



## Üçüncü Kuşak Sefalosporinlere Orta Düzey Dirençli Bir Pnömonok Menenjit Olgusu

### A Case of *Streptococcus pneumoniae* Meningitis with Decreased Susceptibility to Third-Generation Cephalosporins

Hasip KAHRAMAN<sup>1</sup>, Oğuz Reşat SİPAHİ<sup>1</sup>, Şöhret AYDEMİR<sup>2</sup>, Bilgin ARDA<sup>1</sup>, Meltem TAŞBAKAN<sup>1</sup>, Hüsnü PULLUKÇU<sup>1</sup>,  
Tansu YAMAZHAN<sup>1</sup>, Sercan ULUSOY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>1</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey

#### ÖZET

*Streptococcus pneumoniae* toplum kökenli akut bakteriyel menenjitlerin etyolojisinde en sık karşımıza çıkan mikroorganizmadır. Ülkemizde, *S. pneumoniae*'larda üçüncü kuşak sefalosporin direnci oldukça nadir görülmektedir. Pnömonok menenjit tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinler en sık kullanılan antimikrobiyal ajanlardır. Bu yazıda, üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlılığı azalmış bir pnömonok menenjit olgusu sunulmuştur. Elli altı yaşında erkek hasta Mart 2012 tarihinde, baş ağrısı, bulantı-kusma ve ateş yüksekliği şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Fizik muayene bulgularında Glasgow koma skoru 15, kooperasyonu ve oryantasyonu normaldi. Meningeal irritasyon bulguları yoktu. Diğer sistem muayenelerinde patoloji saptanmadı. Lomber ponksiyon sonucunda beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın görünümü bulanık, direkt muayenede  $> 1000$  hücre/mm<sup>3</sup> ve hücrelerin %80'inin polimorfonükleer lökosit olduğu görüldü. BOS laboratuvar bulgularında; glukoz  $< 2$  mg/dL, protein 255 mg/dL olarak sonuçlandı. Gram boyamasında gram-pozitif diplokoklar saptandı. Seftriakson tedavisi başlandı. Kan ve BOS kültür antibiyogram sonucunda sefotaksime orta duyarlı *S. pneumoniae* saptanması üzerine tedaviye vankomisin eklendi. Bu tedavi ile ateş yüksekliği devam etti tedavinin yedinci gününde rifampisin eklendi. Olgu 28 günlük antibiyotik tedavisinin ardından taburcu edildi. Tedavi sonundaki kontrol BOS bulguları normaldi. Olgunun sekiz aylık takibinde herhangi bir relaps gözlenmedi. Bildiğimiz kadarıyla bu olgu Türkiye'de üçüncü kuşak sefalosporinlere orta duyarlı pnömonok ile gelişip başarı ile tedavi edildiği bildirilen ilk olgudur. Bu olgu menenjit olgularının yönetiminde BOS örnekleminin, penisilin ve seftriakson minimum inhibitör konsantrasyonu (MIK) değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Santral sinir sistemi enfeksiyonu, üçüncü kuşak sefalosporinler, sefotaksim, *Streptococcus pneumoniae*, menenjit.

**Geliş Tarihi:** 18.01.2013 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 18.09.2013 • **Yayınlanma Tarihi:** 13.11.2013

## ABSTRACT

*Streptococcus pneumoniae* is the most frequently encountered microorganism in the etiology of community-acquired acute bacterial meningitis. In Turkey, third-generation cephalosporin resistance is extremely rare in *S. pneumoniae*. Third-generation cephalosporins are the most commonly used antimicrobial agents in the treatment of pneumococcal meningitis. In this paper, we report a meningitis case of *S. pneumoniae* with decreased susceptibility to third-generation cephalosporins. A 56-year-old man admitted to our clinic with headache, nausea-vomiting and fever in March 2012. In the physical examination, his Glasgow coma scale was 15 and his cooperation and orientation were normal. He did not have any meningeal irritation finding. His physical examination did not reveal any other pathology. Lumbar puncture revealed turbid cerebrospinal fluid (CSF) with a white cell count of  $> 1000$  cells/mm<sup>3</sup> with 80% polymorphonuclear leukocytes. CSF laboratory findings were as follows: glucose level  $< 2$  g/dL and protein level 255 mg/dL. Gram staining of CSF revealed gram-positive diplococci. Ceftriaxone was started. Vancomycin was added after blood and CSF cultures yielded *S. pneumoniae* with intermediate susceptibility to cefotaxime. On the seventh day, rifampicin was added due to the persistence of fever. CSF findings were normal at the end of the treatment. The patient was discharged after 28 days of antibiotherapy. The patient did not develop any relapse after eight months of follow-up. To our knowledge, this is the first *S. pneumoniae* meningitis case from Turkey with intermediate susceptibility to cefotaxime who was treated successfully. The presented case emphasizes the importance of CSF sampling and penicillin and ceftriaxone minimum inhibitory concentration (MIC) evaluation in the management of meningitis.

**Key words:** Central nervous system infections, third-generation cephalosporins, cefotaxime, *Streptococcus pneumoniae*, meningitis.

**Received:** 18.01.2013 • **Accepted:** 18.09.2013 • **Published:** 13.11.2013

## GİRİŞ

Toplum kökenli santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyonlardır. Akut menenjitlerin etyolojisinde en sık virüsler ve bakteriler rol alır. Viral etkenler arasından en sık karşımıza çıkanlar enterovirüsler, kabakulak ve herpes grubu virüslerdir<sup>[1]</sup>. *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* ise en sık görülen bakteriyel etkenlerdir<sup>[1,2]</sup>. Akut bakteriyel menenjitli hastaların tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinler (sefotaksim, seftriakson) en sık kullanılan antibakteriyel ajanlardır. Rehberlerde; pnömokoklardaki üçüncü kuşak sefalosporin duyarlılığındaki azalmadan dolayı tedaviye vankomisin ve/veya rifampisin gibi ajanların eklenmesi önerilmektedir<sup>[2,3]</sup>. Ancak ülkemizde direnç çok nadir görüldüğü için tedaviye çoğunlukla üçüncü kuşak sefalosporin tedavisiyle başlanmaktadır<sup>[4-7]</sup>. Bu yazıda sefotaksime duyarlılığı azalmış bir pnömokok menenjitli olgusu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Elli altı yaşında erkek hasta, bir gün önce başlayan ateş yüksekliği, baş ağrısı ve bulantı-kusma şikayetleri ile acil servise başvurmuş. Bilinen bir hastalığı olmayan olgunun 15 yıl önce menenjit geçirme öyküsü mevcutmuş. Bir gün önce başlayan ateş yüksekliği,

baş ağrısı, bulantı-kusma şikayetleriyle dış merkeze başvuran hastaya semptomatik tedavi verilmiş ve enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurması önerilmiş. Hasta bir gün sonra acil servise başvurmuş.

Hastanın gelişinde ateş yüksekliği, bulantı kusma ve baş ağrısı şikayeti mevcuttu. Fizik muayenesinde bilinci açık, kooperasyonu ve oryantasyonu tamdı. Ense sertliği ve meninks irritasyon bulguları saptanmadı. Diğer sistem muayenelerinde patoloji yoktu. Rutin laboratuvar testlerinde beyaz küre 19.390 mm<sup>3</sup>, %90 polimorfonükleer lökosit, C-reaktif protein: 30.1 mg/dL olarak sonuçlandı hasta tetkik amacıyla enfeksiyon hastalıkları kliniğine yatırıldı. Burada lomber ponksiyon yapılan hastanın BOS muayenesinde basıncı yüksek, görünümü bulanık, Pandy +++ , direkt muayenede  $> 1000$  lökosit saptandı. Giemsa ile boyama sonucunda hücrelerin %80'inin polimorfonükleer lökosit olduğu görüldü. Beyin omurilik sıvısı (BOS) biyokimyasında glukoz  $< 2$  mg/dL, protein 255 mg/dL, klor 112 mEq/L olarak sonuçlandı. Gram boyamasında gram-pozitif diplokoklar saptandı. Kan ve BOS kültürü gönderildi. Herpes simpleks virüs (HSV 1 ve 2) DNA için BOS örneği gönderildi. Hastaya 4 g/gün dozundan seftriakson (2 x 2 g), deksametazon sodyum (4 x 8 mg 4 gün süreyle), mannitol (4 x 100 mL 4 gün süreyle) verildi. Hastanın kan ve BOS kültürü sonucunda *S. pneumoniae* üremesi oldu. BOS'ta HSV

1-2 DNA negatif olarak sonuçlandı. Kültür antibiyogram sonucunda köken penisiline dirençli [Minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK: 1.5 mg/L)], sefotaksime orta duyarlı (MİK: 1 mg/L) olarak sonuçlandı. Tedavisinin 72. saatinde ateş yanıtı alınamayan ve kültür sonucu ile değerlendirilen hastanın tedavisine vankomisin 2 g/gün (4 x 500 mg) dozundan eklendi. Tedavinin beşinci gününde bakılan kontrol BOS değerlendirmesinde basınç yüksek, görünüm bulanık, pandy 1+, direkt muayenede 150 lökosit/mm<sup>3</sup> saptandı. Gram boyamada etken görülmedi. BOS biyokimyası protein 64.8 mg/dL, glukoz 45 mg/dL (Eş zamanlı kan şekeri 102 mg/dL), klor 123 mEq/L. BOS kültüründe üremesi olmayan hastanın kandaki beyaz küre sayısı 12.800 mm<sup>3</sup>, serum CRP değeri ise 7.4 mg/dL'ye geriledi. Tedavinin 7. gününde ateş ve baş ağrısı başta olmak üzere yeterli klinik yanıt alınamaması üzerine tedaviye rifampisin 300 mg kapsül 1 x 2 dozundan eklendi. Takibinde yaygın herpes labialis nedeniyle hastaya asiklovir tablet 5 x 400 mg dozundan başlandı. Bu tedaviyle lezyonları gerilemeyen ve ağız içinde yaygın mukozitleri gelişen hastanın tedavisine asiklovir flakon (3 x 750 mg ) ve flukonazol flakon (1 x 200 mg) eklendi. Ateş yanıtının alınamamasından dolayı çekilen kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonucunda bilateral frontal loblarda solda daha belirgin olmak üzere sulkuslarda silinme, minimal kortikal ödem ve durada kalınlaşma izlendi. Takibinin 21. gününde ateş yanıtı sağlandı. Kontrol BOS muayenesinde basınç normal, görünüm berrak, pandy negatif, direkt muayenede lökosit saptanmadı. Tedavide; seftriakson 28 gün, vankomisin 21 gün, rifampisin 21 gün süreyle verildi. Çekilen kontrol MRG'deki bulgularında ılımlı regresyon izlendi. Taburculuk sonrası kontrole çağırılan hastada sekiz aylık takipte relaps gözlenmedi.

### TARTIŞMA

*S. pneumoniae* ülkemizde ve dünyada toplum kökenli akut bakteriyel menenjitlerde en sık karşımıza çıkan mikroorganizmadır<sup>[1,2,4]</sup>. Amerika'daki akut bakteriyel menenjit olgularının yaklaşık %61'inde, ülkemizde havuz analiz yöntemiyle değerlendirilen 2408 olgunun, kültür pozitifliği saptanan alt grupta ise olguların %58.3'ünde BOS'ta *S. pneumoniae* üremesi saptandığı bildirilmiştir<sup>[4,8]</sup>. Dünyada akut bakteriyel menenjit insidansı azalmakla beraber; mortalite hızında belirgin bir azalma sağlanamamıştır<sup>[9]</sup>.

Erdem tarafından yapılan bir sistematik derlemede ülkemizde 2000-2008 yılları arasında yapılan çalışmalar kümülatif olarak değerlendirilmiştir. Yalnızca SSS enfeksiyonlarından soyutlanan kökenlere ait verinin olmadığı araştırmada, invaziv pnömokok enfeksiyonlarında orta düzey penisilin direnci %28, yüksek düzey penisilin direnci %6.6, sefotaksim direnci %2, seftriakson direnci ise %1 olarak bulunmuştur<sup>[5]</sup>. Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada ise 72 pnömokok menenjitisi incelenmiş ve etkenlerin hiçbirinde üçüncü kuşak sefalosporin direnci saptanmamıştır<sup>[6]</sup>. Perçin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *S. pneumoniae* kökenlerinin 10 yıllık izleminde BOS'ta üreyen 169 örnekte penisilin direnci %6, sefotaksim direnci ise bir olguda (%0.3) olarak bulunmuştur<sup>[7]</sup>. Bizim hastanemizde bu olguya kadar üçüncü kuşak sefalosporinlere orta duyarlı pnömokok kökeniyle gelişmiş menenjit olgusu görülmemiştir. Ülkemizde ise bilindiği kadarıyla Sırmatel ve arkadaşlarının yayınladığı iki olgu vardır. Bu olgularda da penisilin ve seftriakson direnci disk difüzyon yöntemiyle saptanmış E-test ya da başka bir yöntemle doğrulanmamıştır. Bu iki olgu da kaybedilmiştir<sup>[10]</sup>.

Pnömokok menenjitisi tedavisinde "Infectious Disease Society of America (IDSA)" rehberi üçüncü kuşak sefalosporinler (seftriakson veya sefotaksim) + vankomisin ve/veya rifampisin tedavisini önermektedir<sup>[2]</sup>. Pnömokok menenjitisi tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporin MİK değeri 1 mg/L ise üçüncü kuşak sefalosporin tedavisine vankomisin,  $\geq 2$  mg/L ise, üçüncü kuşak sefalosporin tedavisine vankomisin ve/veya rifampisin tedavisi eklenmesi önerilmektedir<sup>[2,3,11]</sup>. Bu öneriler olgu serileri ya da kontrollü klinik çalışmalardan çok; tavşanda seftriaksona dirençli pnömokok ile oluşturulmuş menenjit çalışmalarına dayanmaktadır<sup>[12]</sup>. Destek tedavisinde kullanılan, kortikosteroidin BOS'taki vankomisin düzeyini azaltabileceği ve dirençli pnömokok kökenleriyle oluşan menenjit olgularında tedavi başarısızlığıyla sonuçlanabileceği rapor edilmiştir. Bu olgularda kortikosteroid tedavisinden etkilenmeyen rifampisin tedavisi eklenebileceği belirtilmiştir<sup>[13,14]</sup>. Olgumuzda, bölgemizdeki pnömokok menenjitisi olgularındaki direnç durumu göz önüne alınarak tedaviye seftriaksonla başlandı. Kültür antibiyogram sonucu ve klinik yanıtızsızlık nedeniyle rehber önerileri de dikkate alınarak önce vankomisin, sonrasında ise rifampisin eklendi.

Bu olgunun önemi Türkiye'deki üçüncü kuşak sefalosporinlere orta duyarlı pnömokok ile gelişmiş ender olgulardan birisi olmasıdır. Tedaviye yanıt yavaş olmuştur. Mevcut rehberlerdeki ve çalışmalardaki önerilere paralel şekilde seftriakson, vankomisin ve rifampisin kombinasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir<sup>[2,11]</sup>. Laboratuvarlardan pnömokok penisilin direncinin yanında mutlaka üçüncü kuşak sefalosporin direncinin de rutin olarak istenmesi gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Tunkel AR, Van De Beek D, Scheld WM. Chapter 84 Acute meningitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2009.
2. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-84.
3. Kaplan SL, Mason EO Jr. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 628-44.
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. Erdem H. An update on invasive pneumococcal antibiotic resistance in Turkey, 2008. *J Chemother* 2008; 20: 697-701.
6. Firat M, Ersoy Y, Eşel D, Bayraktar M, Caylan R, Durmaz R. Antimicrobial susceptibility and serotype distribution of pneumococci strains isolated from meningitis patients. *Mikrobiyol Bul* 2006; 40: 169-77.
7. Percin D, Ay Altıntop Y, Sumerkan B. Ten-year surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in central Turkey prior to the introduction of a conjugate vaccine. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4: 560-5.
8. Thigpen MC, Rosenstein NE, Whitney CG, et al. Bacterial meningitis in the United States - 1998-2003 [abstract]. Presented at the 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Francisco, CA, 2005.
9. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. For the Emerging Infections Programs Network Bacterial Meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med* 2011; 364: 2016-25.
10. Sırmatel F, Sırmatel Ö, Gökalp N, Zer Y. Seftriaksona dirençli iki pnömokoksik menenjit olgusu. *Klimik Dergisi* 2003; 16: 143-6.
11. Kaplan SL. Management of pneumococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 589-91.
12. Suntur BM, Yurtseven T, Sipahi OR, Buke C, Buke M. Rifampicin + ceftriaxone versus vancomycin + ceftriaxone in the treatment of penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis in an experimental rabbit model. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 258-60.
13. Viladrich PF, Gudiol F, Linares J, Pallares R, Sabate I, Rufi G, et al. Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 2467-72.
14. Klugman KP, Friedland IR, Bradley JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1988.

#### Yazışma Adresi /Address for Correspondence

**Dr. Hasip KAHRAMAN**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İzmir, Türkiye

**E-posta:** hasipkahraman@gmail.com