

Menenjit Tedavisi

Therapy in Meningitis

Ateş Kara

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara, Türkiye

Enfeksiyon hastalıkları içerisinde aşılarla sağlanan, eradikasyon ve çok ciddi morbidite ve mortalite azalmalarından sonra, patojen mikroorganizmalara karşı savaşta başarının en belirgin olduğu hastalık gruplarından birisi de menenjitlerdir. Klinik tanımlamanın yapıldığı 1805 yılından, antimikrobiyal ajan kullanımının başladığı 20. yüzyılın ortalarına kadar, hemen hemen kesin mortal olan bakteriyel menenjit ölüm ile eş anlamlıydı. Antimikrobiyal ajanlarla mortalitesinde belirgin düşüşün sağlanmasına rağmen, morbiditesi bugün için de ciddi problem olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, hastanın hayatta kalımı kadar, sonraki yaşam kalitesini artırmak için yapılan çalışmaların önem kazandığı günümüzde, etkili, hedefe yönelik tedavinin mümkün olan en erken dönemde başlanmasının önemi daha net olarak ortaya çıkmaktadır. Dergimizde rutinler olarak ifade ettiğimiz bu kısımda bakteriyel menenjit tedavisindeki temel prensipleri ortaya koyarak, değişen mikroorganizma ve konak şartlarında tedavi planı üzerinde durmak istiyoruz. Daha önce, 2003 yılında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi'nde Menenjit I : Etiyopatojeniz, Menenjit II: Klinik bulgular ve tanı ve Menenjit III: Tedavi başlıkları ile hazırlamış olduğumuz bir seri derlemeyi özetleyerek ve güncelleyerek menenjit tedavisinde sizleri yönlendirecek bir kaynak oluşturmaya çalıştık (1-3).

Santral sinir sistemi, gerek anatomik yapısı gerekse, kan beyin bariyerinin fizyolojik özellikleri nedeni ile kapalı bir alan şeklinde tanımlanabilir. Bu özellikler enfeksiyondan korunmada avantaj sağlarken, gelişen bakteriyel menenjitte ise bir bakıma, immün sistem fonksiyonlarının sınırlanması nedeni ile dezavantaj oluşturmaktadır. Öz-

gün antikorların ve her iki kompleman yolunun tam olarak bulunmaması ve çalışmaması nedeni ile, santral sinir sisteminde immün fonksiyonlar sınırlanmakta, bu nedenle menenjit bir bakıma immün yetersizliğin olduğu ortamda gelişen bir enfeksiyon şeklindedir (4,5). Bakteri opsonizasyonu ve yıkımı için gerekli olan kompleman ve özgün antikor yokluğu, fagositozun da, bu kompartmanda yetersizliğine neden olur (3). Böyle bir ortamda bakteriler vücudun diğer bölgelerinden çok daha hızlı olarak çoğalır ve beyin omurilik sıvısının bir mililitresinde 10 milyon koloni oluşturabilecek yoğunluğa ulaşabilir (4-6). Bu nedenle, bakteriyel menenjit tedavisinin mümkün olan en kısa sürede başlanması ve tedavide kullanılacak olan antimikrobiyal ajanların bakterisidal olmaları gerekir (4,5). Bakterisidal olmayan antimikrobiyal ajanlarla tedavi edilen pnömokokkal ve Gram negatif basillerin etken olduğu menenjitlerde klinik sonuçlarının beklenen başarıdan uzak olması da bu görüşü desteklemektedir (7-9).

Bakteriyel menenjit tedavisinde kullanılacak antimikrobiyal ajanın laboratuvar ortamında yani in-vitro bakterisidal olması da yeterli değildir. Menenjitin geliştiği ortam kapalı bir alan ve kan beyin bariyeri gibi etkili sınır kontrolü bulunan bir ortam olduğu için, ajanın bu alana bakterisidal konsantrasyonlarda ulaşması gerekir (4). Bakterisidal konsantrasyonun sağlanmasında antimikrobiyal ajanın üç önemli özelliği rol oynar; 1. kan beyin bariyerini geçişi, 2. pürülan beyin omurilik sıvısı (BOS) içerisindeki antimikrobiyal etkinliği, 3. BOS içerisindeki metabolizması ve temizlenme hızı (4,5).

BOS geçişi açısından antibiyotikler farklı özellikler gösterir; antibiyotiklerin lipit çözünürlüğü ne

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Dr. Ateş Kara
Hacettepe Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Enfeksiyon Hastalıkları
Ünitesi, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 311 49 63
Fax: +90 312 490 48 13
Gsm: +90 532 413 51 30
E-posta:
ateskara@hacettepe.edu.tr

kadar yüksekse kan beyin bariyerinden geçişi de o kadar iyidir (Tablo 1). Kloramfenikol örneğinde olduğu gibi, yüksek lipid çözünürlüğü olan kloramfenikol yüksek oranlarda santral sinir sistemine geçerken, lipid çözünürlükleri iyi olmayan beta-laktam antibiyotiklerin normal koşullarda beyin omurilik sıvısına geçişleri ise sınırlıdır (10,11). Ayrıca kan beyin bariyerini oluşturan lipid yapının polar özelliği nedeni ile iyonize olmayan moleküller daha rahat geçiş gösterir (11). Bunun sonucu olarak fizyolojik şartlarda, serum ve beyin omurilik sıvısı pH'sında antimikrobiyal ajanlar ne kadar az iyonize olursa o kadar iyi geçiş özelliklerine sahiptir. Örneğin penisilin G fizyolojik sınırlardaki serum pH'sında yüksek oranda iyonize olur, ayrıca düşük lipid çözünürlüğü de bu özelliği ile birleştirilirse normal şartlarda BOS'a geçişinin neden çok kısıtlı olduğu da rahatlıkla anlaşılır. Normal koşullarda plazma

Tablo 1. Antimikrobiyal ajanların beyin omurilik sıvısına geçişleri

- | |
|---|
| I. Normal şartlarda BOS penetrasyonu iyi olan ajanlar;
a. Kloramfenikol
b. Sulfonamidler
c. Trimetoprim-cotrimaksazol |
| II. Meninks inflamasyonu varlığında geçişi iyi olan ajanlar;
a. Penisilinler,
i. Penisilin G
ii. Ampisilin
iii. Tikarsilin,
iv. Azlosilin,
v. Mezlosilin,
vi. Piperasilin
b. Sefalosporinler,
i. Sefuroksim,
ii. Sefotaksim,
iii. Seftriakson
iv. Sefdzoksım,
v. Seftezidim
c. Karbapenemler
i. İmipenem
ii. Meropenem
d. Glikopeptiler
i. Vankomisin
ii. Teikoplanin
e. Kuinolonlar
f. Rifampisin |
| III. Meninks inflamasyonu varlığında bile geçişi iyi olmayan ajanlar
a. Aminoglikozitler (yenidoğan döneminde BOS geçişleri vardır)
i. Gentamisin,
ii. Tobramisin,
iii. Netilmisin,
iv. Amikasin,
b. Klindamisin,
c. Eritromisin,
d. Fusidik asit,
e. Tetrasiklin |

(serum) ve BOS arasında 0.1 pH unitelik fark bulunmaktadır ve bu fark, moleküllerin iyonizasyon değerlerine göre plazmadan BOS'a geçiş grandyanti, bir diğer ifade şekli ile isteği yaratmaktadır (12). Ayrıca bu fark pürülan menenjitte geçiş isteğini artıracak şekilde yükselmektedir. Pürülan menenjit sırasında BOS içerisinde artan laktat ve diğer metabolik son ürünler ve bakteri ürünleri BOS pH'sında düşüşe ve aradaki pH farkının artışına neden olmaktadır. Ancak metabolik asidoz gibi plazma pH'sında ortaya çıkan düşüşlerde aradaki farkın kapanmasına ve geçiş isteğinin azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle bakteriyel menenjit tedavisi alan hastalar da eğer metabolik asidoz tespit edilirse hızla düzeltilmesi gereklidir.

Kan beyin bariyerinden geçişi belirleyen önemli faktörlerden, molekül büyüklüğü ve protein bağlanma oranı gibi bir kısmı direkt olarak kullanılan antimikrobiyal ajana bağlıdır. Kan beyin bariyerinden geçişte, plazma ve BOS arasındaki serbest moleküllerin konsantrasyon farkı rol oynamadığı için plazmadaki serbest antimikrobiyal ajan konsantrasyonu önemlidir (12). Yüksek protein bağlanma özellikleri olan antibiyotiklerin BOS'a geçişleri, protein bağlanma oranları düşük olan antibiyotiklere göre daha düşüktür.

Yukarıda belirtilen faktörler antimikrobiyal ajanın BOS'a geçişinde önemli olmakla beraber en önemli faktör, kan beyin bariyerinin durumu, inflamasyonun varlığıdır. Şiddetli olmayan inflamasyon varlığında dahi kan beyin bariyerinin geçirgenliği belirgin şekilde artar. Pürülan menenjit varlığında antimikrobiyal ajanların geçişleri 100'lü, 1000'li katlarda artmıştır. Antimikrobiyal ajanlar BOS'a geçişlerine göre Tablo 1'de gruplandırılmıştır, bu gruplama menenjit tedavisinde fikir verici olabilir.

Antimikrobiyal ajanın bakterisidal etkinliğini gösterebilmesi için, BOS içerisinde yeterli konsantrasyonda serbest, aktif antibiyotik konsantrasyonuna ulaşılması gerekir. Ancak pürülan menenjit sırasında BOS'un artmış protein konsantrasyonu, kan beyin bariyerinden BOS'a geçen antimikrobiyal ajanların proteinlere bağlanması nedeniyle serbest ilaç miktarında azalmaya neden olur (12). Optimal etkinliği sağlanması için antimikrobiyal ajan konsantrasyonunun in-vitro belirlenen en düşük inhibitör konsantrasyonunun en az 10-20 kat üzerinde olması gereklidir (12). Bu, santral sinir sistemi enfeksiyonlarında antimikrobiyal ajanların genel kullanım dozlarından daha yüksek dozlarda kullanılmasına neden olan özelliklerden birisidir.

Antimikrobiyal ajanların BOS içerisindeki metabolizma hızları da önemlidir. Örneğin sefalotin, hızla metabolize edilir ve desasetilsefalotin oluşturulur, ancak bu metabolik ürünün antimikrobiyal özelliği yeterli değildir. Bu nedenle sefalotin tedavide tercih edilen bir ajan değildir. Ancak sefotaksim metabolik ürünü olan desasetilsefotaksim, ajanın kendisi kadar etkilidir ve tedavide sıklıkla kullanılan ajandır (11).

Antimikrobiyal ajanların bir kısmı BOS'tan araknoid vilüslardan basit emilim ile veya aktif olarak, enerji harcanarak çıkış pompalarından atılır. Çıkış pompaları, zayıf asitler, salisilatlar ve hatta menenjitin kendisi tarafından inhibe edi-

lir. Bu inhibisyon nedeni ile sefalosporinler gibi BOS'tan uzaklaştırılmaları çıkış pompaları ile yapılan antimikrobiyal ajanların menenjit sırasında BOS'ta kalış süreleri uzar ve konsantrasyonları daha yüksek seviyelere ulaşabilir (13).

Akut bakteriyel menenjitte etken sıklıkla tedavinin başlanacağı dönemde belirlenemez, bu nedenle tedavinin ampirik olarak özellikle hastanın yaş grubuna ve bulunan bölgenin özelliklerine göre başlanması gereklidir.

Haemophilus influenzae tip b: *H. influenzae* tip b aşısının rutin uygulanmadığı yörelerde, iki ayın üzerindeki çocuklar da üç yaşına kadar en sık tespit edilen mikroorganizma *H. influenzae*'dir. Uzun yıllara *H. influenzae* tip b (Hib) tedavisinde ampisilin kloramfenikol tedavisi ilk tercih tedavi olarak uygulanmıştır, ancak 1980'li yıllardan itibaren yapılmış olan çalışmalarda üçüncü kuşak sefalosporinlerin (sefotaksim, seftriakson) en az kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğunun gösterilmesi ile tedavi tercihi bu yönde değişmiştir. Üçüncü kuşak sefalosporin tedavisinin kombinasyon tedavisine göre avantajları 1. serum kloramfenikol monitörizasyonu ihtiyacının ortadan kalkması, 2. kloramfenikolün olası toksik etkilerinin önlenmesi, 3. günlük antibiyotik doz sayısında azalma, 4. beta-laktamaz üretimi nedeni ile ampisilin dirençli hale gelen Hib oranındaki artış nedeni ile ampisilin etkinliğinde azalma, ayrıca kloramfenikol asetiltransferaz üretimi nedeni ile kloramfenikol direncinin ortaya çıkışı ile tedavinin etkisiz kalma riski, 5. üçüncü kuşak sefalosporinlerin daha hızlı BOS sterilizasyon etkisinin varlığı gibi avantajları bulunmaktadır. Ampisilin dirençli hale gelen Hib suşlarının mutlaka kloramfenikol içinde hassasiyet araştırmasının yapılması gereklidir.

Sefotaksim ve seftriakson bakteriyel menenjit tedavisinde ilk tercih antibiyotikler arasında yer almaktadır ve iki ajan arasında çok sınırlı farklılıklar bulunmaktadır. Her iki ajanda klasik bakteriyel menenjit etkenlerine karşı oldukça etkilidir, BOS kültürlerinde hızlı eradikasyon sağlarlar ve yan etkileri az olan güvenilir ajanlardır. Sefotaksim 8 saatte bir kullanılırken, seftriakson uzun yarı ömrü nedeniyle iki dozda kullanılır (11).

Hib menenjittinde bugün için kabul edilen tedavi süresi 7-10 gündür. Komplike olmayan erken tespit edilen vakalarda 7 günlük tedavi yeterlidir (4,5).

Neisseria meningitidis; *N. meningitidis* izolatlarının çoğu penisilin ve ampisiline duyarlıdır. Penisilin G 250,000 U/kg/gün 4 saatte bir veya ampisilin 300-400 mg/kg/gün 4 saatte bir şeklinde önerilmektedir. Klasik olarak 7 günlük tedavi süresi yeterlidir (4,5). Son yıllarda nadir olmakla birlikte penisilin dirençli *N. meningitidis* izolatları rapor edilmektedir, özellikle Avrupa'dan rapor edilen vakalar olduğu için ülkemizde de izolatların bu yönden çalışılması gereklidir. Penisilin dirençli vakalarda da beta-laktamaz üretimi söz konusu olmadığı için (çok çok nadir olmakla birlikte) penisilin bağlayıcı proteinin afinitisinde değişiklikten söz edilmektedir. Bu nedenle penisiline yüksek direnç göstermeyen vakalar penisiline başarı ile tedavi edilebilirler. Ancak yinede izole edilen *N. meningitidis* penisiline dirençli ise (MIC >0.1 µg/ml) tedavide üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilmelidir.

Streptococcus pneumoniae: Penisilin G, ampisilin ve üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilen antimikrobiyal ajanlardır. Tedavi süresi 10-14 gündür. Özellikle 6-24 ay arasındaki çocuklarda menenjitin en sık nedeni olarak dikkate gelmektedir, ayrıca Hib aşısının rutin olarak kullanıldığı ülkelerde *S. pneumoniae* en sık menenjit etkeni olarak tespit edilmektedir. Bir diğer epidemiyolojik değişiklik de pnömokok izolatlarında artan penisilin direncidir. 1980'li yıllarda dikkate gelen penisilin direnci, bugün artık tüm dünyadan farklı oranlarda olmak üzere bildirilmektedir. İspanya'da tespit edilen (gelişen) ilk dirençli suş 23F çok kısa süre içerisinde tüm dünyaya yayılmış durumdadır. Bugün artık pnömokoklardaki penisilin direnci önemli bir klinik sorun olmuştur. Direnç oranları aynı ülke içerisinde farklı coğrafik özelliklere ve kültürel farklılıklara göre de değişiklik göstermektedir, bu nedenle lokal paternin bilinmesi tedavi planı için gereklidir. Özellikle belirli *S. pneumoniae* serotiplerinin daha yoğun direnç paterni taşıdığı da bilinmektedir. Penisiline duyarlı (MIC <0.1 µg/mL) *S.pneumoniae* suşlarında penisilin G veya ampisilin kullanılabilir. Penisiline orta derecede direnç (MIC=0.1-1.0 mg/mL) varsa ve izole edilen suş sefalosporinlere duyarlı ise (MIC <0.5 µg/mL) sefotaksim veya seftriakson ile tedavi tercih edilir. Pnömokok penisiline dirençli (MIC >1.0 µg/mL) ise sefalosporinlere duyarlılığı da saptanmalıdır. Üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç olmadığı gösterilir ise sefalosporinler, direnç varlığında (MIC ≥ 0.5 µg/mL) ise sefotaksim veya seftriakson ile birlikte vankomisin kullanılmalıdır (4,5).

Penisilin dirençli sefalosporin (sefotaksim, seftriakson) dirençli vakalarda tedavi seçeneği olarak vankomisin gündeme gelmektedir. Vankomisin tedavisindeki temel sıkıntı ise vankomisin BOS'a geçiştir, özellikle yetişkinlerde vankomisin BOS konsantrasyonlarının düşük kaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle dirençli vakalarda tedavi seçeneği olarak vankomisin, üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonu tercih edilmektedir (4,5). Bu kombinasyonun dirençli pnömokok üzerinde sinerjistik etkisi bulunmaktadır. Ancak özellikle Deksametazon kullanılan vakalarda inflamasyon hızla düzeldiği için antimikrobiyal ajanların BOS'a geçişi daha tartışmalı hale geleceğinden, dirençli pnömokok gösterilen vakalarda rifampisin eklenmesi önerilmektedir.

Ampirik Tedavi

Yenidoğan dönemi; olası etkenler; Grup B streptokok, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa*'ya yönelik olmalıdır, bir diğer ifade şekli ile tedavi hem Gram pozitif hem de Gram negatif spektrumlu olmalıdır. Bugün önerilen tedavi yaklaşımı penisilin G (ampisilin) aminoglikozit kombinasyonu veya penisilin G (ampisilin) üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonu şeklindedir. Son yıllarda, penisilin yerine ampisilin ve aminoglikozit olası toksisitesi nedeniyle de aminoglikozit yerine üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonu daha sık tercih edilir hale gelmiştir.

Tedavi önerisi:

Gebelik yaşı 29 haftadan küçük 0 – 28 gün arası prematüre bebek
Ampisilin (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde iki doz

+

Sefotaksim (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde iki doz

Gebelik yaşı 29 haftadan küçük 29 günden büyük bebek
Ampisilin (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde üç doz

+

Sefotaksim (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde üç doz

Gebelik yaşı 30 – 36 hafta arasında 0-14 günlük bebek
Ampisilin (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde iki doz

+

Sefotaksim (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde iki doz

Gebelik yaşı 30 – 36 hafta arasında 14 günden büyük bebek
Ampisilin (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde üç doz

+

Sefotaksim (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde üç doz

Gebelik yaşı 36 haftanın üzerinde 0-7 günlük bebek
Ampisilin (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde iki doz

+

Sefotaksim (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde iki doz

Gebelik yaşı 36 haftanın üzerinde 7 günden büyük bebek
Ampisilin (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde üç doz

+

Sefotaksim (her bir doz 100 mg/kg'dan) günde üç doz

Bir üç ay arası; Group B streptokok, *E. coli*, *L. monocytogenes*, *H. influenzae* tip b, *S. pneumoniae* olası etkenlerdir. Penisilin G ve üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilen tedavi yaklaşımıdır. Bu dönemde aminoglikozitler kan beyin bariyerini geçmediği için tercih edilmezler.

Tedavi önerisi:

Ampisilin 200 mg/kg/gün, şeklinde günlük toplam dozu ve 4 eşit bölünmüş dozda,

+

Sefotaksim 200 mg/kg/gün, şeklinde günlük toplam dozu ve günde 4 eşit bölünmüş dozda veya seftriakson 100 mg/kg/gün şeklinde günlük toplam dozu ve günde 2 eşit bölünmüş dozda şeklindedir.

Üç ay ve üzeri, olası etkenler; *H. influenzae* type b, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*'tir. Tedavi tercihi; 1950 – 1965 arası penisilin kloramfenikol ve sulfadiazin kombinasyonu, 1965 – 1975 arası ampisilin, 1975 sonrasında ampisilin kloramfenikol şeklinde olmuştur. 1980'li yıllardan sonra ise tercih üçüncü kuşak sefalosporinlere dönmüştür. Ayrıca tedavide sulbaktam ampisilin kombinasyonunda başarı ile kullanılmaktadır. Pnömonokok penisilin direncindeki artış nedeni ile direnç oranı yüksek olan yörelerde pnömonokok olasılığında ampirik tedavinin vankomisin üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonu şeklinde başlanması önerilmektedir (16).

BOS örneği eldesi ile yapılan Gram boyama bulgularına göre tedavi planı Tablo 2'deki şekilde verilebilir.

Uzun süredir intravasküler kateteri olan vakalarda stafylokokların etken olabileceğinin değerlendirilmesi gerekir ve ampirik tedavi; anti-stafylokokkal penisilin veya vankomisin ile başlanmalıdır. Hipotansiyon ve/veya şokta olan başvuran vakalarda aminoglikozitlerin ve kloramfenikolün etkili olmayacağı bilinmelidir.

Tedavi önerisi:

Sefotaksim 200 mg/kg/gün, şeklinde günlük toplam dozu ve günde 4 eşit bölünmüş dozda veya seftriakson 100 mg/kg/gün şeklinde günlük toplam dozu ve günde 2 eşit bölünmüş dozdur

Pnömonokok penisilin direnç varlığının da ise Sefotaksim 300 mg/kg/gün, şeklinde günlük toplam dozu ve günde 4 eşit bölünmüş dozda veya seftriakson 100 mg/kg/gün şeklinde günlük toplam dozu ve günde 2 eşit bölünmüş dozdur.

+

vankomisin 60 mg/kg/gün şeklinde günlük toplam dozu ve günde 4 eşit bölünmüş dozdur

Tablo 2. BOS bulgularına göre tedavi yaklaşımı

Gram boyama:
• Kok:
– Gram-pozitif Vankomisin + sefalosporin
– Gram-negatif Penicillin G
• Basil
– Gram-pozitif Ampisilin (penisilin. G) + sefalosporin
– Gram-negatif Sefalosporin
Kültür
– <i>S. pneumoniae</i> Vankomisin + sefotaksim veya seftriakson *
– Hib Sefotaksim veya seftriakson
– <i>N. meningitidis</i> Penisilin G veya ampisilin**
– <i>L. monocytogenes</i> Ampisilin + aminoglikozit
– Grup B streptokoklar Penisilin G
– <i>Enterobacteriaceae</i> Sefalosporin + aminoglikozit
– <i>Pseudomonas</i> Seftazidim + aminoglikozit

** Geniş açıklama için yazı içine bakınız
* *N. meningitidis*'de bölgesel olarak penisilin direnci söz konusu ise sefotaksim veya seftriakson tercih edilmelidir

Biz klinik uygulamamızda, pnömokok şüphesi olan vakalarımızda (gramında Gram pozitif diplokok görülen) tedaviye vankomisin, üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonu ile başlıyor ve kültür sonucuna göre devam ediyoruz

Bakteriyel menenjit sırasında çoğalan ve bakterisidal tedavi sırasında lizise uğrayan bakterilerden BOS içine salınan hücre duvarı yapılarının sitokinler ve kemoatraktanların inflamasyonu şiddetlendirdiği bilinmektedir (14). Günümüzde bakterinin antibiyotiklerle eradike edilmesi yanında konağın savunma mekanizmalarının neden olduğu zararlı etkilerin de azaltılması veya önlenmesi önem kazanmıştır. Kortikosteroidler bakteriyel menenjit tedavisinde inflamasyonu modüle edici ve azaltıcı etkileri nedeni ile tedavide yer almaktadır

Deksametazon; Hayvan deneylerinde deksametazon tedavisinin meningeal inflamasyonu, serebral ödemi, intrakranial basıncı ve beyin hasarını önlediği gösterilmiştir (15). İn vitro çalışmalar deksametazonun endotoksin salınımından önce uygulandığında, TNF- α ve IL-1 yapımını inhibe ettiğini göstermiştir. Deksametazon fosfolipaz aktivitesini inhibe ederek PAF ve araşidonik asit metabolitleri oluşumunu azaltır. Bakteriyel menenjitli çocuklarda yapılan çalışmalar deksametazonun meningeal inflamasyonu azaltarak klinik bulguları düzelttiğini, işitme kaybı, nörolojik sekel ve ölümleri azalttığını göstermiştir (15,16). Bu çalışmaların büyük bir kısmında vakaların çoğunluğunu H. influenzae tip b menenjitli hastalar oluşturmaktadır. Pnömokoksik menenjitli hastalarda deksametazon kullanımı ile ilgili az sayıdaki çalışma da deksametazonun faydalı etkilerini göstermiştir. Çocuklarda bakteriyel menenjit tedavisinin ilk 4 gününde 0.15 mg/kg/doz intravenöz deksametazonun altı saatte bir uygulanması kabul görmüştür. İki gün süre ile 12 saatte bir 0.4 mg/kg/doz intravenöz deksametazon kullanımının işitme kaybı ve nörolojik sekeller açısından etkinliğinin dört günlük deksametazon uygulamasından farklı olmadığı gösterilmiştir. Günümüzde 6 hafta veya iki aylıktan büyük bakteriyel menenjitli çocuklara IV antibiyotik uygulanmadan önce deksametazon verilmesi önerilmektedir (15-18). Bakteriyel menenjite neden olan tüm organizmalar gözönüne alındığında deksametazonun nörolojik defisitleri azalttığı görülmekle birlikte en önemli etkisinin şiddetli işitme kaybını azaltmak olduğu gösterilmiştir.

Menenjit tedavisinde etkili ajan kullanımı kadar ve belki daha önemli olan nokta tedavinin zamanında başlanması ve uygun tıbbi destek tedavisi ile izlemi mortalitenin yanında morbiditeyi de belirgin ölçüde düşürecektir.

Kaynaklar

1. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit I: Etiyopatogenez. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 57-66.
2. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit II: Klinik bulgular ve tanı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 128-38.
3. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit III: Tedavi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 217-23.
4. Ross KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis in children and adults. In Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT (ed). Infections of the central nervous system Lippincott-Raven 2nd ed 1997 Philadelphia 335-401.
5. Ross KL. Bacterial meningitis. In: Ross KL, ed. Central Nervous System Infectious Disease and therapy. New York: Marcel Dekker Inc, 1997: 99-126.
6. Feldman WE. Concentrations of bacteria in cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. J Pediatr 1976; 88(4 Pt. 1): 549-52.
7. Cherubin CE, Corrado ML, Nair SR, Gombert ME, Landesman S, Humbert G. Treatment of gram-negative bacillary meningitis: role of the new cephalosporin antibiotics. Rev Infect Dis 1982; 4 (Suppl): S453-64.
8. Landesman SH, Corrado ML, Shah PM, Armengaud M, Barza M, Cherubin CE. Past and current roles for cephalosporin antibiotics in treatment of meningitis. Emphasis on use in gram-negative bacillary meningitis. Am J Med 1981; 71: 693-703.
9. Cherubin CE, Marr JS, Sierra MF, Becker S. Listeria and gram-negative bacillary meningitis in New York City, 1972-1979. Frequent causes of meningitis in adults. Am J Med 1981; 71: 199-209.
10. Kim KS. Emerging molecular targets in the treatment of bacterial meningitis. Expert Opin Ther Targets 2003; 7: 141-52.
11. Lutsar I, Friedland IR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid. Clin Pharmacokinet 2000; 39: 335-43.
12. Chowdhury MH, Tunkel AR. Antibacterial agents in infections of the central nervous system. Infect Dis Clin North Am 2000; 14: 391-408.
13. Taylor EM. The impact of efflux transporters in the brain on the development of drugs for CNS disorders. Clin Pharmacokinet 2002; 41: 81-92.
14. Vandecasteele SJ, Knockaert D, Verhaegen J, Van Eldere J, Peetermans WE. The antibiotic and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis in adults: do we have to change our strategies in an era of increasing antibiotic resistance? Acta Clin Belg 2001; 56: 225-33.
15. Kaul A, Chandwani S. Dexamethasone in bacterial meningitis: to use or not to use? Indian J Pediatr 1996; 63: 583-9.
16. Saez-Llorens X, McCracken GH Jr. Antimicrobial and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am 1999; 13: 619-36.
17. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, Perez CM. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. JAMA 1997; 278: 925-31.
18. Ozen M, Kanra G, Kara A, Bakar EE, Ceyhan M, Secmeer G, Cengiz AB. Long term beneficial effects of dexamethasone on intellectual and neuropsychological outcome of children with pneumococcal meningitis. Scand J Infect Dis 2006; 38: 104-9.