uygulanabilir. Komplike menenjit veya BOS şantının infeksiyonlarında etken sıklıkla koagülaz negatif stafilkoklardır. Bu olguların üçte birinde metisiline direnç gözlemlendiği için vankomisin ilk tercih olabilir. Eğer yanıt yeterli değilse tedaviye rifampin eklenebilir (Tablo 4)(23).

Tablo 4. Erişkinlerin nozokomiyal bakteriyel menenjitlerinde antimikrobiyal tedavi.

Yaş	İlk seçilecek antibiyotik	Doz	Alternatif tedavi	Doz
S.aureus (metisiline duyarlı)	Nafsilin veya Oksasilin ± Rifampisin	10-12 g IV 600 mg IV veya PO	Vankomisin	2 g IV
S.aureus (metisiline dirençli)	Vankomisin ± Rifampisin	2 g IV 600 mg IV veya PO	TMP-SMX + Siprofloksasin veya Rifampisin	20 mg/kg IV 800-1200 mg IV
Stafilokok (koagülaz -)	Vankomisin ± Rifampisin	2 g IV 600 mg IV	Daptomisin (?) Teikoplanin (?)	?
Enterokok	Penisilin G veya Ampisilin + Gentamisin	24 milyon Ü IV 12 g IV 3-5 mg/kg IV	Vankomisin + Gentamisin	2 g IV 3-5 mg/kg IV
Enterobacter	Sefotaksim veya Seftriakson	12 g IV 4-6 g IV	Piperasilin + Gentamisin	24 g IV 3-5 mg/kg IV
P.aeruginosa	Seftazidim + Tobramisin	6-12 g IV 5 mg/kg IV	Piperasilin + Tobramisin	24 g IV 5 mg/kg IV

Birçok infeksiyon hastalığında olduğu gibi patojenin seçilen antibiyotiğe dirençli olması durumunda antibiyotik tedavisinin değiştirilmesi gereklidir. Her ne kadar menenjite neden olan tüm bakteri türleri için direnç bildirilmişse de *N.meningitidis*, *H.influenzae* ve *S.pneumoniae* gibi sık rastlanılan patojenlere direnç önemli bir sorun haline gelmiştir. Beta-laktamaz üreten patojenlerden *N.meningitidis*'te vankomisin, *H.influenzae*'da seftriakson, penisiline yüksek düzeyde dirençli *S.pneumoniae*'da vankomisin tercih edilmektedir. Dirençli olgularda önerilen tedavi tablo 5'te özellenmiştir(13).

Tablo 5. Antibiyotiklere dirençli bakteriyel menenjitlerde tedavi.

Bakteri	Antibiyotik	Günlük Doz
<i>N.meningitidis</i>		
Beta-laktamaz üreten	Vankomisin	4 g
Penisiline kısmen dirençli (MIC 0.1-0.7 µg/ml)	Penisilin	24 milyon Ü
<i>H.influenzae</i>		
Beta-laktamaz üreten	Sefotaksim veya Seftriakson	8 g 2 g
<i>S.pneumoniae</i>		
Penisiline çok dirençli	Vankomisin	2 g
Penisiline kısmen dirençli (MIC 0.1-1 µg/ml)	Sefotaksim veya Seftriakson	2 g 2 g

PROFİLAKSİ

Menenjite yol açan etkenler arasında *N.meningitidis*, Hib ve pnömokoklara bağlı infeksiyonlar profilaksi ile önemli ölçüde önlenebilir niteliktedir.

Hemophilus influenzae tip b (Hib) menenjitinde profilaksi

İmmünoprofilaksi: Günümüzde Hib'e karşı iki tip aşı geliştirilmiştir. Bunlar: Polisakkarit aşı ve konjüge aşılar.

Polisakkarit Hib aşısı saflaştırılmış poliribosilribitol fosfat (PRP) içerir. Ancak, birçok polisakkarit gibi PRP de T hücrelerinden bağımsız hareket eden zayıf bir immünojendir. Bu aşı Hib infeksiyonları yönünden asıl risk altında olan 1.5 yaşın altındaki çocuklarda yeterli derecede etkili değildir(9).

Polisakkarit Hib aşısının antikor cevabını güçlendirmek amacıyla PRP'ye çeşitli proteinlerin eklenmesi ile konjüge aşılar geliştirilmiştir. Günümüzde dört tip konjüge Hib aşısı bulunmaktadır(1,9,22).

Kemoprofilaksi: Etkenin nazofarenksten eradike edilebilmesi için tedavi edilen hastalara da taburcu olmadan önce kemoprofilaksi uygulanmalıdır. Bu amaçla tedavinin son dört gününde 20 mg/kg/gün dozunda rifampinin günde bir kez olmak üzere verilmesi yeterlidir. Evde dört yaşından küçük çocuk varsa ev halkına da aynı dozda rifampin verilmelidir. İndeks olgu ile son yedi günde en az 25 saat beraber olan bireyler de ev halkı gibi kabul edilir. Kreş ve ana okullarında tek bir olgu tesbit edilmiş ise kemoprofilaksiye gerek yoktur(2).

Meningokoksik menenjitte profilaksi

İmmünoprofilaksi: Son on yılda önemli epidemilere neden olan Grup B meningokoklara karşı aşı geliştirme çalışmaları henüz olumlu bir sonuç vermemiştir. Meningokokların A,C,Y ve W-135 serogruplarına karşı kapsüler polisakkarit yapısında aşılar geliştirilmiştir(5,6,8).

Kemoprofilaksi: Meningokoksemili veya meningokoksik menenjiti olan bir olgu ile yakın teması olan sağlıklı bireylerin mutlaka kemoprofilaksi almaları gereklidir(15). Bu amaçla en çok kullanılan ilaç rifampindir. İki gün süreyle 12 saatte bir 10 mg/kg dozunda (bir kerede en fazla 600 mg) verilmesi yeterlidir. Bunun yerine sulfizoksazol bir yaşın altındakiler için 500 mg/gün, 1-12 yaşlar arasında 12 saatte bir 500 mg ve 12 yaşından büyüklerde 12 saatte bir 1000 mg dozunda iki gün süreyle de verilebilir(6). Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarla nazofarenksten meningokokların eradikasyonunda seftriaksonun da en az rifampin kadar etkili olduğu gösterilmiştir(20). Seftriaksonun 12 yaşından küçüklerde 125 mg ve 12 yaşından büyüklerde 250

mg tek doz i.m. uygulanması önerilmektedir. Meningokoksik menenjitli olgularla yakın teması olan gebelere de profilaksi amacıyla seftriakson uygulanabilir(6). Rifampine dirençli olgularda nazofarenksten meningokokların eradikasyonunda siprofloksasin de etkili bulunmuş olmakla beraber çocukluk yaş grubunda bilinen toksisitetlerden dolayı bu alanda kullanımına dikkat etmek gerekir(12).

Pnömonokoksik menenjitte profilaksi

İmmünoprofilaksi: Pnömonokokların farklı kapsüler polisakkarit yapısında olan en az 83 serotipi olduğu bilinmektedir(21). Polisakkarite karşı başlangıçta hücrel immüniteden bağımsız antikor yapılır. Ancak, küçük çocuklarda bu tür antijenlere karşı antikor yapımı yetersizdir. Bu nedenle polisakkarit pnömonokok aşırı iki yaşın altında uygulanmamaktadır(20). Günümüzde kullanılan polisakkarit aşı pnömonokokların 23 serotipine karşı etkili olup daha önceden geliştirilmiş olan 14 serotipe karşı etkili aşının yerini almıştır(3).

Pnömonokoksik menenjitli hasta ile temas eden sağlıklı bireylerin korunması için kemoprofilaksiye gerek görülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- American Academy of Paediatrics, Committee on Infectious Diseases: Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines: Recommendations for immunization of infants and children 2 months of age and older: update, *Pediatrics* 88:169 (1991).
- 2- American Academy of Paediatrics, Committee on Infectious Diseases: Revision of recommendation for use of rifampin prophylaxis of contacts of patients with Haemophilus influenzae infection, *Pediatrics* 74:301 (1984).
- 3- American Academy of Paediatrics, Committee on Infectious Diseases: Recommendations for using pneumococcal vaccine in children, *Pediatrics* 75:1153 (1985).
- 4- Craig WA, Ebert SC: Continous infusion of beta lactam antibiotics, *Antimicrob Agents Chemother* 36:2577 (1992).
- 5- Eskola J: Meningitis vaccines, *Abstract Book of Symposium on Vaccines for the Year 2000*, 6th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Seville (1993).
- 6- Feigin RD, Snider R: Meningococcal infections "Behrman RI: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 14. baskı" kitabında s.713, Saunders Co, Philadelphia (1992).
- 7- Feigin RD, McCracken GII, Klein JO: Diagnosis and management of meningitis, *Pediatr Infect Dis J* 11:785 (1992).
- 8- Gillum JE, Garrison MW, Crossley KB, Rotschafer JC: Current immunization practices, *Postgrad Med* 85:199 (1989).
- 9- Kayhty I, Jousimies-Somer H, Peltola I, Makela P: Antibody response to capsular polysaccharides of groups A and C Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae type b during bacteremic disease, *J Infect Dis* 143:32 (1981).
- 10- Klass PK, Klein JO: Therapy of bacterial sepsis and meningitis in infants and children: 1992 poll of directors of programs in pediatric infectious diseases, *Pediatr Infect Dis J* 11:702 (1992).
- 11- O'Neill P: Meningitis: How long to treat bacterial meningitis, *Lancet* 1:530 (1993).
- 12- Pugsley MD, Dworzack DL, Roccaforte JS, et al: An open study of the efficacy of a single dose of ciprofloxacin in eliminating the chronic nasopharyngeal carriage of Neisseria meningitidis, *J Infect Dis* 157:852 (1988).
- 12- Quagliariello VJ: New perspectives on bacterial meningitis, *Clin Infect Dis* 17:603 (1993).
- 14- Radetsky M: Duration of treatment in bacterial meningitis: a historical inquiry, *Pediatr Infect Dis J* 9:2 (1990).
- 15- Report of the Committee on Infectious Diseases, "Red Book, 22. baskı" kitabında, s.223, 325, Elk Grove Village (1991).
- 16- Roos KL: Management of bacterial meningitis in children and adults, *Seminars in Neurology* 12:155 (1992).
- 17- Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM: Acute bacterial meningitis in children and adults, "Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT (eds): *Infections of Central Nervous System*" kitabında s.335, Raven Press, New York (1991).

- 18- Schaad UB, McCracken GH Jr, Looock CA, Thomas ML: Pharmacokinetics and bacteriologic efficacy of moxalactam, cefotaxime, cefoperazone, and rocephin in experimental bacterial meningitis, *J Infect Dis* 143:156 (1981).
- 19- Schaad UB: Etiology and management of neonatal bacterial meningitis, *Antibiot Chemother* 45:192 (1992).
- 20- Schwartz B, Al-Tabaiqui A, Al-Ruwais A, et al: Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampicin in eradicating pharyngeal carriage of group A Neisseria meningitidis, *Lancet* 2:1239 (1988).
- 21- Shann F: Modern vaccines: Pneumococcus and influenza, *Lancet* 1:898 (1990).
- 22- Shapiro ED: New vaccines against Haemophilus influenzae type b, *Pediatr Clin North Am* 37:567 (1990).
- 23- Swartz M: Acute bacterial meningitis, "Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds): *Infectious Diseases* 1. baski" kitabında s.1160, W.B.Saunders Co, Philadelphia (1992).
- 24- Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WM: Bacterial meningitis: Recent advances in pathophysiology and treatment, *Ann Int Med* 112:610 (1990).