

0-5 AYLIK BAKTERİYEL MENENJİTLİ ÇOCUKLARIN TEDAVİSİNDE DEKSAMETAZONUN YERİ

Esra KARASULU ÖZYALÇIN¹, Gülnur TOKUÇ², Yasemin AKIN EKMEKÇİOĞLU², Ahmet ÖZGÜNER³

Pürülan menenjitte, bakterilerin antibiotikler tarafından öldürülmesinden sonra, bakteri ürünlerinin subaraknoid aralıkta kalıp enflamatuvar cevaba yol açtığı gösterilmiştir. Bu cevap bazen konağa zarar verebilmektedir. Kortikosteroidlerin antienflamatuvar etkileri bu cevabın engellenmesini sağlayabilmekte ve özellikle Haemophilus Influenza'ya bağlı menenjitlerde yararlı olmaktadır. Yeni doğan ve erken süt çocukluğu dönemi pürülan menenjitlerinde ise steroidin yeri konusunda yeterli çalışma yoktur. Bu çalışma, beş aylıktan küçük menenjitli hastalarda, deksametazonun bakteriel menenjitin seyir ve prognozu üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacı ile planlanmıştır. Hastahanemiz çocuk kliniğine 1.1.1996-1.11.1996 tarihleri arasında başvuran ve akut bakteriyel menenjit tanısı alan yaşları beş ayın altında toplam 40 hastayı kapsamaktadır. Hastaların rastgele seçilen yarısına antibiotiklere ilave olarak deksametazon verilmiş, diğer gruba ise verilmemiştir. Çalışma sonuçlarına göre yenidoğan ve süt çocukluğu dönemi pürülan menenjitlerinde antibiotiğe ilave deksametazon kullanımının, BOS'taki hücre sayısını daha erken azaltmasına karşın, hastahanedeki kalış süresi, mortalite ve morbidite üzerine bir etkisi olmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Bakteriyel menenjit, deksametazon

THE EFFECTIVENESS OF DEXAMETHASONE IN THE THERAPY OF BACTERIAL MENINGITIS OF THE INFANTS 0-5 MONTHS OLD

In bacterial meningitis, it was shown that, bacterial products which were left in subarachnoidal space after the death of bacteria with antibiotics, can lead to inflammatory reactions. These reactions may sometimes become harmful to the organism. Corticosteroids may prevent these inflammatory reactions by means of their antiinflammatory effects, and can be effective especially in Haemophilus Influenza meningitis. But in neonatal and early infant period purulent meningitis, there is no sufficient research showing the place of corticosteroids in treatment. This study was planned to evaluate the dexamethasone effect on duration and prognosis of bacterial meningitis in the patients younger than 5 months. This study consists of 40 patients younger than 5 months interned with the diagnosis of acute bacterial meningitis who applied to our hospitals pediatric clinic between 1.1.96- 1.11.96. The half of the patients who were randomly selected were administered dexamethasone in addition to antibiotics and the rest were treated with only antibiotics. The results of this study showed that although the treatment with dexamethasone in addition to antibiotics in neonatal and early infant period purulent meningitis decreases the number of cells in CSF earlier, it has no effect on the staying period in the hospital, mortality and morbidity.

Keywords: Bacterial meningitis, dexamethasone

Bakteriyel menenjit, etkili bakterisid antimikrobik ilaçların varlığına rağmen, dünya çapında ciddiyetini koruyan bir hastalık olup, mortalite ve morbiditesi kabul edilemeyecek kadar yüksektir. Yenidoğan dönemi dışındaki çocukluk çağı bakteriyel menenjitlerinin en sık görülen üç etkeni, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis ve Streptococcus pneumoniae'dir. Yenidoğan döneminde ise, B grubu streptokoklar, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae gibi gram negatif basiller ve Listeria monocytogenes en önemli menenjit etkenleridir. Mortalite oranı, yenidoğan menenjitlerinde % 10-50 arasında değişmektedir. Ayrıca %20'yi aşan uzun vadeli nörolojik sekel oranı yüksek kalmaya devam etmektedir. Bunların en önemlileri işitme kaybı, zeka geriliği ve epilepsidir^{1,2,3,4,5,6,7}.

Son yıllarda yapılan birçok laboratuvar çalışması ile, canlı meningeal patojenlerin merkezi sinir sistemine zarar veren tek etmen olmadığı gösterilmiştir. Hücre duvarı parçaları ve endotoksinler gibi bazı bakteri

ürünleri, bakterilerin antibiotikler tarafından öldürülmesinden sonra subaraknoid aralıkta kalmakta ve inflamatuvar cevaba yol açmaktadır.

Bu bakteriyel ürünlerin etkileri spesifik olarak engellenmedikçe, antibakteriel tedavideki gelişmeler ile menenjit prognozunda düzelmeye sağlamak mümkün görülmemektedir^{8,9,10,11,12,13,14,15}. Bu konuda umut veren bir araştırma alanı, akut bakteriyel menenjitlerde inflamatuvar cevabın rolüdür. Bazı araştırmacılar, inflamatuvar cevabın enfeksiyonu kontrol altına almakta pek etkili olmadığına ve hatta merkezi sinir sistemine zarar verdiğine inanmaktadırlar. Bu nedenle, konağın menenks enfeksiyonuna cevabını tamamen veya kısmen ortadan kaldırmayı ek bir tedavi olarak tanıtmaktadırlar^{3,11,12,13,14,15}.

Bakteriyel menenjitli çocukların beyinlerindeki ağır fizyopatolojik değişikliklerin bu hastaların prognozunda önemli etkileri olduğu düşünülmektedir. En belirgin değişiklikler arasında, kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin artması, sitotoksik ve

vazojenik beyin ödemi ve intrakraniyel basınç artması bulunur. Bu değişiklikler, beyin perfüzyon basıncında azalmaya, beyin kan akımında düşmeye, dolayısı ile bazı hastalarda beyinde iskemiye ve yapısal hasara neden olabilir.

Kortikosteroidlerin antienflamatuvar etkileri ve vazojenik beyin ödemi azaltmadaki bilinen etkinlikleri, bakteriyel menenjitli hastalarda destekleyici tedavi olarak kullanımlarını gündeme getirmiştir. Yapılan gerek deneysel ve gerek klinik çalışmalarla kortikosteroidlerin yararlı etkilerinin görüldüğü hasta grupları tanımlanmıştır. Üç aydan büyük ve etkenin H.Influenza olduğu hastalarda yardımcı kortikosteroid tedavisi önerilmektedir. Yenidoğan ve erken süt çocukluğu dönemi pürülan menenjitlerinde ise steroidin yeri konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma, beş aylıktan küçük menenjitli hastalarda, deksametazonun bakteriyel menenjitin seyir ve prognozu üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacı ile planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğine 1 Ocak 1996 - 1 Kasım 1996 tarihleri arasında başvuran ve akut bakteriyel menenjit tanısı alan yaşları 5 ayın altında toplam 40 hastayı kapsamaktadır. Hastalar rastgele iki gruba ayrılarak; birinci gruba antibiotiklere ilave olarak deksametazon verilmiş, ikinci gruba ise verilmemiştir.

Tüm hastalardan ayrıntılı öykü alınmış, fizik incelemeleri yapılmış, kan sayımları, idrar analizleri, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitleri incelenmiş ve lomber ponksiyon yapılarak beyin omurlik sıvısı (BOS) analizleri yapılmış, BOS ve kan kültürleri alınmıştır. İkinci lomber ponksiyon tedavinin başlangıcından sonraki 36-48. saatte uygulanmış; klinik duruma göre gerekli olgularda 7-10 günlük aralarla ponksiyon tekrarlanmıştır. Ponksiyonla alınan BOS'ta hücre sayımı yapılmış, protein, şeker ve laktik asit seviyelerine bakılmış, yayma yapılarak hücre yapıları ve mikroorganizmalar açısından değerlendirilmiş, BOS kültürleri alınmıştır. Uzun süren ateş, fokal nörolojik bulgu, baş çevresinin hızlı büyümesi gibi durumlarda bilgisayarlı beyin tomografisi çekilmiştir.

Tedavi olarak başta ampirik olarak yenidoğanlara 100 mg/kg/gün ampisillin + 5 mg/kg/gün gentamisin, 1-3 aylık çocuklara 200 mg/kg/gün ampisilin ve 100 mg/kg/gün seftriakson, 3-5 aylık çocuklara ise 100 mg/kg/gün seftriakson başlanmış, kültür sonuçlarına göre gerekli değişiklikler yapılmıştır.

Deksametazon alan gruba ilk antibiotik dozundan önce başlanmak üzere 0.15 mg/kg/doz günde 4 kez ve 4 gün süre ile deksametazon verilmiştir. Hastaların gelişimleri; tedaviden 3-6 ay sonra Türk çocuklarına uyarlanmış Denver gelişimsel tarama

testi ile değerlendirilmiştir. İşitmeleri ise taburcu olduktan 3-6 ay sonra Brain Stem Auditory Evoked Potentials (BAEP) ile değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analizlerde X² ve student t testi ile değerlendirilmiş, p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamız kapsamına alınan toplam 40 hastanın deksametazon alan 20'sinin 8'i kız 12'si erkek; deksametazon almayan diğer yansının (kontrol grubu) ise 7' si kız, 13'ü erkekti ve iki grup arasında cinsiyet dağılımı yönünden fark yoktu.

Deksametazon grubunun ortalama yaşı 35.6 ± 9.5 gün (2-134 gün); kontrol grubunun ise 27.2 ± 8.72 gün (3-118 gün) olarak bulundu ve iki grubun yaş dağılımları farklı değildi (Tablo I).

Tablo I. Hastaların Özellikleri

Hastaların Cinsiyeti	Deksametazon alanlar		Deksametazon almayanlar	
	Kız 8	Erkek 12	Kız 7	Erkek 13
Ortalama Yaş	35,6 ± 9,5 gün		27,2 ± 8,72 gün	
Yatış öncesi ort. semptom süresi	1,75 ± 0,7 gün		1,5 ± 0,6 gün	
Tedavi öncesi BOS bulguları	BOS şekeri/ Kan şekeri		0,33	
	Protein		162 ± 121 mg/dl	
	Laktik asit		165,5 ± 128,8 mg/dl	
	Hücre		2962 ± 320 /mm ³	
Tedavinin 2. gününde BOS bulguları	BOS şekeri/ Kan şekeri		0,38	
	Protein		151,6 ± 132,5 mg/dl	
	Laktik asit		136 ± 123,2 mg/dl	
	Hücre		492,6 ± 22 /mm ³	
Hastanede yatış süresi	15,9 ± 10,95 gün		17,3 ± 11,9 gün	

Her iki gruptaki hastalar tedaviden önce konvülsiyon (deksametazon grubunda 8; kontrol grubunda 9 hastada konvülsiyon vardı), hastaneye yatıştan önceki ortalama hastalık süresi (deksametazon grubunda 1.75 ± 0.7 gün ve kontrol grubunda 1.5 ± 0.6 gün), hastalarda görülen hiperbilirubinemi; başlangıçtaki genel durum bozukluğu ve bilinç durumu açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında fark bulunmadı.

Laboratuvar tetkiklerinde her iki grupta tedavi öncesi kan ve BOS biokimyası açısından istatistiki fark yoktu. Tedavinin 36-48. saatinde alınan BOS'ta glikoz artış hızı deksametazon grubunda, almayanlara göre bir fark göstermedi.

Protein ve laktik asit düşme hızı her iki grupta farklı değildi. Hücre sayısında azalma ise deksametazon alan grupta anlamlı düzeyde idi (p=0.02). Her iki grubun hastanede yatış sürelerine bakıldığında, deksametazon alanlarda 15.9 ± 10.9; kontrol grubunda ise 17.3 ± 11.9 gün olup aralarında istatistiksel fark

bulunmadı. Hastaların BOS ve/veya kan kültürlerinden deksametazon alanların 14'ünde; kontrol grubundakilerin 12'sinde üreme oldu (Tablo II).

Tablo II. BOS ve/veya kan kültüründe üreyen ajanlar

	Deksametazon alanlar	Deksametazon almayanlar
Klebsiella	7	10
Non fermentatif Gr (-) bakterisi	1	-
Stafilokok	2	-
Enterobakter	2	1
Pnömonokok	2	1
Citrobakter	-	1

Hastalar taburcu olduktan 3-6 ay sonra Türk çocuklarına uyarlanmış Denver Gelişimsel Tarama testi ile değerlendirildiklerinde her iki grupta ikişer hastada gecikmeler olduğu görüldü. Aynı dönemlerde yapılan BAEP testlerinde her iki grupta da birer hastada işitme kusuru saptandı. (Tablo II).

TARTIŞMA

Antibiyotiklerin yarım yüzyılı aşkın süredir klinikte kullanılmalarına rağmen, bakteriyel menenjit mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Özellikle yenidoğan ve süt çocuğunda menenjite bağlı ölüm ve sekel oldukça siktir^{16,17,18,19,20}.

Tedavide seçilecek ilaç, yaş gruplarına ve etkene göre değişmekle beraber, bakteriyel menenjitlerde ana tedavi antibiyotiklerdir. Çok güçlü antibiyotikler geliştirilmesine rağmen mortalite ve morbidite oranında beklenen azalma sağlanamamıştır^{21,22,23}. Bu nedenle yardımcı tedaviler gündeme gelmiş, özellikle dexametazonun etkinliği konusunda çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır^{20,24,25}. Tuomanen ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada steroidlerin subaraknoid aralıktaki enflamasyonu azalttığını, pnömokok menenjitinde menenkslerdeki lökosit kütlelerinde azalma sağladığını ve BOS çıkış direncini azalttığını göstermişlerdir²⁶. Tauber ve arkadaşları, dexametazonun beyin ödemi azaltıp, BOS basıncı ve laktat içeriğini düşürdüğünü saptamışlardır²⁷. Araştırmacılar dexametazonun erken dönemde, antibiyotikten önce, antibiyotiğin ortaya çıkarttığı otoliz ve mikroorganizma ürünlerinin salıverilmesinden önce verildiğinde daha yararlı olacağını öne sürmüşler ve deneysel çalışmalarla bunu ispatlamışlardır²⁸. Deksametazonun önemli bir etkisi de bakteriyel menenjit sırasında ortaya çıkan sitokinlerin kaynağı olan mononükleer hücreler ve astrositlerden sitokin salınmasının engellenmesidir²⁸.

Yapılan klinik çalışmalarda da H. Influenza

menenjitlerinde deksametazon alan grup tedaviye daha erken yanıt vermekte, sekel oranı da daha düşük bulunmaktadır^{19,20,25,28}. Bu deneysel ve klinik çalışmaların ışığı altında, üç ayın üstündeki bebek ve çocuklarda, özellikle Heamophilus Influenza menenjitlerinde yardımcı tedavi olarak deksametazon önerilmektedir. Yenidoğan menenjitlerinde ise bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, hastalarımızın 48. saatte BOS değerlendirilmelerinde, deksametazon alanlarda hücre azalma oranını kontrol grubuna göre anlamlı, diğer parametrelerdeki düzelme ise anlamsız olarak saptadık. Hastalarımızın % 30'unu kaybettik. Kaybedilen hastaların yarısı deksametazon alan grupta, diğer yarısı ise almayan grupta idi. Sonuçta, dexametazonun mortalite üzerine bir etkisi olmadığı düşünüldü. Hastahane yatış süreleri de iki grupta farklı değildi. Gelişmeleri ve işitme yetenekleri izlenen olgularda problem gösterenler deksametazon alan ve almayan gruplarda eşit sayıda idi. deksametazon alan grupta yan etki olarak, sadece bir olguda hafif bir gastrointestinal kanama saptandı, tedavi kesilince sorun ortadan kalktı.

Bu konuda olgu sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel çalışma yapılmadı. Önceki çalışmalarda, dexametazonun özellikle, H.Influenza menenjitlerinde mortalite ve morbiditeyi önleme açısından etkin olduğu görülmüştür. Bizim çalışma grubumuz, yenidoğan ve erken dönem süt çocuklarıdır ve hiçbirinde H. Influenza üretilmemiştir. Bu nedenle dexametazonun etkinliği saptanamamış olabilir.

Bu bulgulara göre, bu çalışmada yenidoğan ve erken süt çocukluğu dönemi pürülan menenjitlerinde antibiyotiğe ilave deksametazon kullanımının, BOS'taki hücre sayısını daha erken azaltmasına karşın, hastahane kalış süresi, mortalite ve morbidite üzerine bir etkisi olmadığı görüldü. Ancak bu konuda daha geniş serili çalışmaların yararlı olabileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Booy R, Kroll S. Bacterial meningitis in children. Current Opinion in Pediatrics. 6:29-35, 1994.
2. Klein JD, Feign RD, McCracken GH. Report of the task force on diagnosis and management of meningitis. Pediatrics. 78: 959-82, 1986.
3. Nathavitharana KA, Tarlow MJ. Current trends in management of bacterial meningitis. British J Hosp Med. 50(7):403-407, 1993.
4. Wegner JD, Hightower AW, Facklam RR, Gaventa S, Broome C. Bacterial meningitis in the United States, 1986: Report of multistate surveillance study. J Infect Dis, 162: 1316-23, 1990.
5. Unhanand M, Mustafa MM, McCracken GH. Gram negative enteric bacillary meningitis: a twenty one year experience. J Pediatr, 122: 15-23, 1993.
6. Del Rio MA, Chrane D, Shelton S, McCracken GH, Nelson JD. Ceftriaxone versus ampicillin and chloramphenicol for treatment of bacterial meningitis in children. The Lancet, 4: 1241-44, 1983.

7. Dodge PR, Hallowell D, Feign RD, Holmes SJ, Kaplan SL et al. Prospective evaluation of hearing impairment as a sequelae of acute bacterial meningitis. *New Eng J Med*, 311 (14): 869-74, 1984.
8. Pfister HW, Fontana A, Tauber MG, Tomasz A, Scheld WM. Mechanism of brain injury in bacterial meningitis: workshop summary. *Clin Infect Dis*, 19:463-79, 1994.
9. Dodge PR, Swartz MN. Bacterial meningitis- a review of selected aspects II. Special neurologic problems, postmeningitic complications and clinicopathological correlations. *New Eng J Med*, 272 (18): 954-61, 1965.
10. Lopez-Cortes LF, Cruz-Ruiz M, Gomez Mateos J, Jimenez-Hernandez D, Palomino J, Jimenez E. Measurement of levels of TNF and IL 1 in the CSF of patients with meningitis of different etiologies: Utility in the differential diagnosis. *Clin Infect Dis*, 16:534-9, 1993.
11. Arditi M, Manogue KR, Caplan M, Yogev R. Cerebrospinal cachectin/TNF and platelet activating factor concentrations and severity of bacterial meningitis in children. *J Infect. Dis*, 162: 139-47, 1990.
12. Stevens DL. Sitokinler: Güncelleştirilmiş özet. Enfeksiyon hastalıkları gündemi, 8: 175-80, 1995.
13. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Cavines VS, Swartz MN. Acute bacterial meningitis in adults. *New Eng J Med*, 328: 21-8, 1993.
14. Chao CC, Hu S, Close K, Choi CS, Molitor TW, Novick WJ, Peterson P. Cytokine release from microglia: differential inhibition by pentoxifylline and dexamethasone. *J Infect Dis*, 166: 8476-53, 1992.
15. Yalçın I. Menenjitler. Neyzi O, Ertuğrul T (düz). *Pediatric I bölüm 10*, 2. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1993, 616-622.
16. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Kein JO (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Ch. 98, 15th edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996, 528-535.
17. Gotff SP. Neonatal sepsis and menengitis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Ch. 98, 15th edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996, 528-535.
18. Girgis NI, Farid Z, Mikhail I, Farrag I, Sultan Y, Kilpatrick ME. Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. *Pediatr Infect Dis J*:8:848-51, 1989.
19. Odio CM, Faingezicht I, Paris C, Nassar M, Baltodano A, Rogers J, Saez LX, Olsen K. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *New Eng J Med*, 324: 1525-31, 1991.
20. Lebel MH. Meningitis. In: Oski FA, DeAngelis CD, Feigin RD, McMillan Ja, Warshaw JB (eds) . *Principles and Practice of Pediatrics*. Vol 1, Ch 20. 14.2, 2nd edition. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1994, 525-28.
21. Saez-Llorenz X, McCracken GH. Meningitis. In: Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM. (eds) *Infectious Diseases in Children*, Ch 14, 9th ed. St. Louis, Mosby Year Book Co, 1992, 246-259.
22. Kabra SK, Kumar P, Verma IC. Dexamethasone in bacterial meningitis. *Indian J Pediatr*. 58: 421-29, 1991.
23. Lebel MH, Freij B, Syrogiannopoulos GA, Chrane DF, Hoyt RN et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis (results of two double-blind, placebo controlled trials). *New Eng J Med*, 13:964-71, 1988.
24. Daum RS, Hall CB. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in infants and children. *Pediatrics*, 86(1): 130-33, 1990.
25. Tuomaqnen E, Hengsler B, Rich R, Bray MA, Zak O, Tomasz A. Nonsteroidal antiinflammatory agents in the therapy for experimental Pneumococcal meningitis. *J Infect Dis*, 155(5): 985-90, 1987.
26. Tauber MG, Khayam BH, 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*, 131(3):528-34, 1985.
27. Mahmoud MM, Ramilo O, Olsen KD, Franklin PS, Hansen EJ, Beutler B, McCracken GH. Tumor necrosis factor in mediating experimental Haemophilus influenza Type B meningitis. *J Clin. Invest*. 86:1253-9, 1989.
28. Schaad UB, Lips U, Gnehm HE, Blumberg A, Heinzer I, Wegwood J. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. *Lancet*, 342: 457-61, 1993.