

## AKUT BAKTERİYAL MENENJİT TEDAVİSİNDE MUKAYESELİ BİR ÇALIŞMA

Dr. Gülten Gürel (x)

Dr. Ahmet Özçalışkan (xx)

### Ö Z E T :

1976 yılı Ocak-Mayıs ayları arasında kliniğimize yatan 65 akut purulan meninjitli hastanın bir kısmına ampicillin diğer kısmına penicillin, kloramfenikol, sulfamit kombine tedavisi uygulandı. İki tedavi grubunda şikayetlerin kaybolması fizik ve laboratuvar bulgularının düzelmesi ve komplikasyon teşekkülü yönünden bir ayrıcalık tesbit edilemedi.

### G İ R İ Ş

Akut bakteriyal menenjit çok acil-müdahale gereken bir hastalıktır. Erken teşhis uygun entimikrobiyal tedavinin erken tatbiki ve uygun destekleyici tedavinin yapılması, hastanın dikkatli takib ve komplikasyonların tedavisi, bugün akut bakteriyel menenjitte ölüm oranını çok azaltmıştır (1,2,3).

Akut bakteriyal menenjit tedavisinde bugüne kadar değişik ilaçlar tekbaşına veya kombine şekilde kullanılmıştır. Antibiotik tedavisinden önce ölüm oranı % 50 civarında iken Antibiotik tedavisi ile % 10 un altına inmiştir (2). Hatta son senelerde ampicillinin menen-

jit tedavisinde kullanılmasından sonra Amerikan literatürlerinde ölüm oranının % 3 ün sekel oranının ise % 12 nin altına düştüğü neşredilmiştir(3).

Amerika da 1960 tan beri asker ve sivil halkta yapılan çalışmalarda sulfamite resistan suşların geliştiği sulfamitlerin bilhassa meningokoksik meninjitlerin tedavisinde yeri olmadığı bildirilmektedir (1,3).

Memleketimizde kombine tedaviden iyi sonuçlar alındığını bildiren neşriyatlar olmasına rağmen (4,5,6,7), sulfamite resistan suşların tesbiti ile

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Doçenti, Biokimya Uzmanı

(xx) Aynı Klinik Asistanı

ilgili bir laboratuvar çalışmasına raslayamadık. Erzurumda akut purulan menenjit vakalarını sık görmemiz sebebiyle (8,9,10), kombine ve yalnızca

ampicillin ile tedavi ettiğimiz hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını iyileşme müddetlerini komplikasyonlarını mukayase etmeyi uygun gördük.

## BULGULAR VE SONUÇLAR

1976 yılının 1 Ocak - 30 Nisan ayları arasında kliniğimize yatırılan 65 akut purulan menenjit vakası in-

celendi. Tablo I de görüldüğü gibi, Vakaların 30 u kız, 35 i erkek çocuğu idi.

Tablo 1- Her iki gruptaki vaka sayıları

	Kombine Tedavi	Ampisillin Tedavisi
Vaka sayısı	37	28
Erkek	20	15
Kız	17	13

Yaşları 0-13 yaş arasında değişen hastalarımızın çoğunluğunu (% 61,8) 6 ay-5 yaşındaki çocuklar teşkil etmekteydi. Hastalarımızın şikayetleri fizik bulguları yaşa göre değişmekte olup yapılan lumber poksion bulguları tamamen pürulan meninjite uymaktaydı. Tablo II de de görüleceği gibi

basınç artmış görünüş bulanık, protein % 241 mg., şeker ort % 39 mg. Klorür ort 123 mEq/lt ve genellikle mebzul miktarda olan hücrelerin tipi parçalı idi. Serebrospinal mayi kültürlerinde % 23 oranında üreme tesbit edildi. Etkenlerin çoğunluğunu (% 10,8) meningokoklar teşkil etmekteydi.

Tablo 2- Akut pürulan menenjit vakalarında hastaneye kabulde serebrospinal sıvı bulgular

Görünüş	Basınç	Prodit (ort)	Şeker (ort)	Klorür (ort)	Hücre Wright)	Gram boyası	
Bulanık	160-400 Ort. 270	%241 mg. (80-530)	%39 mg. (7-119)	123 mEq/lt. (114-133)	Mebzal (parçalı)	Gram (—)	Gram +
						10	3

Tablo III- Serebrospinal sıvıda ve kanda üretilen mikroorganizmalar

	ÜRETİLEN MİKROORGANİZMALAR					
	Likörde	Tedavi şekli			Tedavi Şekli	
		Üçlü	Amp.	Kanda	Üçlü	Amp.
N. Menenjitis	7	3	4	—	—	—
Pnömonokok	4	4	—	—	—	—
Stafilokok	1	1	—	7	4	3
H. İnfluenza	—	—	—	—	—	—
E. Koli	1	1	—	—	—	—
Psödomonas	1	1	—	—	—	—
Streptokok	—	—	—	2	1	1
E. Freundi	—	—	—	1	—	1

Herne kadar 7 hastada beyin omurilik sıvısında meningokok üretilmiş ise de sıvının gram boyası ile tetkikinde 10 nunda gram negatif diplokok tesbit edilmiştir. Bunların 8 ine ampicillin, 2 sine üçlü tedavi uygulanmıştır.

Hastaların tedavisi kombine ve sadece ampicillih olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Üçlü kombine tedavide penicilin kristalize 8-16 milyon ünite günde, kloramfenikol 100 mg/kg. gantrisin 100-200 mg/kg hesabıyla intravenöz uygulanmıştır. Mayi terkibi 1/3 ü serum fizyolojik, 2/3 ü serum glikozedir. Hastaların şuurlarının açılması, kusmalarının geçmesi ağızdan beslenebilmesi klinik ve laboratuvar bulgularında bariz iyilik görülmesi üzerine intramuskuler ve oral tedavide geçilmiştir. Bu durum genellikle 3-5 ci günlerde temin edilebilmiştir.

Ampicillin tedavisinde ise önce 150 mg/kg hesabıyla İ.V. olarak başlangıç dozu tatbik edilmiş, sonra 400

mg/kg/günde ampillin uygulanmıştır. İyileşme kriterleri tesbit edilene kadar intravenöz tedaviye devam edilmiştir.

Hastalarımızda şikayetler başladıktan sonra tedaviye başlama süresi her iki grupta farklı değildir.

Hastalara geliste, 3 cü gün, bundan sonra birer hafta ara ile düzelene kadar lumber ponksiyon yapılmıştır.

Tablo IV te her iki grupta şikayetlerin ve fizik bulguların kaybolma süresi, Tablo V tade L.P. bulgularının iyileşme süresi mukayeseli olarak görülmektedir.

Genellikle, 3-5 ci günlerde klinik olarak tam iyileşme, L.P. Olarak birinci hafta sonunda iyileşme tesbit edilmiştir.

Tedaviye alınan her iki grupta Tablo VI de özetlendiği gibi komplikasyonlar tesbit edilmiştir.

Ölüm sayısı kombine tedavi ile 5 (% 13,5) ampicillin uygulananlarda ise 1 (% 3,5) tesbit edilmiştir.

Tablo IV- Akut bakterial meninjitlerde iki tedavi grubunda semptomların kaybolma süresi

	Kombine tedavi	Ampisillin tedavi
Ense sertliği	3-20 (7)	3-10 (Ort. 5)
Ateş	2-14 (Ort. 5,4)	2-11 (" 5)
Kerning	3-20 (" 7)	3-10 (" 5,5)
Brudzinski	3-14 (" 6,7)	3-10 (" 5,5)
Peteşi	8-13 (" 11)	7-13 (" 10)
Şuur bulanıklığı	2-14 (" 3,7)	2-10 (" 4,5)
Hiperestezi	2-8 (" 4,2)	1-4 (" 2,2)
Konvülzion	1-4 (" 2,7)	1-4 (" 2,2)
Baş ağrısı	1-4 (" 2,5)	2-4 (" 3)
Nekrozlar	— —	16 (" 16)
Kusma	1-5 (" 2,5)	1-9 (" 4,6)

Tablo V- Akut bakteriyal menenjitlerde iki tedavi grubunda Bos bulgularının iyileşme süresi

KONBİNE TEDAVİ

	I. kontrol (orta)	II. kontrol (orta)	III. kontrol (Orta)	IV. kontrol (Orta)
Görünüşi	Bulanık	Berrak	Berrak	Berrak
Basınç	400-160 (270)	300-150 (201)	200-150 (178)	150-180 (167)
Protid	530-440 (241)	444-50 (145)	170-40 (110)	60-35 (45)
Şeker	119-7 (39)	106-28 (50)	98-29 (61)	119-42 (66)
Klor	133-114 (123)	133-104 (122)	133-111 (123)	131-111 (121)
Hücre	Mebzul-40 par.	5000 par.-yok	100-par.- yok	YOK

AMPİSİLLİN TEDAVİSİ

	I. kontrol (orta)	II. kontrol (orta)	III. Kontrol (Orta)	IV. kontrol (orta)
Görünüş	Bulanık	Berrak	Berrak	Berrak
Basınç	400-160 270	260-150 201	200-150 181	180-200 140
Protid	530-40 206	162-40 101	114-32 74	100-30 50
Şeker	105-14 48	85-28 60	84-42 55	77-42 51
Klor	133-111 122	131-111 123	131-117 123	131-117 121
Hücre	Mebzul-40 par.	10 par.-yok	10 lenfo.-yok	YOK

NOT : Yalnız iki vakada dördüncü LP da 30 lenfosit ve 50 parçalı görüldü, bunlara yapılan beşinci kontrol lomber ponksiyon da hücreye rastlanmadı. Her iki grupta üçlü tedavi alıyordu.

Tablo VI- Komplasyonların kaç hastada teşekkül ettiği

	KOMBİNE TEDAVİ	AMPİSİLLİN TEDAVİ
İ.V. Koagulyasyon	4	3
Ekstremite felci	—	—
Hemipleji	1	—
Strabismus	3	—
Ptozis	—	—
Sağırılık	2	2
Şok	6	2
Artrit	—	1
Fasial paralizi	2	—
Subdural effüzyon	—	—
Hidrocefali	1	—
Körlük	—	—
İridosiklit ve sinerji	—	1
Kornea ülseri	1	—
Kardit	1	—
Nekrozlar	—	1

Tablo VII- Her iki grupta şifa ve ölüm sayısı

	KOMBİNE TEDAVİ (%)		AMPİSİLLİN TEDAVİ (%)	
Şifa	31	83.8	25	89.3
Ölüm	5	13.5	1	3.5
Haliyle Taburcu	1	2.7	2	7.20

## T A R T I Ş M A

Akut bakterial menenjitlerde erken teşhis ve uygun tedavi çok önemlidir. Şüphelenilen bir vakada kati teşhis için lomber ponksiyon yapılması gereklidir. Neticede serebrospinal mayinin normal bulunması, meninjit teşhisi koymamaktan çok iyidir (1,3).

Erkenden tedavinin uygulanması akut bakteriyal meninjitte ölüm ve sekel oranını çok azaltmaktadır. tedavi seçiminde şu noktaların göz önüne alınması gerekmektedir (3).

- 1- Hastanın yaşı,
- 2- Üretilen mikroorganizmanın cinsi ve hassasiyeti,
- 3- İlacın farmakolojik etkisi
- 4- Şahsın ilaca hassasiyeti
- 5- Bazı özel durumlar meselâ meningomyelosele ile beraber psodomonas enfeksiyonlar sık görülebilir.

Antibiotiklerle başarılı bir sonuç alınabilmesi için ilacın kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçmesi ve sereb-

rospinal sıvıda etkili konsantrasyonda olması gerekmektedir. Değişik antibiyotiklerin bu bariyeri geçişi farklıdır. Meninkslerdeki iltihap derecesinde bu geçişi etkilemektedir. Tedavide gaye sadece serebrospinal sıvıyı steril hale getirmek değil, hem meninksleri hem de bunların dışında bulunan yerleşme yerlerini steril etmek gerekli olduğundan secilecek antibiyotikte bu yeteneklerin bulunması lazımdır.

Antibiyotığın santral sinir sistemine ulaşması nitelik ve nicelik bakı

mından sınırlıdır. Antibiyotığın liköre geçişi kapiller dolaşım ile hücre içinden olur.

Beyin kapilleri astrositlerle örtülüdür. Nitelik bakımından ilaçlar kanda proteinlerle bağlı olarak taşınırlar. Likör ise proteinden yoksundur. İlaçların serbest halde bulunması serebrospinal mayiye geçebilir (11).

Bazı antibiyotiklerin likör konsantrasyonunun serum konsantrasyonuna oranı Tablo VIIIde görüldüğü gibidir (12),

Tablo VIII- Bazı antibiyotiklerin  $\frac{\text{likör kons}}{\text{serum kons.}}$

Likör konsantrasyonu/Serum konsantrasyonu		Antibiyotikler
Normal Menenjeliler	İltihaplı menenjeliler	
1/10	1/10	Penisilinin G
1/5	1/4	Ampicillin
1/2	1/2	Kloramfenikol
1/2 ile 1	1/2 ile 1	Sülfamidler
1/50	1/50	Sefolosporinler
0	Eser	Aminosidler

Tetrasiklinlerin likör konsantrasyonları çok düşüktür. Normal meninkslerde likörde, serum konsantrasyonlarının % 15 ine nadiren ulaşır.

Ampicillinlerin purulan meninjit tedavisindeki başarıları yanında hemofiliz influenza meninjitlerinde başarısız olduğunda neşredilmektedir (1,2,3,13,14,-15).

Bunlara mukabil Barnet 238 H. influenzaya bağlı purulan meninjit vakasının yarıya yakın kısmını ampicillin diğer kısmını kloramfenikol ile kombine diğer antibiyotiklerle tedavi etmiş; İki

tedavi arasında fark tesbit edememiştir. Martin ve arkadaşları ise sadece ampicillin ile tedavi edilenlerde ateşin 3 gün kadar geç düştüğünü müşahade etmişlerdir (18).

Bizim vakalarımızın hiçbirinde serebrospinal sıvıda H. influenza üretilmemiştir. Bu bakımdan mukayese yapmamaktayız.

Meningokoksik ve pnömokoksik meninjitlerde ateş düşmesi bakımından iki tedavi grubunda Torontadaki bir çalışmada fark olmamasına rağmen Los Angeles'teki araştırmada kloramfenikol

alanlar da ateş daha uzun sürede düşmüştür (19).

Hastalarımızda ateş düşmesi her tedavi gruplarında da ortalama beş gün kadar olup bir fark yoktur. Rey ve arkadaşları 72 pürülan menenjitli vakada Ampicillinin serebrospinal sıvıya geçişinin şahıstan şahısa değiştiğini, meninjit tedavi edildikçe ve menenks engelinin iltihabı azaldıkça geçişinde azaldığını meydana koymuşlardır (15).

Ampicillin ağızdan uygulanmasında sonra elde edilen serum seviyesi, intramüsküler tatbikten iki kat, intravenöz tatbikter 4 kat düşüktür. Kifayetli bir intratekal yüzdesi sağlayabilmek için tüm tedavi süresinde venöz yolu korumak ihtiyatlı bir davranış olur. Vakalarımızda 400 mg/kg olarak yüksek dozda ve İ.V. yolla uygulanmıştır. Ampicilline yetersizlik ve toksik tesiri görülmemiştir.

Ampicilline direnç tam manası ile olmamaktadır. Serebrospinal sıvıdaki ampicillin yüzdeleri tedavinin başlangıcından birkaç gün sonra azalmaktadır. Thrupsa göre başlangıçta serum yüzdelerinin % 10-40 teşkil ediyorsada birkaç günde düşmektedir (17).

Hemofiluz influenza meninjitlerinde, kloramfenikol tedavisi ampicillinden daha uygundur ilacın mikroorganizmaya etkisi Kloramfenikol veya tiamfenikole toleransın iyi olması, sinir dokusuna özellikle menenjlere yayılmasının yüksek derecede olması, proteinlere bağlanmadan likörde serumdakine yakın konsantrasyona ulaşması, meninkslerde

iltihabın gerilemesi ile tiamferikolunliköre geçişinde azalma olmaması, oral yollarda likörde yüksek seviyelere erişmesi, dolayısıyla , uzun intravenöz tedaviye ihtiyaç hissedilmemesi, bu ilaçların tercih edilmesine sebep olabilir.

Memletimizde 1974 te yapılan meninjit simpozyumunda üçlü antibiyotik tedavisi ile iyi sonuçlar alındığı belirtilmiştir(4).

Koruyucu yönden memletimizde aşılarda tatbik edilmemektedir. Sülfamidler yaygın olarak kullanılmakta olup uzun tesirli olan Fanasildende iyi neticeler alındığı bildirilmektedir (20).

İki tedavi şekli uyguladığımız hastalarımızda şikayetlerin ve fizik bulguların kaybolması komplikasyonların meydana gelişi bakımından bir fark tesbit edemedik. Şifa oranı üçlü antibiyotik tedavisinde % 83,8 ampicillin tedavisinde % 89,28 olup aradaki fark önemli değildir. Her iki tedavi ile de yakın sonuçlar alınmaktadır.

Çocukluk yaşlarında akut bakteriyel meninjitlere sebep olan en önemli etkenler meningokok, pnömokok hemofiluz enflienzadır. Ülkemizde sülfamide rezistan olan meningokokların durumu nedir? bu konuda bir araştırma mevcut değildir. Bu üç mikroorganizmaya etkili ve toksik tesiri az olan ampicillini intravenöz yolla kullanmak uygun olur. Eğer etken üretilenmemiş ise H. influenza yönünden ya kombine veya ampicilline ile kloramfenikol tedavisini beraber uygulamak yerinde olur kanaatindeyiz.

## S U M M A R Y

### ONESTUDY ABOUT THE TREATEMENT OF ACUTE BACTERIAL MENINGITIS

In this study we have discussed the result of 65 acute bacterial meningitis

cases which had been hospitalized and treated in two groups.

## K A Y N A K L A R

1. Vaughan, CV., C., McKay, W.S., Nelsohn, E. R.: Textbook of Pediatrics tenth ed. Philadelphia, R.B. Saunders Company 1975, p. 583.
2. Krugman, S., Wobert, N.: Acute bacterial meningitis infectious diseases of children St Louis., C.V. Mosby Company., 1972, p. 158-173.
3. Murray, V.D., Fleming., P.: ZThe Continuihg problem of purulent meningitis in infants and children, Pediatrics clinics of North America volum 21, 1974, Pp. 967
4. Tümay, S.B., Bilger, M., Mindikoğlu, L. : Meningokok menenjitinin epidemiyolojik ve Klinik özellikleri. XIII üncü Türk Pediatri Kongresi Tebligler, İstanbul 22-27 Temmuz 1974 s. 1-30.
5. Dinçer, H., İlgez, N.: Son bir yıl içerisinde Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine başvuran irinli akut bakteriyel menenjitli hastaların gözden geçirilmesi, XIII üncü Türk Pediatri Kongresi Tebliğler İst. 22-27 Temmuz 1974 sj 31.
6. Cin, Ş., Gümüş, H., Demirağ B.: Bakteriyel menenjitlerin tedavisinde alınan sonuçlar, XIII üncü Türk Pediatri Kongresi Tebliğler, İst. 22-27 Temmuz 1974 s. 49.
7. Ankara Menenjit salgını nedeniyle Hacettepe Üniversitesinde yapılan simpozyum Mart 1974.
8. Tanyeri, K.: Akut Bakteriyel menenjitler. İhtisas Tezi, Erzurum 1967.
9. Bölükbaşı, E.: Erzurum ve yöresinde görülen menenjitler komplikasyonları ve yaygın damar içi pıhtılaşması. İhtisas tezi , Erzurum 1974.
10. Gürel, G., Yeşil, M., Varışlı, K., K., Batu, H.: Son bir yıl içinde kliniğimize yatan akut purulan menenjit vakalarının tetkiki. Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni 8 216, 1976.
11. Neuman, M. Ars Medici Nouveautes medicales, 29: 142, 1974.
12. Tancrede, C., Anrs., Medici Nouveautes Medicales. 298: 2416, 1973.
13. Calamy, G. Ehec de l' ampicilline dans le traitement de deux cas de meningites a' Hemophilus influenzae. Considerations sur le traitement des meningites bacteriennes. Semaine des Hopitaux, Therapeutique, 50: 10, 1974.
14. Haltain, K.C., Smith J.B.: Weevaluation of ampicimmlin therapy fonn Hemophilus enfluenzae menengitis, Amer. J. Dis. Child. 122: 328, 1971.



15. Young, L.M. et al.: Welpase following ampicilin treatment of H. influenzae menenjitibs., Pediatrics 41: 516, 1968.
16. Wey, M. et . coll.: Traitement des meningitis purulentes purulentes par l' ampicillinne associee a l' administration d'un aminosid,e, Lyo med., 225: f121, 1971.
17. Thrupp L.R. et al.: Ampicililin levels in cerebrospinal fluid during treatment of bacterial meningitis. Antimicrob. Chemother. 5: 206, 1966.
18. Sarah, H.W.: long-Term sequale of hemophilus influenza menengitis. Year Book of pediatrics By Gellibs 1973, s. 65.
19. Yabek, S.M.: Menengoccal meningitis and cerabellar ataxia pediatrics. 52: 5, 1973.
20. Bedir, Ö.: Akut bakteriyel meningitin uzun etkinli sulfamit ile tedavisi İstanbul Çocuk Sağ. K. Mec. 11: 21, 1974.