

ÇOCUKLUK ÇAĞI BAKTERİYEL MENENJİT TEDAVİSİNDE DEKSAMETAZONUN YERİ

Eray DİRİK, Figen TAŞKIN

D.E.Ü. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Bakteriyel menenjitte oluşan serebral hasarın bakterinin direkt etkisinden çok, konağın gösterdiği enflamatuvar yanıtı bağlı olduğu düşünülmektedir. Antiinflamatuvar etkileri nedeniyle, bakteriyel menenjit tedavisinde kortikosteroidler kullanılmaya başlanmıştır. Deksametazonun beyin ödemi, BOS laktat düzeyini, BOS basıncını ve kan beyin engeli geçirgenliğini azalttığı gösterilmiştir. Antibiyoterapi ile birlikte kullanılan deksametazonun, bakteriyel menenjitte klinik düzelmeyi hızlandırdığı ve komplikasyonları azalttığı kabul edilmektedir.

Anahtar sözcükler: Bakteriyel Menenjit, tedavi, serebral enflamasyon, Deksametazon

SUMMARY

In bacterial meningitis, cerebral damage is mainly the result of activation of host inflammatory pathways rather than the direct effect of the causative organisms. Because of their antiinflammatory effects, corticosteroids have been employed as adjunctive therapy of bacterial meningitis. Dexamethasone has been shown to produce significant reductions in intracranial pressure, brain edema, lactate concentrations of cerebrospinal fluid and blood brain permeability. Dexamethasone, in combination with antimicrobial therapy, reduces the rates of neurologic sequelae and improves outcome of meningitis.

Key words: Bacterial meningitis, treatment, cerebral inflammation, dexamethasone

Antibiyoterapi alanındaki ilerlemelere ve geliştirilen yoğun bakım tekniklerine rağmen bakteriyel menenjit, hala morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan ve sık rastlanan bir hastalıktır (1-3). Bakteriyel menenjit sonrası sensorinöral işitme kaybı, epilepsi ve diğer nörolojik sekeller görülebilmektedir. Beyin omurilik sıvısında (BOS) yüksek bakterisid aktiviteye ulaşan yeni antibiyotiklerin kullanılmasına rağmen, morbidite ve mortalitede beklenen azalmanın gözlenmesi bakteriyel menenjit patofizyolojisinin tekrar gözden geçirilmesini gerekli kılmıştır.

Yapılan deneysel çalışmalar bakteriyel menenjitte oluşan serebral hasarın mikroorganizmanın direkt etkisinden çok, konağın gösterdiği enflamatuvar yanıtı bağlı olduğunu göstermiştir (3-6). Meninkslerdeki hücre hasarının önlenmesi için bu enflamatuvar yanıtın ortadan kaldırılması gerekmektedir. Bu amaçla değişik antiinflamatuvar ajanlar denenmiş, en iyi yanıt ise deksametazonla alınmıştır.

Steroidler, in vitro olarak makrofajlardan ve diğer konakçı hücrelerden enflamatuvar sitokinlerin salınımını önlemektedirler. Yapılan

hayvan deneyleri bakteriyel menenjit sırasında oluşan enflamatuvar yanıt ve buna bağlı organ hasarının steroid tedavisiyle önlenebileceğini göstermiştir (4,5,7-9). Bakteriyel menenjitte, kan beyin engelini oluşturan kapiller hücre geçirgenliğinde ve kafa içi basıncında artış olmakta, sitotoksik ve vazojenik beyin ödemi gelişmektedir. Antibiyotik tedavisi sırasında oluşan bakteriyel lizis, BOS'a serbest bakteri hücre duvar fragmanlarının salınmasına yol açmaktadır (4,5,9). Bu fragmanlar, interlökin -I ve tümör nekrozis faktör gibi proinflamatuvar sitokinlerin lokal indüksiyonuna sebep olmaktadır. Sitokinlerin etkisiyle serebral kapiller endotel bütünlüğü bozulmakta, tromboz, sitotoksik ve vazojenik beyin ödemi ve kafaiçi basıncında artış ortaya çıkmaktadır(6-8,10,11). Deneysel çalışmalar kortikosteroidlerin, özellikle deksametazonun meninks lökosit içeriğini, beyin ödemi, BOS laktat konsantrasyonu ve basıncını, kan beyin engeli geçirgenliğini azalttığını göstermiştir (7,9, 11-13). Deksametazon, mononükleer hücre ve astrositlerden tümör nekrozis faktör ve interlökin-I salınmasını engellemektedir. Deksametazonun interlökin-I üzerine etkisi birkaç şekilde olmaktadır: İnterlökin-I geninin transkripsiyonunun inhibisyonu, mRNA stabilitesinin azaltılması, ekstrasellüler sıvıya interlökin -I salınımının engellenmesi (8). Deksametazon ayrıca mRNA miktarını azaltarak ve translokasyonu önleyerek TNF salınımını engellemektedir. Bu son etkinin ortaya çıkması için ilk doz deksametazonun

endotoksin, makrofajları uyarmadan önce uygulanması gerekmektedir. Antibiyotik tedavisi ile BOS içine büyük miktarlarda salınan endotoksin, makrofajları indükleyerek deksametazonun etkisini azaltmaktadır. Bu nedenle deksametazonun ilk antibiyotik dozu verilmeden önce başlanması uygundur (3-6,11,14). Çocukluk çağı bakteriyel menenjitlerinde kortikosteroid kullanımı ile ilgili ilk çalışmalar 1969'da yapılmıştır. Metilprednizolon ve deksametazon kullanılan bu çalışmalarda kortikosteroidin yararlı ya da zararlı etkisi saptanamamıştır (5). Son yapılan çalışmalarda ise özellikle Haemophilus influenza ve Streptococcus pneumoniae'ya bağlı menenjitlerde deksametazon uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre ateş süresinin kısaldığı, BOS kan / glukoz oranının daha çabuk yükseldiği, BOS hücre sayısının ve laktat düzeyinin ise daha çabuk azaldığı bulunmuştur. Böylece hastanın klinik olarak iyileşmesi hızlanmaktadır. BOS sterilizasyon hızında ise yavaşlama olmamaktadır (4,5,8,9).

Deksametazonun uzun süreli nörolojik sekeller üzerine etkisi tartışmalıdır. En sık görülen nörolojik sekel nörosensoryel işitme kaybıdır. Bu nedenle menenjit geçiren hastaların 4-6 hafta sonra işitme kaybı açısından kontrolü önerilmektedir. Menenjit sonrası işitme kaybı %3.5-37.2 oranında görülmektedir (7,9,10,14-16). İşitme kaybının oluş mekanizmasına ait çeşitli görüşler vardır: Koklear akuaduktus yoluyla enfeksiyonun subaraknoid aralığa direkt yayıldığı,

oluşan süperatif labirentitin işitme organlarında destrüksiyona yol açarak irreversibl işitme kaybına neden olduğu öne sürülmektedir. Parsiyel ve resversibl işitme kaybının toksik veya seröz labirentit sonucu oluştuğu, direkt sinir hasarı veya sekonder iskemik hasarın da işitme kaybında etkili olduğu düşünülmektedir. Deksametazonun özellikle Haemophilus influenzae'nin etken olduğu menenjitlerde enflamatuvar yanıtı dolayısıyla koklear hasarı önleyerek işitme kaybı riskini azalttığı iddia edilmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi Enfeksiyon Hastalıkları Komitesi, deksametazonun özellikle Haemophilus influenzae menenjiti sonrası işitme kaybını azalttığını ve 2 aylıktan büyük çocuklarda kullanılabileceğini belirtmiştir. Aynı komite deksametazon tedavisine antibioterapiden önce veya antibiyoğün ilk dozuyla beraber başlanılmasını ve 0.15 mg/kg/doz 6 saat arayla uygulanmasını

önemektedir. Bakteriyel menenjit tanısı kesinleştiği takdirde deksametazon tedaviye eklenmelidir. Eğer aseptik veya nonbakteriyel menenjit şüphesi varsa deksametazonun başlanmaması gerekmektedir (5,9).

Deksametazonun yan etkileri azdır. En ciddi yan etkisi gastrointestinal sistem kanamasıdır. Tedavi sırasında hastanın hemoglobin değerleri ve dışkıda gizli kan kontrollerinin düzenli olarak yapılması önerilmektedir. Yan etkilerinin en aza indirilmesi için deksametazonun 4 gün yerine 2 gün verilmesi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (11).

Bugün için literatür bilgilerinin ışığında ve Amerikan Pediatri Akademisi Enfeksiyon Hastalıkları Komitesi'nin önerileri doğrultusunda çocukluk çağı bakteriyel menenjitlerinde deksametazon kullanımının yararlı olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yost G, Kaplan A, Bustamante R, et al. Bacterial meningitis in Arizona American Indian Children. AJDC 1986; 140-Sept: 943-946.
2. Akpede G, Adeyemi O, Abb A, et al. Pattern and antibiotic susceptibility of bacteria in pyogenic meningitis in a children's emergency room population in Magiduri, Nigeria, 1988-1992. Acta Paediatr 1994; 83: 719-723.
3. O'Neill Patricia. How long to treat bacterial meningitis ? The Lancet 1993; 341-329: 530.
4. Clinical The Meningitis Working Party of the British Paediatric Immunology and Infectious Diseases Group. Should we use dexamethasone in meningitis ? Archives of Disease in Childhood 1992; 67: 1398-1401.
5. Committee on infectious diseases. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in infants and children. Pediatrics 1990; 86: 130-133.
6. Feign DR, Byington C. Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Behrman RE, Vaughan VC, eds. Nelson's textbook of Pediatrics, 14 ed, Philadelphia.

- toronto, Montreal, Sydney, Tokyo; WB Saunders Company 1992; 683-691.
7. Kennedy WA, Hoyt MJ, Mc Cracken GH. The role of corticosteroid therapy in children with pneumococcal meningitis. AJDC 1991; 145: 1374-1378.
 8. Karacan C, Yöney A, Sipahi T, et al. Çocukluk dönemi akut bakteriyel menenjitlerinde deksametazon tedavisinin yeri. *Pediatride Yönelişler* 1994; 1/1: 9-13.
 9. Fortnum HM. Hearing impairment after bacterial meningitis: a review. *Archives of Disease in Childhood* 1992; 67: 1128-1133.
 10. Syroginnapopoulos G.A, Laurida A.N. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children: 2-versus 4-day regimen. *The Journal of Infectious Diseases* 1994; 169: 853-858.
 11. Gary N, Powers N, Todd K.J. Clinical identification an comparative prognosis of high-risk patients with *Haemophilus influenzae* meningitis. AJDC 1989; 143: 307-311.
 12. Mc. Cracken G.H, Lebel H.M. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in infants and children. AJDC 1989; 143: 287-289.
 13. Fortnum HM, Davis AC. Epidemiology of bacterial meningitis. *Aerhieves of Disease in Childhood* 1993; 68: 763-767.
 14. Koç E, Kökner Ş, Tuna F, et al. Çocukluk çağı bakteriyel menenjitinde Cefuroxime tedavisi. *Pediatride Yönelişler* 1994; 1/1: 6-8.
 15. Kaplan S.L. Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. AJDC 1989; 143: 290-292.