PRIMENA ANTIBIOTIKA I NJIHOV UTICAJ NA TOK I ISHOD BAKTERIJSKOG MENINGITISA KOD DECE PRE POSTAVLJANJA DIJAGNOZE

AUTORI

Odalović D., Čukalović M., iKatanić N., Odalović A.
Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Bakterijski meningitis je teško infektivno oboljenje, izazvano različitim bakterijama, u toku koga dolazi do stvaranja gnojnog eksudata u subarahnoidnom prostoru. Klinički se ispoljava pojavom meningealnih simptoma i znakova. I pored neospornih uspeha koji se poslednjih godina postižu u lečenju bakterijskog meningitisa, ni najbolje organizovana terapija ne obezbeđuje povoljnu prognozu u sve obolele dece. Naše istraživanje obuhvatilo je 91 dete obolelo od bakterijskog meningitisa. Antibiotsku terapiju pre postavljanja dijagnoze bakterijskog meningitisa dobijalo je 50 (54,9%) pacijenata. U ovoj grupi 21 bolesnik (42%) je ispoljio komplikacije bolesti koje su se manifestovale kod 13 (26%) bolesnika konvulzijama. Potpuni oporavak posle završenog lečenja imalo je u ovoj grupi 29 pacijenata (58%), a kod 8 pacijenata (16%) zabeležene su sekvele. Kod 41 (45%) pacijenta koji su bili bez prethodne antibiotske terapije komplikacije se registruju kod 25 (60,9%) pacijenata: rane komplikacije su se ispoljile kod 18 pacijenata(43,9%)), a sa sekvelama je bilo 7 (17,1%). Potpuno izlečenje u ovoj grupi ispitanika bilo je 16(39%).Komplikacije i sekvele su bile prisutnije u grupi obolele dece koja nisu primala antibiotsku terapiju pre postavljanja konačne dijagnoze bakterijskog meningitisa. Međutim, prisustvo sekvela i u grupi dece koja su dobila antibiotsku terapiju pre završene dijagnostike ukazuje na potrebu da se insistira da lečenje bakterijskog meningitisa učini još efikasnijim i da započinjanje antibiotske terapije nakon potpune obrade pacijenta koja mora biti rana.

Ključne reči: bakterijski meningitis,antibiotsko lečenje, deca.

UVOD

Među bakterijskim infekcijama centralnog nervnog sistema, meningitis predstavlja najčešće oboljenje. Ostale piogene infekcije, kao što su moždani apsces, subduralni empijem i infekcija i tromboza intrakranijalnih venskih sinusa, javljaju se znatno ređe u dečjem uzrastu. Iako su poslednje dve decenije obeležene značajnim otkrićem u oblasti patofiziologije i patogeneze bakterijskog meningitisa, a terapijski arsenal obogaćen je novim antimikrobnim lekovima sa baktericidnim dejstvom, bakterijski meningitis predstavlja i dalje značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u dečjem uzrastu, pogotovu u zemljama u razvoju. Rano prepoznavanje bolesti i primena adekvatne terapije su bitan uslov za dobru prognozu [1].

Bakterijski meningitis u 90%slučajeva javlja se u toku prvih pet godina života, pri čemu su novorođenčad izložena najvećem riziku da obole od ove bakterijske infekcije.Incidencija bakterijskog meningitisa kod novorođenčadi iznosi 0,1 do 0,4: 1000 (kod prevremeno rođenedec od 1,4 do 4:1000), a kod odojčadi i veće dece od 5,4 do 7,3: 100 000. U zrastu do 5 godina javlja se 80% slučajeva [2].

Najčešći uzročnici su Haemophilus influezae, Streptococcus pneumoniae i Neisseria meningitidis. Ostali značajni uzročnici su Streptococcus gr. B, Listeria monocytogenes, E. colli, Salmonella i druge gram negativne bakterije. U uzrastu do 5 godina najčešći uzročnik je H. influenzae (55%), a kasnije pneumokok i meningokok. Vakcinacijom je izvršena eradikacija hemofilusnog meningitisa [3,4].

Put kojim dospeva do subarahnoidnog prostora veoma je kompleksan i odvija se u nekoliko faza: kolonizacija ili infekcija gornjih respiratornih puteva; bakterijemija; prodor bakterija preko hematoencefalne barijere i inflamacija moždanica i mozga [5]. Početak bolesti može biti nagao, a klinički tok fudroajantan. Češće, međutim, kliničkim manifestacijama meningitisa prethode povišena temperatura i simptomi i znaci infekcije respiratornog ili gastrointenstinalnog trakta u trajanju od nekoliko dana [6]. Dijagnoza meningitisa se postavlja ispitivanjem cerebrospinalne tečnosti. Zbog toga lumbalnu punkciju treba uvek uraditi kada se posumnja na infekciju moždanica. Na meningitis ukazuje mutan izgled cerebrospinalne tečnosti, pleocitoza sa dominacijom polimorfonuklearnih leukocita, povećan nivo proteina i smanjena koncentracija glukoze. Potvrda dijagnoze postiže se identifikacijom prouzrokovača [7]. Lečenje

bakterijskog meningitisa u dece je u domenu urgentne pedijatrije i obuhvata primenu odgovarajućih antimikrobnih lekova uz istovremeno pružanje optimalne intenzivne nege.I pored neospornih uspeha koji se poslednjih godina postižu u lečenju bakterijskog meningitisa , ni najbolje organizovana terapija ne obezbeđuje povoljnu prognozu u sve obolele dece.Smrtnost od bakterijskog meningitita i danas je velika, a u mnoge dece koja prežive bolest, ostaju sekvele u psihičkoj, motornoj, senzornoj, ili govornoj oblasti [8]. Zbog toga se poslednjih godina raspravlja o mogućnostima da se lečenje ovog teškog oboljenja, kako kauzalno tako i simptomatsko, učini još efikasnijim. Ranim postavljanjem dijagnoze i adekvatnim terapijskim protokolom ishod oboljenja može biti bolji [9].

CILJ RADA

Cilj rada je da se ispita uticaj primene antibiotika kod dece uzrasta do tri godine na tok i ishod bolesti, kod kojih je započeta antibiotska terapija pre postavljanja zaključne dijagnoze bakterijskog meningitisa.

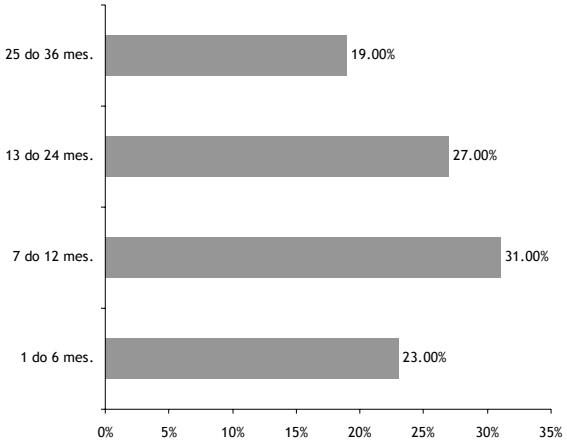
MATERIJAL I METODE

Retrospektivnom analizom obuhvaćeno je 91 dete uzrasta od jednog meseca do treće godine života. Dijagnoza bakterijskog meningitisa postavljana je na osnovu kliničkog pregleda, neurološkog nalaza, nalaza lumbalne punkcije (biohemijske analize punktata - proteinorahija, glikorahija i vrednosti elektrolita; citološkog nalaza - signifikantnog broja polimorfonukleara i mikrobiološke izolacije bakterijskog uzročnika), nalaza leukocitoze u perifernoj krvi i biohumoralnih analiza.

REZULTATI

U ispitivanoj grupi pacijenata bilo je 91 dete obolelo od bakterijskog meningitisa, i svi analizirani bolesnici bili su reprezentativni predstavnici ove bolesti.

Grafikon 1. Učestalost obolelih prema uzrastu



Distribucija ispitanika prema polu pokazuje zastupljenost muškog pola sa 53,84% , ženskog pola sa 46,15% . Analiza obolelih po uzrastu pokazala je da se bolest najčešće javlja u uzrastu odojčeta 53,9%, dok u uzrastu malog deteta broj obolele dece je bio 46,1%.

Dobijeni rezultati potvrđuju činjenicu, da što je dete mlađe to je i osetljivije, pa zato oboljevaju češće mlađa odojčad kod kojih je i klinički tok bolesti jako težak. Naši rezultati bili su slični rezultatima drugih autora koji su se bavili ovim problemom.

Distribucija ispitanika prema polu pokazuje zastupljenost muškog pola sa 53,84% , ženskog pola sa 46,15% . Analiza obolelih po uzrastu pokazala je da se bolest najčešće javlja u uzrastu odojčeta 53,9%, dok u uzrastu malog deteta broj obolele dece je bio 46,1%.

Dobijeni rezultati potvrđuju činjenicu, da što je dete mlađe to je i osetljivije, pa zato oboljevaju češće mlađa odojčad kod kojih je i klinički tok bolesti jako težak.Naši rezultati bili su slični rezultatima drugih autora koji su se bavili ovim problemom.

ETIOLOGIJA BAKTERIJSKOG MENINGITISA

Etiološki agensi koji dovode do bakterijskog meningitisa razlikuju se u određenim geografskim područjima, no uprkos tim razlikama, tri najčešća uzročnika bakterijskog meningitisa u dečjem uzrastu su: Haemofilus influenzae, Naissseria meningitidis i Streptococcus pneumoniae.

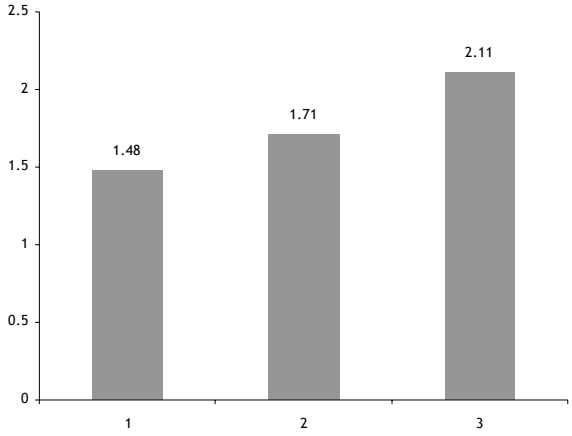
Najčešće izolovani uzročnici bakterijskog meningitisa u našoj ispitivanoj grupi bolesnika bili su: y 32,9% H. inluenzae, S. pneumoniae izolovan kod 23,0% obolelih, N. meningitidis u 17,6%, ostale bakterije izolovane su u 26,4% ispitanika.

Lumbalna punkcija je najznačajnija dijagnostička metoda u postavljanju dijagnoze bakterijskog meningitisa. Dobijeni likvor je zamućen, prisutna je pleocitoza sa dominacijom polimorfonukleara.

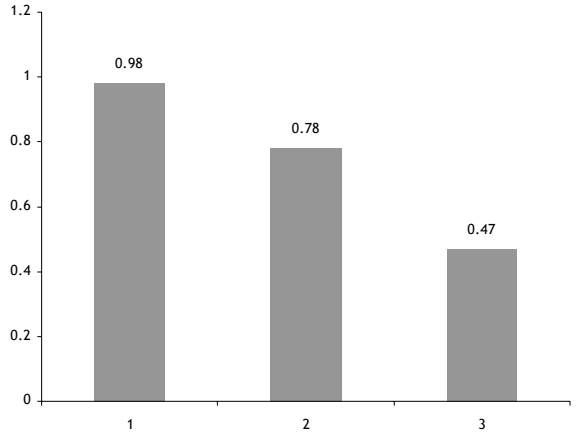
Najveći broj naših bolesnika imao je povećan broj ćelijskih elemenata (3568 ćel.el./mm^3) na početku bolesti sa predominacijom polimorfonukleara koji je usledio zbog narušavanja integriteta hematoencefalne barijere.Već posle 24 časa od početka antibiotske terapije dolazi do značajnog pada broja ćelijskih elemenata u cerebrospinalnoj tečnosti, kao i procenat polimorfonuklera.

Kod svih naših bolesnika glikorahija je bila snižena, tako da su prosečne vrednosti pri postavljanju dijagnoze bile u proseku 1,48 mmol/L. Nakon uključivanja terapije postojala je tendencija porasta vrednosti glikorahije, ali to ne predstavlja statistički značajan porast prosečnih vrednost ($p>0,05$).

Grafikon 2. Vrednosti glikorahije (mmol/L)

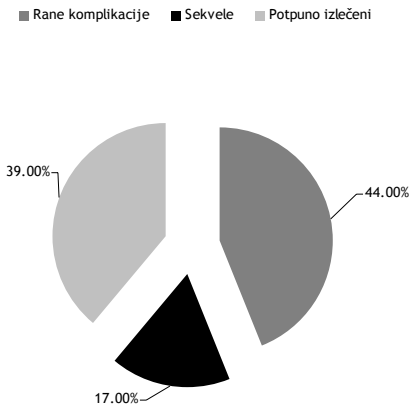


Grafikon 3. Vrednosti proteina u CST (g/l)



Vrednosti proteinorahije kod naših bolesnika bile su povišene na prijemu (0,98 g/l). Analiza proteinorahije pokazuje visoko statistički značajan pad na kraju bolesti (p<0,01).

Grafikon 4. Stanje lečenih pre postavljanja dijagnoze



Analiziran je broj leukocita i procenat polimorfonuklera u perifernoj krvi. Na početku bolesti postojala je leukocitoza sa izrazitim skretanjem u levo (15x10/l) ca 87% polimorfonuklera. Ovakvi rezultati su očekivani i tipični za posmatrane bolesti, a našli smo i visoko statistički značajne korelacije između broja ćelijskih elemenata i procenata polimorfonukleara u cerebrospinalnoj tečnosti sa brojem leukocita i procentom polimorfonuklera u perifernoj krvi.

Antibiotsku terpiju pre postavljanja dijagnoze bakterijskog meningitisa dobijalo je 50 (54,9%) bolesnika. U ovoj grupi 13 (26%) pacijenata je ispoljilo konvulzije kao komplikaciju bolesti. Potpuni oporavak posle završenog lečenja imalo je u ovoj grupi 29 (58%) pacijenata, a kod 8 (16%) pacijenata zabeležene su sekvele. U okviru neuroloških sekvela najčešće su registrovane hemi pareze, monoplegije, cerebralna paraliza, paralize kranijalnih nerava (najčešće III i VI), usporen mentalni razvoj.

Kod 41 (45%) pacijenta koja su bila bez prethodne antibiotske terapije komplikacije se registruju kod 25 (60,1%) pacijenta: konvulzije su se ispoljile kod 18 ispitanika (43,9%), hidrocefalus kod 5 (12,2%) bolesnika, 2 (4,8%) cerebralnu paralizu. Potpuni oporavak je imalo 16 (39%) bolesnika.

Epileptični napadi su se javili u obe grupe pacijenata, uglavnom u okviru već postojećih neuroloških oštećenja.

DISKUSIJA

Bakterijski meningitis je teško infektivno oboljenje, izazvano različitim bakterijama, u toku koga dolazi do stvaranja gnojnog eksudata u subarahnoidnom prostoru. Klinički se ispoljava pojavom meningealnih simptoma i znakova.Bakterijska infekcija normalno sterilnog prostora može nastati hematogenim putem iz udaljenih žarišta ili,ređe, direktnom invazijom iz susednih fokusa, kao što su srednje uho, mastoid ili paranazalni sinusi. Najčešće, meningitis je rezultat hematogene diseminacije mikroorganizama iz gornjih disajnih puteva [10] .Put kojim uzročnik dospeva do subarahnoidalnog prostora veoma je kompleksan i odvija se u nekoliko faza.Posle inhalacije javlja se adherencija bakterija za epitelne ćelije, potom kolonizacija i replikacija. Respiratorne virusne infekcije olakšavaju kolonizaciju i lokalnu invaziju oštećenjem mehanizama odbrane (funkcija makrofaga, hemotaksa neutrofila). Sledeća faza razvoja bolesti je invazija, prodor bakterija u krvotok-bakterijemija. Klinički simptomi su temperatura, opšta slabost, preznojavanje, bol u trbuhu, muka, povraćanje, mialgija, pospanost. Bakterije prodiru do moždanica kroz horioidni pleksus. Brzim razmnožavanjem u leptomeningama nastaje meningitis. Specifične patofiziološke promene koje dovode do oštećenja mozga su rezultata oslobađanja bakterijskih toksina i zapaljenskog odgovora organizm [11]. Induktor zapaljenjske reakcije kod gram-pozitivnih bakterija su peptidoglikani, a kod gram-negativnih - endotoksini. Reakcija počinje oslobađanjem citokina iz makrofaga, monocita i ostalih ćelija (endotelijalne, astrociti, mikroglija). Primarni medijatori su tumor nekroza faktor (TNF) i interleukun 1 (IL-1). Ostali važni citokini su plazma- aktivirajući faktor (PAF), makrofagni inflamatorni proteini (MIP-1 i 2) i prostaglandini. Složenim mehanizmima dolazi do oštećenja hematoencefalne barijere, vazokonstrikcije, vazodilatacije, poremećaja cirkulacije likvora, a posledice su moždani edem, kortikalna nekroza, intrakfranijalna hipertenzija i hidrocefalus. Smanjenjem inflamatornog odgovora (primena deksametazona), odstranjenjem i neutralizacijom endotoksina, TNF, IL-1 ili PAF, specifičnim antitelima, smanjuje se težina ispoljavanja meningitisa i neuroloških sekvela [12].

Lečenje bakterijskog meningitisa je u domenu urgentene pedijatrije pa se deca obolela od bakterijskog meningitisa obavezno leče u odeljenjima intenzivne nege. Prvih 48 do 72 sata su kritični za obolelo dete pošto se u tom periodu javljaju najčešće komplikacije. Otuda su terapijski postupci, koji su usmereni prema lečenju šoka, intrakranijalne hipertenzije, prekidanju konvulzivnih napada, uspostavljanju normalne hidracije i elektrolitnog balansa, od podjednakog značaja, kao i antimikrobna i antiinflamatorna terapija [13]. Inicijalna empirijska antimikrobna terapija treba da bude prilagođena uzrastu bolesnika i usmerena protiv najčešćih prouzrokovača oboljenja. Izbor antimikrobnog leka takođe zavisi od epidemiološke situacije i lokalne rezistencije prouzrokovača i određivanje njegove preosetljivosti

na antimikrobne lekove (antibiogram). Terapija se modifikuje posle izolacije prouzrokovača i određivanja njegove osetljivosti na antimikrobne lekove [13,14]. Pri izboru leka mora se imati u vidu da do sterilizacije cerebrospinalne tečnosti dolazi kada su koncentracije leka 10 do 20 puta veće od minimalne specifične baktericidne koncentracije [15].

Bolje poznavanje patofiziologije i patogeneze bakterijskog meningitisa omogućilo je uvođenje u terapiju antiinflamatornih lekova u cilju modulacije inflamatorne kaskade. Među njima je samo deksametazon, u eksperimentalnim uslovima i u kliničkoj praksi, pokazao efikasnost. Iako su mišljenja o terapijskoj efikasnosti deksametazona kontraverzna rezultati kliničkih studija koje su objavljene u toku poslednjih 15 godina ukazuju na povoljan uticaj ovog leka na krajnji ishod oboljenja, pre svega u smanjivanju ukupnog mortaliteta i drugih neuroloških sekvela. Maksimalni terapijski efekat se postiže ako se lek da 15 do 20 minuta pre prve parenteralne doze antibiotika [16].

U toku bakterijskog meningitisa mogu nastati različite komplikacije koje mogu otežati i produžiti bolest ili ostaviti sekvele.Češće nastaju ako se lečenje ne započne od samog početka bolesti i ako nije pravilno sprovedeno, ali mogu nastati i u adekvatno lečenog bolesnika. One su danas ređe nego ranije, ali je veoma važno na vreme ih prepoznati i lečiti [17].

Smrtnost od bakterijskog meningitisa u razvijenim zemljama iznosi 4,8%, a u zemljama razvoja 10-20%. Mortalitet je najveći kod meningitisa prouzrokovanog S. Pneumoniae (7-10%), N.meningitidis (7,5%) i H.influezae (3,8%). Neurološke sekvele se registruju kod 10 do 20% bolesnika, mada se kod približno polovine dece koja su preležela bakterijski meningitis mogu otkriti znaci neurološkog deficita blagog stepena izraženosti i poremećaja ponašanja. Konvulzije, kao jedna od ranih komplikacija bakterijskog meningitisa javiljaju su u 38% a manifestuju se u toku prva dva dana a najkasnije do kraja prve nedelje bolesti, kao generalizovane ili fokalne [1,18].

Smatra se da neurološke sekvele nisu posledica replikacije bakterija u cerebrospinalnoj tečnosti, već da su izazvane ishemijom i inflamatornim procesom. Povoljnu prognozu bakterijskog meningitisa treba očekivati od novih terapijskih metoda, kojima će se prevenirati i lečiti moždani edem, inflamacija, vaskulitis, infarkcija i nekroza moždanih ćelija, a pre svega od efikasnijih antimikrobnih lekova s obzirom na brz razvoj bakterijske rezistencije [19].

ZAKLJUČAK

Poslednje dve decenije obeležene su značajnim otkrićima u oblasti patofiziologije i patogeneze bakterijskog meningitisa, a terapijski arsenal obogaćen je novin antimikrobnim lekovima sa baktericidnim dejstvom. Uprkos tome, bakterijski meningitis i dalje predstavlja značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta kod dece, posebno u zemljama u razvoju. Uslovi za dobru prognozu su rano prepoznavanje oboljenja i primena adekvatnih antimikrobnih lekova. Povoljniju prognozu bakterijskog meningitisa treba očekivati i od novih terapijskih metoda, kojima će se prevenirati i lečiti moždani edem, inflamacija, vaskulitis, infarkcija i nekroza ćelija, a pre svega od efikasnijih antimikrobnih lekova s obzirom na brz razvoj bakterijske rezistencije.

LITERATURA

1. Marjanović B.: Bakterijski meningitis U: Urgentna neurološka i neurometabolička stanja kod dece, Zavod za udžbenike I nastavna sredstva, Beograd,2005. nov. 231-245.
2. Dimitrijević N.: Bakterijski meningitis-epidemiologija i patofiziologija, Zbornik radova, 42. Pedijatrijski dani, Niš, 2009.septembar,123-124.
3. Chang CJ, Chang WN, Huang LT, Huang SC, et all.: Bacterial meningitis in infants: the epidemiology, clinical features, and prognostic factors, Ann Epidemiol, 2004. Jan; 14(1): 44-8.
4. Odalović D. i sar.: Bakterijski meningitis salmonelozne etiologije u dece. Praxis medica N3-4, 2004. 15-19.
5. Scheld WM., Koedel U., Nathan B., et al: Pathophysiology of bacterial meningitis: Mechanism of neuronal onjury. I Infect Dis 2002.; 186 (Suppl 2): S225-S233.
6. Sunakawa K., Ubukata K., Chiba N., Hasgawa K., Nonoyama M., Iwata S., Akita H., Sato Y.: Childood bacterial meningitis; Kansenshogaku Zasshi. 2008. May; 82(3): 187-97.
7. Nigrovic LE., Kuppermann N., Macias CG. et al: Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. Jama 2007.; 297: pp. 52-60.
8. Odalović D., Mitić N.: Clinical-Morphological aspect of the bacterial meningitis in children. 8th International Congres on Infectious Diseases, Boston, Massachusets, USA May 1998.: 184.
9. Kaster-Rasmussen R., Korshin A., Meyer CN.: Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis; J. Infect. 2008. Dec; 57(6): pp. 449-54.
10. Johnson WB, Adedovin OT, Abdulkarim AA, Olanrewaju WI: Bacterial pathogens and outcome determinants of childood pyogenic meningitis in LLorin, Nigeria. J Med Med Sci, 2001. Dec: 30(4): pp. 295-303.
11. Marjanović B. Pavlović M, Janković B, Abinun M, Pašić S.: Meningitis-novija saznanja o patofiziologiji i lečenju. U: Marjanović B, urednik. Problemi u pedijatriji ¤94, Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1995. pp. 171-84.
12. Swartz MN: Bacterial meningitis-A view of the past 90 years. N Engl J Med 2004.; 351: str. 1826-1828.

13. Marjanović B.,Vlajić B, Ignjatović M. I sar.: Novine u lečenju bakterijskog meningitisa u dece. U: Marjanović B, urednik. Problemi u pedijatriji 88. Beograd: Naučna knjiga; 1989.pp.16-33.
14. Blazer S., Berant M., Alon U.: Bacterial meningitis: Efect of antibiotic treatment on cerebrospinal fluid. J Clin Pathol 1983.; 80: pp. 386-387.
15. Mongelluzzo J., Mohamad Z., Ten Have TR., Shah SS.: Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis: Jama 2008. May 7; 299(17): pp. 2048-55.
16. Kilpi T., Anttila M., Kallio MJ, et al: Lengrh of prediagnostic history related to the course and sequele of childhood bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 1993.; 12: pp. 184-188.
17. Mcinture PB, MacIntyre CR,Gilmour R et al: A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. Arch Dis Child 2005.; 90: pp. 391-396.
18. Odalović D, Čukalović M, Perić M, Odalović A.: Komplikacije I sekvele bakterijskog meningitisa u dečjem uzrastu, Praxis medica, N 3-4, 2010.p. 71-75.
19. Obradović S.:Bakterijski meningitis u dečjem uzrastu. Zbornik radova. 42. Pedijatrijski dani. Niš, 24-26.septembar 2009. pp. 125-126.

ENGLISH

THE USE OF ANTIBIOTICS AND THEIR INFLUENCE ON COURSE AND OUTCOME OF BACTERIAL MENINGITIS IN CHILDREN BEFORE DIAGNOSING IT

Odalović D., Čukalović M., iKatanić N., Odalović A.
University of Pristina, Medical faculty, Kosovska Mitrovica

SUMMARY
Bacterial meningitis is a severe infective disease caused by different bacteria during which purulent pyorrhea is created in a subarachnoid space. In clinical terms, it is represented with the appearance of meningeal symptoms and signs. Neither recent years' success accomplished in treatment of bacterial meningitis nor the best organized treatment provide an optimistic prognosis in sick children. Our research was conducted in 91 children with bacterial meningitis. Before diagnosing bacterial meningitis, 50 patients (54.9 %) were treated with antibiotic therapy. In this group, 21 patients (42%) showed complications in disease manifested with convulsions in 13 patients (26 %). In the same group, 29 patients (58 %) had a complete recovery after the treatment while 8 patients (16 %) had sequele. In 41 patients (45 %) without previous antibiotic treatment, complications are registered in 25 patients (60.9 %) as follows: 18 patients (43.9 %) had early complications while 7 patients (17.1 %) had sequele. 16 patients (39 %) had a complete recovery in this group. Complications and sequele are more common in the group of sick children without antibiotic therapy before diagnosing bacterial meningitis. However, the presence of sequele in the group of children which were treated with antibiotics before completed diagnostics showed that treatment of bacterial meningitis must be done in a more effective way as well as an early antibiotics treatment.
Keywords: bacterial meningitis, antibiotic treatment, children.