



Transrektal Prostat Biyopsi Sonrası Gelişen İki *Escherichia coli* Meningenjiti Olgusu

Two Cases of *Escherichia coli* Meningitis Developing After Transrectal Prostate Biopsy

Bilgin ARDA¹, Arzu Nazlı ZEKA¹, Selin BARDAK ÖZCEM¹, Oğuz Reşat SİPAHİ¹, Tansu YAMAZHAN¹, Meltem TAŞBAKAN¹, Hüsnü PULLUKÇU¹, Şöhret AYDEMİR², Sercan ULUSOY¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ege, Izmir, Turkey

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ege, Izmir, Turkey

ÖZET

Transrektal prostat biyopsisi (TPB) prostat kanseri tanısında sık kullanılan invaziv bir girişimdir. *Escherichia coli* erişkinde nadir görülen bir menenjit etkenidir. İnvaziv girişimler sonrası nozokomiyal menenjitte neden olabilir. Bu makalede kinolon profilaksisi alırken gelişen iki *E. coli* menenjit olgusu sunulmuştur. İlk olgumuz 65 yaşında erkek hasta, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı ve ateş ile acil servise başvurdu. Hastanın ense sertliği, lökositoz ve yüksek C-reaktif protein (CRP) bulguları mevcuttu. Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın incelemesinde, görünümü bulanık, glukozu düşük, proteini yüksek, direkt muayenesinde > 1000 lökosit/mm³ saptandı. Gram boyalı preparatta gram-negatif basiller görüldü. Seftriakson 2 x 2 g intravenöz olarak başlandı. BOS kültürlerinde *E. coli* üredi. Ancak kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Etken levofloksasine, sefazoline, sefuroksime ve gentamisine dirençli ve seftriaksona duyarlıydı. İkinci olgumuz 69 yaşında erkek, TPB'den altı gün sonra ateş ve bilinç bulanıklığı yakınmalarıyla acil servise başvurdu. Fizik muayenesinde ense sertliği, Kernig bulgusu pozitif. Laboratuvar tetkiklerinde, lökositoz ve yüksek CRP değeri saptandı. BOS değerlendirilmesinde, görünümü pürülan, glukozu düşük ve proteini yüksekti. Direkt muayenede 800 lökosit/mm³ görüldü. Seftriakson 2 x 2 g intravenöz olarak başlandı. BOS kültüründen genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *E. coli* izole edildi. Seftriakson tedavisi kesilerek meropenem 3 x 2 g intravenöz olarak başlandı. Toplam tedavi süreleri 21 güne tamamlanan her iki hasta sekelsiz olarak iyileşti. TPB öncesi uygulanan kinolon profilaksisi bu hastalarda bakteriyel komplikasyonları azaltmakla birlikte çoğul ilaç dirençli etkenlerle enfeksiyon riskini artırmaktadır. TPB sonrası gelişen sepsis, menenjit gibi mortalitesi yüksek ciddi bakteriyel komplikasyonlarda ampirik tedaviye geniş spektrumlu antibiyotiklerle başlamak ve daha sonra izole edilen etkene göre etki spektrumunu daraltmak uygun olabilir.

Anahtar kelimeler: Nozokomiyal enfeksiyon, hastane kökenli enfeksiyon, menenjit, *Enterobacteriaceae*

Geliş Tarihi: 04.12.2011 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 27.03.2012 • **Yayınlanma Tarihi:** 26.05.2012

ABSTRACT

Transrectal prostate biopsy (TPB) is a commonly used invasive technique for the diagnosis of prostate cancer. *Escherichia coli* is a rare cause of adult meningitis. It can cause nosocomial meningitis after invasive procedures. In this paper, we present two cases of *E. coli* meningitis developing after TPB. The first case was a 65-year-old man who was admitted to the emergency service with fever and unconsciousness two days after TPB. He had neck stiffness, leukocytosis, and high C-reactive protein (CRP) levels. His cerebrospinal fluid (CSF) had turbid appearance, low glucose and high protein levels. More than 1000/mm³ leukocytes were seen on direct microscopy, and gram-negative bacilli were observed. Ceftriaxone 2 g q12h was started. CSF culture yielded *E. coli* susceptible to ceftriaxone. Concomitant urine and blood cultures were sterile. The second case was a 69-year-old man admitted with fever and unconsciousness six days after TPB. He had neck stiffness, leukocytosis and high CRP levels. His CSF had purulent appearance, low glucose and high protein levels. On microscopy, there were 800 leukocytes/mm³. Ceftriaxone 2 g q12h was started. CSF culture yielded extended spectrum beta-lactamase producer *E. coli*. Treatment was changed to meropenem 6 mg daily. Both patients were cured with the three-week antibiotic treatment. After TPB, resistant microorganisms can be involved in the etiology of severe bacterial infections; carbapenems can be used until culture results are available.

Key words: Nosocomial infection, hospital-acquired infection, meningitis, Enterobacteriaceae

Received: 04.12.2011 • **Accepted:** 27.03.2012 • **Published:** 26.05.2012

GİRİŞ

Transrektal prostat biyopsisi (TPB) prostat kanserinin tanısında sık kullanılan invaziv bir girişimdir. TPB sonrasında %1 civarında bakteremi, sepsis gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir^[1]. Bakteriyel menenjit nadir ancak ciddi bir komplikasyondur. *Escherichia coli* erişkinlerde daha çok üriner sistem ve hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonu etkenidir. Santral sinir sistemi ameliyatları ve invaziv girişimler sonrası nadiren nozokomiyal menenjite de neden olabilir. Uygun antibiyotik tedavisi yapılmayan *E. coli* menenjitlerinde mortalite yüksektir^[2]. Bu yazıda TPB sonrası gelişen biri genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) salgılayan iki *E. coli* menenjiti olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

TPB'den 48 saat sonra ateş, baş ağrısı ve bilinç değişikliği şikayetleriyle acil servise başvuran 65 yaşında erkek hastanın yapılan fizik muayenesinde ense sertliği, oryantasyon ve kooperasyon bozukluğu saptandı. Diğer sistem muayeneleri olağandı. Hasta işlem öncesi profilaktik olarak başlanan ve daha sonra da devam edilen siprofloksasin (500 mg tb 2 x 1) kullanmaktaydı. Laboratuvar tetkiklerinde beyaz hücre: 12.500/mm³ (%85 nötrofil), C-reaktif protein (CRP): 15.28 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST): 109 mg/dL, alanin aminotransferaz (ALT): 126 mg/dL, üre: 97 mg/dL, kreatinin: 1.69 mg/dL olup, diğer biyokimyasal değerleri normaldi. Beyin tomografisinde ve akciğer grafisinde patoloji saptanmadı. Santral sinir sistemi

enfeksiyonu düşünülen hastaya yapılan lomber ponksiyon sonucunda beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı artmış, görünüm bulanık, lökosit > 1000/mm³, glukoz < 2 mg/dL (eşlik eden kan glukozu 120 mg/dL), protein 283 mg/dL olarak saptandı. Gram boyalı preparatta gram-negatif çomaklar görüldü. Hasta akut bakteriyel menenjite bağlı sepsis ve çoklu organ yetmezliği olarak değerlendirilerek günde iki kez 2 g seftriakson başlandı. BOS kültürlerinde gram-negatif basil üredi ve bakteri konvansiyonel yöntemlerle *E. coli* olarak tanımlandı. Hastadan eş zamanlı alınan kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Etken "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterlerine göre yapılan ve değerlendirilen disk-difüzyon testiyle levofloksasine, sefazoline, sefuroksim aksetile ve gentamisine dirençli, ancak üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlı saptandı^[3]. Başlangıç tedavisine devam edildi. Tedavinin dördüncü gününde hastanın ateş yüksekliği geriledi, bilinci açıldı. İzleminde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri düzeldi. Tedavinin yedinci gününde yapılan BOS incelemesinde, görünümü berrak, glukozu normal (29 mg/dL eşlik eden kan glukozu 80 mg/dL), proteini yüksek (100 mg/dL) saptandı. BOS direkt mikroskopisinde lökosit görülmedi. Kontrol BOS kültürlerinde üreme olmadı. Antibiyotik tedavisi 21 güne tamamlanan hasta tamamen iyileşti.

Olgu 2

Altmış dokuz yaşında erkek hasta ateş, bilinç bulanıklığı ve genel durum bozukluğu nedeniyle acil servise başvurdu. Enfeksiyon hastalıkları konsültan hekimi tara-

ından değerlendirilen hastanın öyküsünden altı gün önce TPB olduğu, biyopsi sonrası birinci günde ateş, üşüme ve titreme yakınması geliştiği, sonrasında devam ettiği öğrenildi. Hasta TPB öncesi profilaktik başlanan ve hala devam eden oral siprofloksasin 500 mg 2 x 1 ve ateş yüksekliği nedeniyle ampirik olarak başlanan sefuroksim 500 mg 2 x 1 kullanmaktaydı. Acil servisteki fizik muayenesinde; ateş 39°C, nabız 100/dakika, kan basıncı 100/60 mmHg, solunum sayısı 24/dakika, bilinç bulanık, oryantasyonu ve kooperasyonu kısıtlı, ense sertliği ve Kernig bulgusu pozitif, Glasgow Koma Skoru 10 olarak saptandı. Hastanın laboratuvar bulgularında, lökosit: 15.000/mm³ (%86 nötrofil), CRP: 20 mg/dL, Na: 151 mg/dL, Cl: 115 mg/dL, üre: 83 mg/dL, kreatinin: 0.93 mg/dL şeklindeydi. Akciğer grafisi ve beyin tomografisi normaldi. Sıvı elektrolit replasmanı ile hipernatremisi düzeltildi. Menenjit ön tanısı ile lomber ponksiyon yapılan hastanın BOS incelemesinde basınç artmış, görünüm bulanık, pandy testi (++++) pozitif, lökosit 800/mm³ (%85 nötrofil), glukoz < 2 mg/dL (eş zamanlı kan glukozu 160 mg/dL), protein 80 mg/dL olarak saptandı. BOS Gram boyalı preparatta bakteri morfolojisine rastlanmadı. Ampirik olarak günde iki kez 2 g seftriakson intravenöz olarak başlandı. BOS kültürlerinde gram-negatif basil üredi ve bakteri konvansiyonel yöntemlerle *E. coli* olarak tanımlandı. Kan ve idrar kültürlerinden etken izole edilemedi. Etken CLSI kriterlerine göre uygulanan çift disk sinerji yöntemiyle GSBL pozitif bulundu^[3]. Yine CLSI kriterlerine göre yapılan ve değerlendirilen disk-difüzyon testiyle levofloksasine, ampisiline, amoksisilin-klavulanik aside, gentamisine, sefazoline, sefuroksim aksetile, seftriaksona, sefepime, piperasilin-tazobaktama dirençli, sadece karbapenemlere duyarlı bulundu. Antibiyotik tedavisi sekiz saate bir 2 g meropenem intravenöz olarak değiştirildi. Meropenem tedavisinin üçüncü gününde bilinci açıldı. Hastanın yatışının sekizinci gününde lomber ponksiyon yapılan hastanın BOS incelemesinde; görünümü berrak, proteini hafif yüksek (50 mg/dL), glukozu normal (40 mg/dL eşlik eden kan glukozu 110 mg/dL), direkt mikroskopisinde lökosit görülmedi. Kontrol BOS kültürlerinde üreme olmayan ve tedavisi 21 güne tamamlanan hasta sekelsiz olarak iyileşti.

TARTIŞMA

E. coli üç yaşın altındaki çocuklarda menenjit etkeni olarak sık görülmesine rağmen erişkinde nadir bir menenjit etkenidir. Türkiye'deki akut bakteriyel menenjit olguları üzerine yapılan bir sistematik derlemede etkeni belli 784 erişkin akut bakteriyel menenjit olgusu-

nun yalnızca %0.5'i *E. coli*'ye bağlı olarak bildirilmiştir^[4]. Ancak erişkin nozokomiyal menenjit etkeni olarak daha sık karşımıza çıkabilir. Tayvan'da beyin ameliyatı sonrası gelişen monomikrobiyal menenjitlerin değerlendirildiği bir çalışmada *E. coli* menenjitlerinin oranı %5 (15/306) bulunmuştur. Uygun antibiyotik tedavisi başlananlarda mortalite %27 iken, uygunsuz antibiyotik başlanan dört hastanın hepsi kaybedilmiştir^[2].

Erişkinde görülen *E. coli* menenjitleri için en sık predispozan faktör tanısal ya da tedavi amaçlı uygulanan invaziv girişimlerdir^[4]. TPB prostat kanserinin kesin tanısında sık kullanılan bir yöntemdir. Biyopsi sonrası travmaya bağlı cerrahi veya bakteriyel kontaminasyona bağlı enfeksiyöz komplikasyonlar görülebilmektedir^[1]. Bakteriyel menenjit TPB sonrası nadir görülen ancak ciddi bir komplikasyondur. Literatürde bugüne kadar TPB sonrası menenjit gelişen yedi olgu bildirilmiştir^[5-11]. Olguların hepsinde etken *E. coli*'dir. İlk olgu 1982 yılında bildirilmiş olup, diğer olgular 2003 yılından sonra yayınlanmıştır. Altı olgunun hepsinde kinolon profilaksisi verilmiştir. Olguların hepsinde menenjit, kinolon dahil çoğul ilaç dirençli kökenleriyle gelişmiş olup, bir tanesi GSBL pozitif olarak bildirilmiştir. İlk olgumuz iki gündür, ikinci olgumuz da altı gündür kinolon profilaksisi almaktaydı. Her iki olgumuzdan soyutlanan kökenler kinolonlara dirençliydi.

Günümüzde kinolon kullanımının *E. coli* kökenlerinin çoğul ilaç direnci geliştirmesinde bağımsız risk faktörü olduğu bilinmektedir^[12,13]. Son yıllarda literatürde TPB sonrası dirençli patojenlerle oluşan sepsis, septik şok ve menenjit gibi ciddi bakteriyel komplikasyonlar görülen olgu sunumları artmıştır^[14]. TPB sonrası bakteremi oranı 50 hastalık bir seride %16 olarak bildirilmiştir^[1]. Özellikle 2001 yılından sonra izole edilen etkenlerin çoğu GSBL salgılamakta, üçüncü kuşak sefalosporinlere ve kinolonlara direnç göstermektedir. Biyopsi öncesi ve sonrası günde iki kez oral siprofloksasin profilaksisinin bakteriyel komplikasyonları önemli ölçüde azalttığına dair yayınlar bulunmakla birlikte, profilakside kinolon kullanımını direnç gelişimini artırmakta ve dirençli bakterilerle oluşan komplikasyonları önlemede yetersiz kalmaktadır^[15]. Bu nedenle standart profilaksiler yerine ulusal ve yerel direnç düzeyleri göz önüne alınarak her merkez profilaksi için kendi protokolünü oluşturmalıdır. Profilaksi süresinin uzatılması direnç gelişimi açısından önemli bir faktördür. TPB profilaksisi, cerrahi antimikrobiyal profilaksi ilkelerine uygun olarak tek doz veya en fazla bir gün süreyle uygulanmalıdır.

Akut bakteriyel menenjitlerde *E. coli*'nin etken olabileceği durumlarda önerilen ampirik tedavi çocuklarda sefotaksim, yetişkinlerde ise sefotaksim veya seftriksondur^[5]. Sunduğumuz her iki olguda da tedaviye ampirik olarak seftriksone başlanmıştır. İlk olgumuz Erdogan, Meissel ve Rodriguez'in bildirdiği olgular gibi kinolonlara, aminoglikozidlere, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlere dirençli ancak üçüncü kuşak sefalosporinlere ve karbapenemlere duyarlı saptanmış ve seftriksone başarıyla tedavi edilmiştir^[7,9,15]. Ancak ikinci olgumuzda köken GSBL pozitif olup, üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli olduğundan, tedaviye Shen ve arkadaşlarının olgusuna benzer şekilde meropenem 3 x 2 ile devam edilerek başarı sağlanmıştır^[12].

Literatürde *E. coli* menenjitlerinde, kökenin santral sinir sistemine nasıl ulaştığına dair veri yoktur. Olgularımızda idrar ve kanda üreme olmayıp, yalnızca BOS'ta üreme olması siprofloksasin ile ulaşılan kan ve idrar konsantrasyonlarının kökeni buralarda inhibe etmeyi başardığını ama BOS'ta muhtemelen farmakokinetik özellikleri nedeniyle başaramadığını düşündürmektedir. Olgularda menenjit tanısı öncesinde titreme ve ateş bulgularının olması geçici bakteremi sonrası BOS'a geçiş olasılığını artırmaktadır.

SONUÇ

Literatürde TPB sonrası gelişen menenjit olguları oldukça nadirdir. Türkiye'den daha önce TPB sonrası gelişen bir menenjit olgusu bildirilmiş olmakla birlikte, bu yazıda sunulan ikinci olgu TPB sonrası gelişen dünyada ikinci, Türkiye'deki ilk GSBL pozitif *E. coli* menenjit olgusudur. TPB sonrası gelişen ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda çoğul ilaç dirençli patojenler etken olabileceğinden özellikle GSBL pozitif patojenler için yüksek riskli olgularda ampirik tedaviye karbapenemler ile başlanıp antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre daha dar spektrumlu antibiyotiklerle devam edilmesi daha doğru bir yaklaşım gibi gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urology* 2000; 164: 76-80.
2. Yang TM, Lu CH, Huang CR, Tsai HH, Tsai NW, Lee PY, Chien CC, Chang WN. Clinical characteristics of adult *Escherichia coli* meningitis. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 168-70.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement 2010; 30: 1.

4. Arda B, Sipahi OR, Atalay S, Ulusoy S. Pooled analysis of 2408 cases of acute adult purulent meningitis from Turkey. *Med Princ Pract* 2008; 17: 76-9.
5. Alecsandru D, Gestoso I, Romero A, Martinez A, Garcia A, Lobo J, Yagüe MR. *E. coli* multiresistant meningitis after transrectal prostate biopsy. *Sci World J* 2006; 29; 6: 2323-6.
6. Erdogan H, Ekinci MN, Hoscan MB, Erdogan A, Arslan H. Acute bacterial meningitis after transrectal needle biopsy of the prostate: a case report. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008; 11: 207-8.
7. Meisel F, Jacobi C, Kollmar R, Hug A, Schwaninger M. Acute meningitis after transrectal prostate biopsy. *Urologie A* 2003; 42: 1611-5.
8. Rodríguez-Patrón Rodríguez R, Navas Elorza E, Quereda Rodríguez-Navarro C, Mayayo Dehesa T. Meningitis caused by multiresistant *E. coli* after an echo-directed transrectal biopsy. *Actas Urol Esp* 2003; 27: 305-7.
9. Samson D, Seguin T, Conil JM, Georges B, Samii K. Multiresistant *Escherichia coli* meningitis after transrectal prostate biopsy. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26: 88-90.
10. Sandvik A, Stefansen D. *Escherichia coli* meningitis following prostate biopsy. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1982; 102: 499-500.
11. Shen ZJ, Chen SW, Wang H, Zhou XL, Zhao JP. Life-threatening meningitis resulting from transrectal prostate biopsy. *Asian J Androl* 2005; 7: 453-5.
12. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martinez JA, Munoz A, Mensa J. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 568-74.
13. Yagci D, Yoruk F, Azap A, Memikoglu O. Prevalence and risk factors for selection of quinolone-resistant *Escherichia coli* strains in fecal flora of patients receiving quinolone therapy. *Antimicrobial Agents Chemother* 2009; 53: 1287-9.
14. Miura T, Tanaka K, Shigemura K, Nakano Y, Takenaka A, Fujisawa M. Levofloxacin resistant *Escherichia coli* sepsis following an ultrasound-guided transrectal prostate biopsy: report of four cases and review of the literature. *Int J Urol* 2008; 15: 457-9.
15. Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S, Hugosson J. Infection after transrectal core biopsies of the prostate risk-factors and antibiotic prophylaxis. *Br J Urol* 1996; 77: 851-5.

Yazışma Adresi /Address for Correspondence

Dr. Arzu Nazlı ZEKA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir-Türkiye

E-posta: arzunazli@hotmail.com