

AKUT BAKTERİYEL MENENJİTLERDE TEDAVİ VE KORUNMA YÖNTEMLERİ

Ülker ÖNEŞ 1

ÖZET

Akut bakteriyel menenjitlerin tedavisi erken tanı, süpportif tedavisinin iyi uygulanması, komplikasyonların erken tanınması ve tedavisi ile en uygun antibiyotik kombinasyonunun kullanılması ile mümkündür.

Uygun bir antibiyotik veya kombinasyonu ilacın etkene karşı uygun bir antibakteriyel etkisi olması, serumdan serebrospinal sıvuya geçebilme özelliği ve intratekal verilebilmesi ile orantılıdır.

Bu yazında erken süt çocukluğu, çocukluk devresi ve erişkinde bakteriyel menenjitlerin çeşitli yönleri ile tedavileri ve korunma yolları özetlenmiştir.

SUMMARY

Therapy and prevention of bacterial meningitis.

Treatment of bacterial meningitis requires early recognition, careful attention to the principles of supportive care, anticipation and management of complications and also administration of specific antimicrobial therapy.

The appropriate antibiotic or antibiotic combination must have a bactericidal action against the infecting organism, must penetrate from serum to infected CSF or be injected intrathecally.

YENİDOĞAN MENENJİTLERİNDE TEDAVİ

Yenidoğan döneminin en korkulan bakteriyel infeksiyonu menenjitlerdir. Termindeki çocuklarda 1: 2000, preterm çocuklarda ise 3: 1000 oranında bakteriyel menenjit görülebilmektedir.

Yenidoğan menenjitli çocuklarda nörolojik sekel oranı da yüksek olduğundan erken tanı ve tedavi çok önemlidir (7).

Hastanın günde iki defa baş çevresinin ölçülmesi gereklidir. Bu serebral ödem, hidrosefali ve subdural efüzyon yönünden aydınlatıcı olur.

Çocuğun baş çevresinde önemli derecede bir artış olduğunda mutlaka daha ileri tetkikler yapılmalıdır (7).

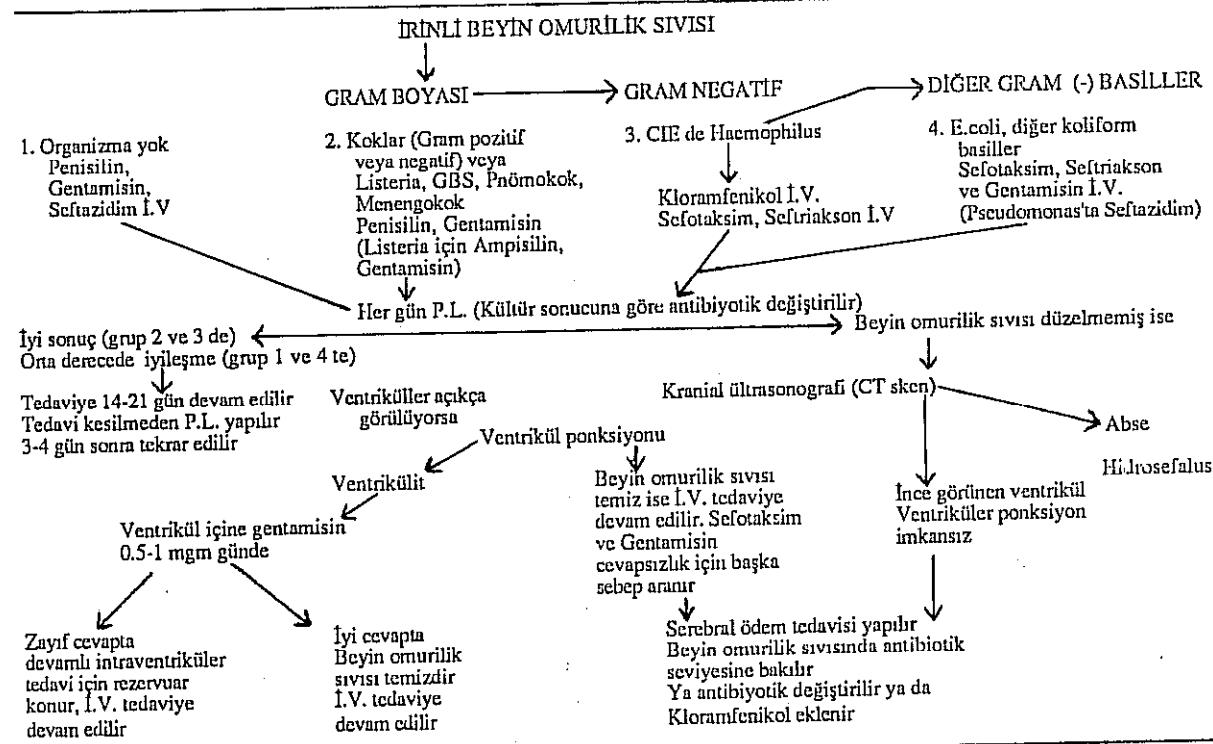
Serebral Ultrasonografi: Ventrikülit oluşumunu kontrol için ve tedaviye yanıtı görmek amacıyla ultrasonografi yapılır. Eğer ultrasonografi bulgularında herhangi bir şüpheli durum saptanır ise bilgisayarlı tomografi yapılmalıdır. İrinli menenjit gösteren yenidoğanlarda iyileşme belirtileri gözlenene kadar her gün ponksiyon yapılmalı ve hücre sayısı, biyokimyasal özellikler ve etkenler yönünden incelenmelidir. Düzelmeye görüldükten sonra üç günde bir ponksiyon yapılarak kontrol edilmelidir.

Antibiyotikler: Yenidoğan çocuklarda en sık görülen menenjit nedenleri B grubu streptokoklar ve *Listeria monocytogenes*'tir. B grubu streptokoklar için tercih edilecek antibiyotik penisilin G dir. 300. 000 ile 400. 000 ünite kg başına günde olmak üzere 4 doz halinde damar içine uygulanır. Pretermdeki çocuklarda doz daha düşük olabilir. *Listeria* menenjitlerinde ampicilin ve gentamisin bir arada kullanılmalıdır. Bu iki antibiyotik sinerjistik etki yapmaktadır. Yenidoğanlarda sık rastlanan diğer etkenler *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'dir. Böyle bir durumda üçüncü jenerasyon sefalosporinler (sefotaksim veya seftriakson) tercih edilmelidir. Üçüncü jenarasyon sefalosporinler amino glikozidlerle sinerjistik etki göstermektedir. Bu nedenle özellikle ağır seyreden vakalarda beraber kullanılmalıdır. Daha seyrek olarak *Haemophilus* menenjitleri görülebilmektedir. Bu durumda ampicilin, üçüncü jenerasyon bir sefalosporin veya kloramfenikol kullanılmalıdır. Tedavi süresi 14 günden daha kısa olmamalıdır. Gram negatif basillerle olan menenjitlerde ise tedaviye en az 3 hafta devam edilmelidir (4, 5, 6, 7, 8).

Şekil 1'de yenidoğan menenjitinde izlenecek tedavi şemaları özetlenmiştir.

1- Prof Dr; İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Infeksiyon, Klinik İmmünloloji, Allerji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul.

Şekil 1. Neonatal menenjit tedavisindeki prensipler.



Etkeni bilinmeyen menenjiterde penisilin, gentamisin ve seftazidim üçlü kombine tedavisi uygulanmalıdır. Seftazidim üçüncü jenerasyon sefalosporinler arasında *Pseudomonas*'lara karşı etkili olmalıdır. Etkeni bilinmeyen menenjiterde virus kültürleri, mikoplazma ve mantar tetikleri yapılmalıdır.

Ventrikül İçi Tedavi: İki durumda yapılmaktadır:

1) 24-48 saatte yukarıdaki tedavi uygulamasına rağmen iyileşme bulgusu gösteremeyenler.

2) Ventrikül genişlemesi veya ultrasonografide ventriküllerde ait bir bulgu saptandığı takdirde yapılmalıdır.

Ventrikül ponksiyonu yapıldığı zaman bulanık bir sıvı alındığı takdirde 0.5-1 mg gentamisin verilmelidir. Bu tedaviye iyi yanıt vermeyen çocukların Ommaya veya Rickham rezarvuarı

Tablo 1. Menenjit tedavisinde kullanılan sefalosporinlerin liköre geçiş özellikleri.

Antibiyotik	Dozaj	CSF/serum
Cefamandole	33 mg/kg (tek doz) 200 mg/kg/gün	% 10
Cefuroxime	50 mg/kg/(tek doz)	Bilinmiyor
Cefoxitin	1 g	Bilinmiyor
Moxalactam	50 mg/kg (tek doz) 200 mg/kg/gün	% 18.5
Ceftriaxone	70-100 mg/kg/gün	% 22.4
Cefoperazone	50-100 mg/kg (tek doz) 50-100 mg/kg/gün	% 3.4- % 5.9
Ceftizoxime	200 mg/kg (tek doz)	% 22.5
Cefotaxime	150-200 mg/kg (tek doz)	% 0.5-16
Ceftazidime	Bilinmiyor	Bilinmiyor

ventriküle yerleştirilmelidir. Ventrikül temizlenene kadar tedaviye devam edilir ve temizlenme olduktan sonra da iki hasta süre ile damar içi tedaviye devam edilir (7).

Nörolojik takip: Uygunuz ADH salgılanması yenidoğanlarda sık görülen bir durumdur. İlk günlerde bu çocukların sıvı alımı 30-40 ml/kg dozuna kısıtlanmalıdır.

Pülsasyon veren fontanel ve anormal ventrikül görüldüğünde şayet böbrekler normal çalışıyor ise damar içine mannitol kullanılabilir. Klinik düzelmeye olduğu takdirde 6-8 saat sonra bu tekrar edilebilir. Tedaviye diüretik eklenebilir. Steroidlerin tedavide değerleri yoktur.

Antikonvülsif ilaçlar: Yenidoğan menenjitlerinde konvulsiyon sık rastlanır ve profilaktik olarak fenobarbiton verilebilir. Başlangıç dozuolarak 20 mg/kg ile tedaviye başlanır.

Genel Tedbirler: Sıvı dengesi sağlanmalıdır. Kan basıncı ve kan gazları sıkı takip edilmelidir, hipoglisemi düzeltilmelidir. Pihtlaşma faktörleri yakından izlenmelidir. Ağız yolu ile beslenme akut devrelerde yapılmamalıdır, bebek damar içi yolla beslenmelidir. Vümin/Glükoz ile beslenme yapılabilir.

YENİ DOĞAN MENENJİTİNİN ALIŞLAGELMEMİŞ ŞEKİLLERİ

Citrobacter menenjitleri genellikle yeni-doğanlarda çok ağır seyretmekte ve abses oluşumuna yol açmaktadır. Bu nedenle böyle durumlarda etkili bir aminoglukozid uzun süre ile damar içi yolla çocuklara uygulanmalı ve ventrikül içi tedaviye de uzun süre devam edilmelidir. Yenidoğan ve erken süt çocuğu menenjitlerinde diğer korkulan bir etken de *Staphylococcus epidermidis*'dır, özellikle hidrosefali nedeniyle şant konulan vakalarda bu etkenle oluşan menenjitlere sık rastlanmaktadır. Tedavide flucloxacillin veya vancomycin kullanılması gereklidir ve ekseriya şantın çıkartılması lazımdır (1).

ÇOCUKLARDA BAKTERİYEL MENENJİT TEDAVİSİ

İki ay -10 yaş arası çocuklarda en sık görülen et-

kenler % 43,9 oranında menengokoklar ve % 12 oranında pnömokoklardır. Etken bakımından çocukluk çağında menenjitleri 2 gruba ayrılabilir:

1- Nörolojik bir hastalığı olup buna göre müdahale yapılmış olan vakalar.

Bu vakalarda % 50 oranında etken *Staphylococcus epidermidis* ve % 25 oranında da *Staphylococcus aureus*'dur. % 25 oranında ise enterokok, B grubu Streptokok, menengokok, pnömokok, *H. influenzae* B subtipi etkendir.

2- Nörolojik travması olanlar, immün yetmezliği olanlar, kronik kulak iltihabı veya sinüs problemi olanlar.

Bu grupta ise etkenler pnömokok ve menengokoklardır.

Tedavide en çok kullanılan antibiyotik kloramfenikoldür.

H. influenzae ve pnömokok menenjitlerinde 24-48 saat zarfında serobrospinal sıvayı steril hale getirilir. Verildikten 1 saat sonra pik yapar. 75-100 mg/kg dozunda IV olarak verilir (1, 4, 5, 6, 9).

Ampisilin: 10 gün süre ile 200 mg/kg önerilir. İlk 5 günde ilaç IV verilir. Sonra 5 gün IM uygulanır. Yüksek ampisilin dozları (400 mg/kg) ile 200 mg/kg arasında terapötik etki yönünden fark bulunmamıştır.

Yeni Sefalosporinler: *H. influenzae*'nin antibiyotiklere direnç göstermesiyle beta laktamaz stabil ve etkileri yüksek yeni sefalosporinler kullanılmıştır: Cefuroxime, cefotandol, cefoxitin, moxalactam, cefotaxime, cestizoxime, cefoperazone ve ceftriaxone.

Bu ilaçlardan üçüncü jenerasyon olanların *H. influenzae*'ye etkileri daha fazladır (8).

Tablo 1'de bu sefalosporinlerin dozları ve serebrospinal sıvuya geçişleri özetlenmiştir.

E. coli ve *S. pneumoniae* menenjitlerinde ceftriaxone ve cefotaxime'in çok etkili oldukları gösterilmiştir.

Trimethoprim-Sulfomethoxazole: *H. influenzae*'nın ampisiline dirençli suşlarında kullanılır, ayrıca *Proteus mirabilis* menenjitlerinde de etkiliği gösterilmiştir. *H. influenzae* tip B ile oluşan menenjitlerin tedavisinde ampisilin (veya penisilin) 130 - 400 mg/ kg/gün ve kloramfenikol 100 mg/kg/ gün tedavisi de klasik tedavide yerini korumaktadır. Dirençli suşlarda ise diğer kombinasyonlar denenir.

MENENJİTLERDE ANTİBİYOTİK DIŞI TEDAVİ

Bakteriyel menenjitlerin izlenmesinde serebrospinal sıvının özelliklerini tedaviye yanıtı en iyi bir şekilde gösterir. Lomber ponksiyon tedaviye başlandıktan 2 gün sonra yapılmaktadır. Spesifik kriterlere göre hücre sayısı 50'nin altına düşmüş, polimorf nükleer hücreler % 20 azalmış, glikoz 50 mg/dl'nin altına inmiş ve protein de 100 mg/dl'nin altına düşmüş ise tedavi sonlandırılır. Genelde ateşsiz geçen 5 gün ve total 10-14 günlük bir tedavi bakteriyel menenjit için yeterlidir (9).

KAFA İÇİ BASINÇ ARTIŞI: Serebral hastalıklarda kafa içi basıncının artışı çeşitli nedenlere bağlanır:

- 1- **Vazojenik ödem:** Beyin kapillerlerindeki endotel hücrelerinin permeabilite artışı.
- 2- **Sitotoksik ödem:** Beyinde ekstrasellüler mesafesinin daralması.
- 3- **Interstisyel ödem:** Periventriküler beyaz cev-

herde su ve sodyum artar; zira serebrospinal sıvıdan ventrikül duvarına doğru bir akım vardır. Sitotoksik değişiklikler granulositlerden salınan lizozomal elemanlarının etkisine bağlıdır.

Ödemi çözme için furosemide 0.5-1mg/kg, 2 saatte bir tekrar edilerek verilir. Glicerol 10 g / 100 ml IV yol ile verilir. Mannitol 1-1.5 g/kg dozunda 15 dakikada bolus halinde IV verilir.

Bakteriyel menenjitli çocuklarda konvülsyon ilk 12-48 saat içinde gözlenehilir, serebral kortikal iritasyon veya iskemiği gösterir. % 33 vakada konvülsyon görülebilir. Eğer konvülsyon 48 - 72 saatte de devam ediyorsa antikonvülsan tedavi şarttır. Bu amaçla damar içine veya kas içine fenobarbital 5 mg/ kg veya diazepam 0.3 mg/kg veya fenitoïn 18 mg/ kg veya paraldehid 0.15 mg/kg verilir. Bu ilaçların veriliş şekilleri ayrıntılı olarak tablo 2'de gösterilmiştir.

Kortikosteroidler:

Kortikosteroidlerin bakteriyel menenjit tedavisinde kullanımı çok tartışılmıştır. 16 yaşın üstündeki çocuklarda kullanıldığında ölüm olay-

Tablo 2. Bakteriyel menenjitte görülen konvülsyonların tedavisinde kullanılan ilaçlar.

İlaç	İnşiyal Doz	Enfüzyon hızı	Tek Enfeksiyonda max.doz	Tekrarlama süresi	Total max.doz
Diazepam	0.3 ml/kg	2 dak. IV	10 mg	15 dak.	40 doz
Fenobarbital	5 mg/kg	30 mg/dak. IV	390 mg	20 dak.	1.0 g
Fenitoïn	18 mg/kg	50 mg/dak. IV	1250 mg	-	1250 mg
Paraldehid	0.15 ml/kg	50 dak. IV	10 ml	1-4 saat	-

Tablo 3. Bakteriyel menenjit tedavisinde kullanılan steroidler.

Steroid Tedavisi	Erişkin	Çocuk
Hidrokortizon+ACTH	Hidrokortizon 45-400 mg/gün 5 gün devam sonra ACTH 25-200U 6. ve 7. günde IV veya IM	Hidrokortizon 2.5 mg/kg/gün 5 gün devam (IV) sonra ACTH 1.0 mg/kg/gün 6. ve 7. günde IM
Prednizon	10 mg günde 4 defa oral	
Metilprednizolon	600-1200 mg/gün	40 mg her 6 saatte bir 12 doz (IV) veya 500 mg/gün
Deksametazon		4.8 mg/M ₂ /gün I.M.

ları gözükebilir. Bu nedenle 16 yaşın altındaki çocukların denenebilir. Ancak steroid verilenlerle verilmeyenler arasında istatistikî bir fark bulunmamıştır. Diğer taraftan pnömokoksik menenjiti olan çocukların deksametazon tedavisi eklendiğinde antijen likörden kaybolmamaktadır (9).

Kortikosteroidlerin erişkin ve çocuklara veriliş şekilleri ve dozları tablo 3 de özetlenmiştir.

Uygunuz Antidiüretik Hormon Salgılanması:

Akut bakteriyel menenjitte % 8.3 oranında 130 mEq/l'nin altında kan sodyum değerleri bildirilmiştir. Kliniğe interne edilip derhal yüksek sıvı tedavisi gören vakalarda bu daha da belirgindir. Bu nedenle ilk günlerde sıvı miktarı 1000 ila 1200 ml/m² (40 mEq sodyum/litre) nin üzerine çıkılmamalıdır. Bakteriyel menenjitte ortalama plazma arginin vazopressin miktarı normale oranla daha yüksektir; bu da serebral ödem artırmır (9).

Komüterize Tomografi:

Bakteriyel menenjitli vakalarda tekrarlayan konvülsiyonlar, hemiparezi, sebat eden fontanel bombalığı, uzayan ateş, mental bozukluk gibi durumlarda komüterize tomografiden istifade edilir. % 25 vakada subdural sıvı, % 9 vakada serebral şişme ve % 14 vakada da epandimit saptanmıştır. % 5 vakada bazal menenkslerde bozulma ve % 9 vakada da fokal kortikal nekroz bulunmaktadır. % 19 çocukta iskemik infarkt, % 67'de hafif ventrikül genişlemesi ve % 14 vakada da belirgin ventrikül genişlemesi gözlenmiştir (9).

Prognos ile komüterize tomografi bulguları arasında kesin bir pozitif ilişki saptanmamıştır.

Subdural Efüzyon ve Ventrikülit:

Çocukluk çağı bakteriyel menenjitlerinde % 62 oranında subdural efüzyon saptanabilmektedir. Etken olarak % 45 oranında *H. influenzae* ve % 30 oranında da pnömokoklar sorumlu tutulmuştur. Subdural efüzyon saptanan çocukların aşağıdaki hususlara uymak gereklidir:

- 1- Hergün nörolojik muayenenin yapılması ve transillüminasyon
- 2- Baç çevresinin ölçülmesi
- 3- Komüterize tomografi
- 4- İnisiyel subdural parasentez yapılmalı, daha sonra ise tomografi bulgularına göre düzelmeyi izlemek için yapılmalıdır.

Dissemine Intravasküler Koagulasyon:

Dissemine damar içi kogülasyon oluştuğunda düşük dozda heparin kullanılır; 0.5 mg/kg 14 saatte bir olmak üzere damar iç yolla verilir. Şokla mücadele edilir. Hipotansiyonun düzeltilmesi ile mortalite oranı arasında yakın bir ilişki vardır.

Erişkinlerde Bakteriyel Menenjit Tedavisi:

Erişkinlerde görülen Gram negatif infeksiyonlarda özellikle *Enterobacter* infeksiyonlarında cefotaxime ve moxalactam kullanılır. *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* tedavisinde ticarcillin veya piperacillin ve aminoglikozid (gentamycin, tobramycin, amikacin) tedavisi önerilir (10).

Cefotaxime, moxalactam veya kloromfenikol ampüslinle kombine edilir.

Dirençli durumlarda betalaktam ve aminoglikozid yerine I. V. trimetpotrim-sulfametoksazol tercih edilebilir. *Serratia*, *Enterobacter* ve *Acinetobacter* menenjitlerinde özellikle bu ilaç kullanılır.

Yeni betalaktam antibiyotiklerden ceftazidime ve thienomycin'in etkileri ise henüz denenmemektedir. Süpüratif odakların (kronik sinüzit, otitis media, nöroşirürjikal müdahale, kafa travması) mutlaka temizlenmesi gereklidir.

Bakteriyel Menenjitlerde Profilaksi:

Menengokok menenjitlerinde kapsüllü suşlar daha çok yapıcı etkiye sahiptir; ağır geçirilen viral infeksiyonlar menengekok taşıyıcılığını kolaylaştırmaktadır ve ilk saptanan indeks menenjit vakası sonraki vakalara oranla daha çok bulasıcı niteliktir. Menengokok yönünden okul çağında en büyük riskli gruptur. Medikal personel ise ağız-ağıza solunum yapmışsa mutlaka profilaksi gereklidir. İndeks vakanın çevresi ise çok iyi taranmalıdır (2).

Menengokok taşıyıcılarında minocycline, rifampisin ve sulfadiazin kullanılır. Rifampisin tek başına % 93, sulfadiazine % 98, rifampisin ve minocycline kombine verilirse % 100 menengokok taşıyıcılığına etkilidir. Profilakside menengokok aşılarından da istifade edilir. 8 sero grubu vardır. Polisakkarid antijeni aşlarıdır. A,C,Y,W135 aşları vardır. İlk 3 ayda anneden çocuğa geçen antikorlar nedeniyle immünizasyona yanıt alınmaz. 6 ay-18 yaş arası yapılabılır. Tek doz (0.5 ml= 50 mikrogram) 3. ayda, 6. ayda, 18. ayda ve 5. yaşta yapılarak koruyucu seviye sağlanır. A aşısı

2 yıl koruyuculuğunu devam ettirir (3).

C aşısı, 3. ayda yapıldığında % 90 anti-C antikoru artar. 24 aydan küçük çocuklarda etkisi fazladır.

A, C, Y, W135 içeren kuadrivalan bir aşısı ise Amerikan ordusundaki askerlere kullanılmaktadır.

Haemophilus influenzae tip B:

Haemophilus influenzae tip B infeksiyonlarında pililer orofarenkse yapışma ve kolonizasyonda önemlidir.

Hem virulan hem de avirulan susular IgA proteaz maddesini yaparlar. Diğer taraftan kolonizasyon oranı *H. influenzae*'ya bağlı pnömoni, selülit ve artrit gösterenlerde epiglottit gösterenlere oranla daha fazladır. Hiperimmüngamma-globulinlerin etkisi de incelenmektedir (3).

Profilaktik tedavide ve portör takibinde rifampisin (20 mg/ kg/24 saat) verildiğinde % 96 oranında etkili olmaktadır. Ampisilin ise % 70 oranında etkilidir. Erişkinlerde sekonder vakanlar önlenmelidir. Çocuklara bulaşmasını azaltmak amacı ile erişkinlerde kolonizasyon önlenmelidir. Indeks vakanın çevresi taranmalıdır. *H. influenzae* B aşısı ile koruyuculuk sağlanır. Buradaki koruyucu antikor kapsüller polisakarid olan poliribozilribitol fosfata (PRP) karşı gelir (2,3).

Pnömokok ve Streptokok Aşları:

Pnömokokların 83 serotipi bilinmektedir. Fakat % 80 oranında infeksiyon 14 serotipe oluşur. 2 yaşın altındaki çocuklarda zayıf immünojeniktirler. 5 yıl koruyuculuğu devam eder. Risk gruplarına (HBS hastalığı, nefroz, Hodgkin, splenik disfonksiyon) aşı şarttır (3).

B grubu streptokoklar için aşı çalışmaları henüz tamamlanmamıştır (3).

KAYNAKLAR

1- Feigin R D : Bacterial meningitis beyond the neonatal period,"R D Feigin, J D Cherry (eds): Textbook of Pediatric Infectious Diseases" kitabında, s 439, W B Saunders Co, Philadelphia (1987).

2- Giode M P: Postexposure prophylaxis of bacterial meningitis "M A Sande, A L Smith, R K Root (eds): "Bacterial Meningitis" kitabında, s 123, Churchill Livingstone, New York (1985).

3- Gold R: Prevention of bacterial meningitis by immunological means "M A Sande, A L Smith, R K Root (eds): "Bacterial Meningitis" kitabında s 105, Churchill Livingstone, New York (1985).

4- Kaplan S L, Feigin R D: Treatment of meningitis in children, *Ped Clin North Amer* 30 : 259 (1983).

5- Krugman S, Katz S L, Gershon A A, Wilfert C: Infectious Diseases of Children, 8. Baskı, C V Mosby Co, St Louis (1985).

6- Marks MI: Pediatric infectious diseases for the practitioner, Springer - Verlag, New York (1985).

7- Mc Cracken, GH Jr: New developments in the management of neonatal meningitis "M A Sande, A L Smith, R K Root (eds): "Bacterial Meningitis" kitabında, s 159 Churchill Livingstone, New York (1985).

8- Neu H C: Use of cephalosporins in the treatment of bacterial meningitis: "M A Sande, A L Smith, R H Root (eds): "Bacterial Meningitis" kitabında, s 203, Churcill Livingstone, New York (1985).

9- Overturf G D: Therapy of meningitis in children: An overview " M A Sande, A L Smith, R K Root (eds) : "Bacterial Meningitis" kitabında s. 167, Churchill Livingstone, New York (1985).

10- Rahal J J Jr: Therapy of negative bacillary meningitis in adults: "M A Sande, A L Smith, R H Root (eds): "Bacterial Meningitis" kitabında, s 193, Churchill Livingstone, New York (1985).