

Bakteriyel Menenjitli Çocuklarda Deksametazon Tedavisi

Faruk Öktem¹ Ali Ayata¹ Hasan Çetin² Ahmet Rıfat Örmeci³

¹Yrd. Doç. Dr. SDÜ. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, ISPARTA.

²Uz. Dr. SDÜ. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, ISPARTA.

³Doç. Dr. SDÜ. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, ISPARTA.

Özet

Bakteriyel menenjitli çocuklarda deksametazon kullanımının, meningeal inflamasyonu önleyerek odiyolojik ve nörolojik sekelleri azalttığı gösterilmiştir. Bu tedavinin avantajları, özellikle ilk antibiyotik dozundan önce verilirse, dezavantajlarından daha fazladır.

Anahtar Kelimeler: Bakteriyel menenjit, deksametazon tedavisi

Dexamethasone Therapy for Children with Bacterial Meningitis

Abstract

Dexamethasone therapy in children with bacterial meningitis is recorded to reduce hearing loss and other neurologic sequelae by preventing meningeal inflammation. The advantages of dexamethasone treatment, especially when given before the first parenterally administered antibiotic dose, clearly outweigh the possible disadvantages.

Key Words: Bacterial meningitis, dexamethasone therapy

Bakteriyel menenjit farklı mikroorganizmaların sebep olduğu, akut infeksiyöz bir hastalıktır. Kazanılan yeni tecrübeler, bilinçli tıbbi yoğun bakım ve güçlü antibiyotiklerin kullanıma girmesi, bakteriyel menenjit mortalitesinin % 5'lerin altına inmesini sağlamıştır (1-3). Fakat sağ kalan hastaların yaklaşık olarak % 15-30'unda işitme kaybı, öğrenme ve davranış problemleri, düşük zeka düzeyleri ve konvülsiyon geçirme gibi sekellerin görülmesi, önemli bir sağlık problemidir (1,2).

Hasta yaşının küçük olması, antibiyotik tedavisine geç başlanması, beyin omurilik sıvısı (BOS) sterilizasyonunun gecikmesi ve virulansı yüksek mikroorganizma infestasyonu gibi hallerde, sekellerin ortaya çıkma riski artmaktadır. Son yıllarda konağın göstermiş olduğu güçlü inflamatuvar yanıtın, sekellerin oluşumunda önemli katkıları olduğu gösterilmiştir (3-5).

Bakteriyel menenjitlerde esas tedaviye ilave olarak deksametazon verilmesinin, konağın göstermiş olduğu inflamatuvar yanıtı kontrol altına alarak odiyolojik ve nörolojik sekelleri azalttığı, klinik çalışmalar ile gösterilmiştir (3,4). Bu konudaki ilk tecrübeler (6,7) eskilere dayanmakla beraber, yapılan yeni kontrollü çalışmalar, tedavinin rutin kullanıma girmesini tartışmaya açmıştır.

Patofizyoloji

Bakteriyel menenjitlerde odiyolojik ve nörolojik sekeller, patojen mikroorganizmanın direkt etkisinden ziyade, bakteriyel ürünlerin konakta oluşturduğu güçlü inflamatuvar yanıtı bağli olarak ortaya çıkmaktadır(2,5). Patojen mikroorganizma santral sinir sistemine girdikten sonra hızla çoğalır ve konaktaki inflamatuvar yolları aktifler. Antibiyotik tedavisinin başlaması ile bakterilerin parçalanması hızlanır, BOS içindeki bakteriyel artıklar ve toksinler daha da artar. Bakteriyel ürünlerin güçlü inflamatuvar etkileri ile makrofaj eşdeğeri beyin hücreleri ve serebral endotel hücrelerinden, tümör nekroz faktör (TNF- α), interlökin-1 (IL-1 β), arşidonik asit metabolitleri, trombosit aktive eden faktör, interlökin-6 (IL-6) gibi güçlü sitokinler salınır (3).

Bakteriyel menenjitli çocuklarda ve deneysel çalışmalarda sitokinlerin, menenjitin ciddiyetine bağli olarak arttığı gösterilmiştir. Virulansı yüksek mikroorganizma ile olan ve tedavisi geciken menenjitlerde sitokinlerin daha fazla arttığı ve yüksek morbidite ve mortalitelere yol açtıkları bilinmektedir. Menenjitin ciddiyeti, güçlü inflamatuvar bir yanıtı ve yoğun sitokin üretimine sebep olmakta, bu artışın şiddeti ile beraber odiyolojik ve nörolojik sekeller daha fazla görülmektedir (2,5). Yukarıda saydığımız

sitokinler, nötrofil ve serebrovasküler hücrelerdeki reseptörleri aktive ederek, bölgeye yoğun bir lökosit akımına sebep olur. Lökositler kapiller endotel hücrelerin intersellüler birleşim yerlerine penetre olarak, proteolitik ürünleri ve toksik oksijen radikallerini salar. Böylece endotel hücre hasarı ve buna bağlı olarak da kan beyin bariyerinde bozulma olur. İnflamatuar etkinin gücü ve süresine bağlı olarak, BOS' na düşük molekül ağırlıklı serum proteinleri geçer, vazojenik ve sitotoksik ödem oluşur, serebral kan akımı azalır, beyin dokusunda hipoksi ve iskemi gelişir. Bu süreç sırasında kortikal nekroz, okluzif vaskülit, kortikal ven trombozu ve bunlara bağlı olarak fokal nörolojik paraliziler, görme defektleri ve subaraknoid sahada seyreden kranial sinir tutulumu ile de değişik nörolojik arazlar ortaya çıkabilir. Yine işitme sinirinin veya koklear akuaduktun hasarına bağlı olarak geçici veya kalıcı sağırliklar oluşabilir (2).

Deneysel ve Klinik Çalışmalar

Bakteriyel menenjitlerde steroid kullanımı ile ilgili ilk tecrübeler oldukça eskiye dayanmakla beraber son yıllarda belirlenen mikrofizyopatolojik bilgiler doğrultusunda, yapılan çalışmalarda artış olmuştur.

Deneysel menenjit çalışmalarında, endotoksin ve bakteriyel ürünlerin etkisi ile, IL-1 β , TNF- α , prostaglandinler ve komplemanlar gibi meningeal inflamasyonda etkili sitokinlerin salındığı gösterilmiştir (3,8,9). Ratlarda IL-1 β ve TNF- α 'nın direkt olarak BOS' na verilmesi ile endotoksin ve bakteriyel komponentlerin yaptıklarına benzer bir şekilde, pleositoz ve kan beyin bariyerinde bozukluk gösterilmiştir (9). Deneysel olarak yapılmış Haemophilus influenzae (HI) menenjiti çalışmasında, tek doz seftriakson verilmesinden 2 saat sonra yapılmış BOS kontrollerinde, HI lipooligosakkaritlerinin, tedavi edilmeyen gruba göre; 40-600 kat, TNF- α 'nın ise 10 kat arttığı, ayrıca BOS' daki laktat, protein ve hücre miktarının yükseldiği, BOS glukoz konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir. BOS TNF- α aktivitesi ve inflamatuvar yanıt, seftriaksondan önce deksametazon verildiğinde anlamlı bir şekilde azalmıştır (10). HI ve Streptococcus pneumoniae ile yapılan deneysel hayvan menenjitlerinde, deksametazon tedavisinin intrakranial basıncı, BOS laktat konsantrasyonunu ve sitokinleri azalttığı da gösterilmiştir (9). Yapılan başka bir deneysel çalışmada, deksametazonun HI tip b lipooligosakkarit ile aynı

zamanda verildiğinde, bariz olarak BOS'da TNF- α 'yı azalttığı gösterilmiştir (3,10). Bunun gibi birçok deneysel çalışma ve klinik tecrübeler, bakteriyel menenjitli çocuklarda deksametazon tedavisine yönelik kontrollü çalışmaların yapılmasına zemin hazırlamıştır.

Son yıllarda yapılan çift-kör plasebo kontrollü 200 olguluk bir klinik çalışmada, plasebo grubunda 12 olguda orta veya ciddi işitme kaybı varken, deksametazon alan grupta işitme problemi sadece 1 olguda ortaya çıkmıştır. Ayrıca 24 saatlik tedavi sonunda BOS-glukoz konsantrasyonunda artış, laktat ve protein seviyesinde azalma deksametazon alanlarda anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve özellikle 2 aydan büyük çocuklarda işitme kaybını azaltmada etkili olduğu kanaatine varılmıştır (4). Plasebo kontrollü 260 olguluk başka bir çalışmada, deksametazon verilen 133 hastanın 10'unda, plasebo alan 127 hastanın 21'inde konvülsiyon görüldüğü ve steroid verilenlerin 3'ünde, kontrol grubunun 11'inde hemiparezi geliştiği bildirilmiştir. Bir yıl sonra sekel oranı deksametazon tedavisi alanlarda % 4, plasebo alanlarda % 12 olarak bulunmuştur (9). Odio ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir klinik çalışmada ise tedaviden 12 saat sonra bakılan BOS basıncı ve sitokin düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada 15 ay sonrası yapılan nörolojik ve odiyolojik değerlendirmede bir veya daha fazla sekel görülme sıklığı, deksametazon ve plasebo alanlarda sırasıyla % 14 ve % 38 olarak bulunmuş ve sekel oluşma riskinin deksametazon almayanlarda 3.8 kat fazla olduğu belirlenmiştir (5). Benzer bir çalışmada da plasebo grupta sekel görülme riski 3.27 kat artmış olarak bulunmuştur (11). Bu ve benzeri çalışmalar bakteriyel menenjitlerde deksametazon tedavisinin faydalı olduğunu ve rutin uygulanmasını tavsiye etmektedir. Yalçın ve arkadaşları, (12) küçük bir hasta grubunda yaptıkları çalışmada, deksametazon tedavisinin odiyolojik sekelleri azaltmadığını, fakat daha çabuk iyileşme sağladığını ve çocuklarda kullanımının faydalı olabileceğini bildirmişlerdir. Wald ve arkadaşlarının (13) yaptıkları 143 olguluk plasebo kontrollü prospektif çalışmada ise, bakteriyel menenjitlerde deksametazon tedavisinin odiyolojik, nörolojik ve gelişimsel sekelleri azaltmada, anlamlı denecek düzeyde etkilerinin olmadığı ortaya konulmuştur.

Deksametazonun gastrointestinal sistem (GİS) kanaması yapabilmesi, relaps riskini artırması ve

BOS' nun sterilizasyonunda gecikme yapması gibi istenmeyen etkileri, kullanımı konusunda tereddütlere yol açmaktadır. Yapılan klinik çalışmalardan bir çoğu, deksametazonun kontrol grubuna göre BOS sterilizasyonunu geciktirmediğini ve relaps riskini artırmadığını göstermiştir (3,4,9). Fakat steroid tedavisi alanlarda kan transfüzyonu gerektirecek düzeyde GİS kanamaları az da olsa rapor edilmiştir (2,4). Yapılan bazı kontrollü çalışmalarda 4 veya 2 günlük deksametazon tedavisinin sekelleri azaltmada aynı etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (11,14). Dört yerine iki günlük deksametazon tedavisi ile başta GİS kanamaları olmak üzere steroide bağlı istenmeyen etkilerin daha da azalması sağlanabilir.

Yapılan klinik çalışmalar büyük oranda (% 70-80) HI tip b menenjitli, 6 haftalıktan büyük çocukları kapsadığından dolayı, deksametazon tedavisi HI tip b menenjitli 2 aydan büyük çocuklarda, daha rahat önerilmektedir. Pnömokoksik menenjitlerde deksametazon tedavisinin yararlı olduğunu ve sekelleri önlemede etkili olduğunu gösteren araştırmalar da vardır (15-17). Ayrıca yapılan çalışmalarda meningokokoksik menenjitlerde kullanımında da başarılı sonuçlar alındığı görülmüştür. Bununla birlikte meningokok ve pnömonokok menenjitlerinde deksametazon tedavisi ile ilgili çalışmalar ve uzun süreli sonuçları hakkındaki bilgilerimiz azdır. Rutin kullanımı konusunda daha ihtiyatlı olunması tavsiye edilmektedir (9,13).

Sonuç

Bakteriyel menenjitlerin % 15-30' unda ortaya çıkan ve tüm yaşamı etkileyen nörolojik ve odiyolojik sekellerin azaltılmasında deksametazon tedavisinin faydalı olduğu görülmektedir. Özellikle HI menenjitli olan çocuklarda sekelleri azalttığı kesindir ve rutin kullanımı önerilebilir. Pnömokoksik ve meningokokoksik menenjitlerde kullanımı ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Fakat yapılan çalışmalar bu tür menenjitlerde de deksametazon kullanımının sekelleri azalttığını ve kullanımı sırasında herhangi bir komplikasyonla karşılaşmadığını göstermiştir.

Bakteriyel menenjitlerde nörolojik ve odiyolojik sekellerin azaltılabilmesi önemli bir sonuçtur. Her ne kadar deksametazon tedavisi bazen hayati tehdit eden (GİS kanama) istenmeyen etkilere yol açabilse de, steroid kullanımı ile elde edilecek faydalar daha ağır basmaktadır. Sekelleri azaltmada deksametazon tedavisinin 4 veya 2 gün

kullanımının aynı etkilere sahip olduğunu gösteren çalışmalar ışığında, deksametazon tedavisinin ilk antibiyotik dozundan önce başlanmak üzere 2 gün (0.6 mg/kg/gün, 4 dozda) antasit ve H₂ reseptör blokerleri ile beraber, 2 aydan büyük bakteriyel menenjitli çocuklarda kullanımı ile hem yan etkilerin, hem de odiyolojik ve nörolojik sekellerin ortaya çıkma riski azaltılabilir.

Bununla beraber bu konuda ihtiyatlı davranan, rutin kullanıma karşı çıkan yazarların (18) ve sekelleri azaltmada etkisiz olduğunu öne süren az sayıdaki çalışmaların ortaya koyduğu şüphelerin giderilebilmesi için tüm bakterileri içine alan, istenmeyen etkilerin yakından izlendiği, hasta sayısının fazla olduğu, titiz ve kontrollü çalışmaların sürdürülmesi faydalı olacaktır.

Kaynaklar

- 1-Klein JO, Feigin RD, McCracken GH Jr. Report of the Task Force on Diagnosis and Management of Meningitis. *Pediatrics* 1986; 78: 959-82.
- 2-Saez-Llorens X, McCracken GH. Meningitis. In: Krugman S, Katz SL, Wilfert CM, eds. *Infectious Disease of Children*. St Louis: CV Mosby Comp 1992: 246-59.
- 3-Mustafa MM, Romilo O, Saez-Llorens X, Olsen KD, et al. Cerobrospinal fluid prostaglandins, interleukin-1 and tumor necrosis factor in bacterial meningitis: clinical and laboratory correlations in placebo-treated and dexamethasone-treated patients *AJDC* 1990; 144: 883-7.
- 4-Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, Chrane RN, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: results of two double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* 1988; 319: 964-71.
- 5-Odio CM, Faingezicht I, Paris M, Nassar M, et al. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1525-31.
- 6-Imbert P, Jouvent M, Dumont R. Pneumococcal meningitis with toxic state in a thirteen month old infant. Rapid recovery following adrenocorticotrophic hormone and antibiotics. *Pediatrics* 1953; 42: 725-7.
- 7-Ribble JC, Braude AI. ACTH and adrenal steroids in the treatment of pneumococcal meningitis in adults. *AJM* 1958; 24: 68-70.

- 8-Sande MA, Scheld WM, McCracken GH Jr. Summary of a workshop: pathophysiology of bacterial meningitis: implications for new management strategies. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 1167-71.
- 9-McCracken GH Jr, Lebel MH. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in infants and children. *AJDC* 1989; 143: 287-9.
- 10-Mustafa MM, Ramilo O, Mertsola J, Beutler B, et al. Modulation of inflammation and cachectin activity in relation of treatment of experimental *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *J Infect Dis* 1989; 160: 818-25.
- 11-Schaad UB, Lips U, Gnehm HE, Blumberg A, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. Swiss Meningitis Study Group. *Lancet* 1993; 342: 457-61.
- 12-Yalçın I, İsgüven P, Güler N ve ark. Çocuklarda bakteriyel menenjit tedavisinde deksametazonun yeri. *Klinik Gelişim* 1991; 4: 942-5.
- 13 Wald ER, Kaplan SL, Mason EO Jr, Sabo D, et al. Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. Meningitis study group. *Pediatrics* 1995; 95: 21-8.
- 14-Syrogiannopoulos GA, Lourida AN, Theodoridou MC, Pappas IG, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children: 2- versus 4-day regimen. *Journal of Infectious Diseases* 1994;169 (4): 853-8.
- 15- Kennedy WA, Hoyt MJ, McCracken GH. The role of steroid therapy in the children with pneumococcal meningitis. *AJDC* 1992; 145: 1374-8.
- 16-Girgis NI, Zoheir F, Mikhail IA, et al. Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 848-51.
- 17-Kanra GY, Özen H, Seçmeer G, Ceyhan M, Ecevit Z, et al. Beneficial effects of dexamethasone in children with pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 490-4.
- 18-Prasad K, Haines T. Dexamethasone treatment for acute bacterial meningitis: how strong is the evidence for routine use?. *J Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1995; 59: 31-7.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Faruk Öktem

S.D.Ü. Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tlf: 0246 2326658 (iç hat:138)

Fax: 0246 2329422

32040/ISPARTA