

Penisiline Duyarlılığı Azalmış *Neisseria meningitidis* Menenjitisi

Metin Punar¹, Arif Kaygusuz², Halit Özsüt¹, Haluk Eraksoy¹, Murat Dilmener¹

Özet: Bakteriyel menenjitin en sık karşılaşılan etkenlerinden birisi olan *N.meningitidis*'te penisiline azalmış duyarlılık birçok ülkeden bildirilmiştir. Burada pürülan menenjitli bir vakanın beyin-omurilik sıvısından ayrılan ve E testiyle penisilin MİK'i 1.0 µg/ml olan penisilin duyarlılığı azalmış *N.meningitidis* suşu sunulmaktadır. Böyle bir suş Türkiye'de ilk kez izole edilmiş olmaktadır. Olgu seftriaksonla tedavi edilmiştir. Klinik yanıt beklenenden yavaş olmuş ve sağ hemiparezi sekel olarak kalmıştır.

Anahtar Sözcükler: Penisilin direnci, *Neisseria meningitidis*.

Summary: Meningitis due to *Neisseria meningitidis* with reduced susceptibility to penicillin. Penicillin resistance in *N.meningitidis* which is one of the most common etiologic agents of purulent meningitis have been declared from many countries. We report here the isolation of *N. meningitidis* with reduced susceptibility to penicillin (MIC, 1.0 µg/ml by E test), isolated from CSF of a case with purulent meningitis. Patient was treated with ceftriaxone. Clinical response was not good as expected and right hemiparesis remained as sequela.

Key Words: Penicillin resistance, *Neisseria meningitidis*.

Giriş

Bakteriyel menenjitin en sık karşılaşılan etkenlerinden biri olan *Neisseria meningitidis* penisiline duyarlılığını koruyagelmüş bir bakteridir. Çok seyrek olarak bildirilen β-laktamaz yapan suşlar olsa da yaygın olarak direnç, penisilin bağlayan protein (PBP)'lerdeki değişiklik sonucu olur. β-laktamaz oluşturmayan ve penisiline azalmış duyarlılık gösteren bir *N.meningitidis* suşu, ilk kez 1985 yılında hastalık etkeni olarak izole edilmiştir. Duyarlı meningokoklar için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) ≤ 0.05 µg/ml, duyarlılığı azalmış suşlar için ise ≥ 0.12 µg/ml olarak belirlenmiştir (1,2). Son yıllarda İspanya başta olmak üzere birçok ülkeden penisiline duyarlılığı azalmış *N.meningitidis* suşları ile ilgili yapılan yayınlarda belirgin bir artış olmuştur (1-5). Bu yazıda İstanbul'da menenjitli bir hastanın beyin-omurilik sıvısı (BOS)'ndan izole edilen penisiline duyarlılığı azalmış bir *N.meningitidis* suşu bildirilmektedir.

Olgu

31 yaşında kadın hasta, 15 gündür süren baş ağrısı, halsizlik ve bir gün önce başlayan ateş, bulantı, kusma ve bilinç bulanıklığı ile hastaneye yatırıldı. Fizik muayenede ateş 38.5°C idi; bilinci bulanıktı; ağrılı uyarılara yanıt veriyordu; ense sertliği, Kernig ve Brudzinski bulguları ile birlikte silik bir sağ hemiparezi saptandı. Kan basıncı 70/40 mm Hg, solunum sayısı 36/dakika idi; gövdede makülopapüller döküntüler vardı. Özgeçmişinde 3 yıl önce de pürülan menenjit tanısıyla tedavi gördüğü, yakınlarına ve kendisine rifampisin profilaksisi verildiği öğrenildi. Laboratuvar incelemelerinde % 92'si polimorfonükleer lökosit (PNL) olmak üzere, lökosit sayısı 14 100/µl, trombosit 92 000/µl, CRP 96 mg/l idi. BOS incelemesinde sayılamayacak kadar çok sayıda lökosit (>% 90 PNL) ve Gram-negatif diplokoklar görüldü. BOS'ta *Haemophilus influenzae* tip b, *Streptococcus pneumoniae* ve *N.meningitidis* grup A, B ve C antijenleri için lateks aglutinasyon testi (Slidex meningite-Kit, bioMérieux) negatif sonuç verdi.

Genel durumu oldukça kötü olan hasta hipotansif ve takipneik olduğu için meningokokseмик şok olarak kabul edildi ve kan kültürü alındıktan sonra, sıvı desteğiyle birlikte seftriakson 2x2 gr ve antiödem olarak deksametazon 4x4 mg İV ile tedaviye başlandı. İV sıvı desteğine karşın kan basıncı yükselmeyen hastaya CVP

kontrolü ile birlikte dopamin başlandı.

BOS kültüründe üreyen Gram-negatif diplokoklar API NH (bioMérieux) ile *N.meningitidis* olarak idantifiye edildi. Suşun NCC-LS ölçütlerine (6) uygun olarak 1 µg oksasiline diski ile yapılan duyarlılık testinde inhibisyon zonunun çapı 8 mm idi.

E testi (AB Biodisk) ile yapılan duyarlılık testlerinde ise penisilin için MİK 1.0 µg/ml, kloramfenikol için 2.0 µg/ml ve sefotaksim için <0.04 µg/ml olarak bulundu. İzole edilen suşun penisilin duyarlılık testi üç kez yineleni ve suş her defasında penisiline duyarlılığı azalmış olarak bulundu. Kontrol olarak *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 suşları kullanıldı. Aynı dönemde gelen menenjitli başka olgulardan izole edilen dört meningokok suşunun penisilin MİK'i ise < 0.04 µg/ml olarak belirlendi. Nitrosetin diskiyle ve idantifikasyonun yapıldığı API NH (bioMérieux) ile suşun β-laktamaz oluşturmadığı gözlemlendi.

Kan kültüründe üreme olmadı. Sıvı desteği ve antibiyoterapiden sonra 6 saatte hastanın ateşi düştü; ancak konfüzyonu 4. günde hâlâ devam ediyordu. Beşinci günde bilinci tam olarak açıldı; Kernig ve Brudzinski bulguları negatifleşti; ense sertliği ise 8. günde kayboldu. Bilinç açıldıktan sonraki muayenesinde sağ hemiparezisinin sürdüğü gözlemlendi. Hastaneye ilk yatırıldığında göz dibi bulguları normal olan ve kraniyal manyetik rezonans incelemesinde sol maksiller sinüzit dışında normal bulgular saptanan hastanın ikinci gündeki göz dibi incelemesinde ise solda papilla ödemi, retinal hemoraji ve yumuşak eksüdatlar saptandı. Üçüncü gündeki kontrolünde sağda da papilla ödemi gözlemlendi ve tüm vücudunda yaygın ödem ortaya çıktı. Kontrol kraniyal bilgisayarlı tomografisinde yaygın minimal ödem vardı. Dördüncü gündeki BOS incelemesinde 450 PNL/µl, 350 lenfosit/µl, protein 58 mg/dl, glikorazi/glisemi 52/125 mg/dl idi. Gram preparatında bakteri görülmedi ve kültüründe üreme olmadı. Antibiyoterapisi 10 güne tamamlanan hastanın 10. gündeki BOS incelemesi normaldi; hücre ve bakteri görülmedi. Klasik kompleman sisteminin aktivitesinin ölçüldüğü CH₁₀₀'de aktivite saptanmadı. Hasta hastaneden çıkarıldığında hemiparezi sürüyordu. İki hafta sonraki poliklinik kontrolünde de sağ hemiparezi dışında bulgu saptanmadı.

İrdeleme

Son yıllarda β-laktamaz oluşturmayan, ancak penisiline duyarlılığı azalmış *N.meningitidis* suşları farklı kıtalardaki ülkelerden de bildirilmekte, bazı ülkelerde ürkütücü rakamlara ulaşmakta ve tüm ülkeler için ciddi bir sorun olacağı düşünülmektedir. İspanya'da bu oran bazı bölgelerde % 50'lerdedir (1-5). Burada bildirdiğimiz suş ise Türkiye'den bildirilen ilk suştur.

(1) İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

(2) İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyojoloji ve Klinik Mikrobiyojoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

27. Türk Mikrobiyojoloji Kongresi (7-10 Mayıs 1996, Antalya)'nde bildirilmiştir.

Meningokoklarda penisilin direnci 1970'li yıllardan beri bilinmektedir. Klinik olarak penisilin G'ye yanıt vermeyen meningo-koksik menenjit vakaları daha önce de bildirilmiş olmakla birlikte ilk kez 1990 yılında İngiltere'de penisiline duyarlılığı azalmış olduğu gösterilen bir suş (MİK 0.64 µg/ml) ile oluşan menenjit vaka-sında tedavi başarısızlığı bildirilmiştir (7). Standard dozlardaki penisilin tedavisi ile BOS'ta 0.8 µg/ml'lik penisilin konsantrasyonu oluşur (8) ve bu değer penisiline duyarlılığı azalmış olarak izole edilen suşların çoğunun MİK'ine yakındır.

β-laktamaz oluşturan *N.meningitidis* suşlarında penisilin direnci yüksek düzeydedir ve bu suşlar oldukça seyrek olarak bildirilmektedir. Meningokoklardaki penisilin direncinin en sık karşılaşılan mekanizması gonokoklardaki β-laktamaz kaynaklı olmayan direnç mekanizmasına benzerlik gösterir; fizyolojik olarak önemli PBP'lerden birinde oluşan değişiklikle ortaya çıkar (9). Penisiline duyarlılığı azalmış suşlarda PBP2 (63kD PBP)'nin penisiline olan afinitesinde azalma söz konusudur. Penisiline duyarlı *N.meningitidis'e*, penisiline duyarlılığı azalmış *N.meningitidis'ten* kromozomal DNA nakledildiğinde duyarlı suşun penisilin duyarlılığı düşük afiniteli PBP2 üretimi sonucunda azalır (1). β-laktamaz oluşturmaya penisiline dirençli gonokoklarda hem PBP1'in hem de PBP2'nin penisiline olan afinitesi düşüktür ve bu nedenle yüksek düzeyde direnç vardır (10). Penisilin duyarlılığı azalmış meningokoklarda ise PBP1'de afinite azalması yoktur. Düşük afiniteli PBP2 formu ile *Neisseria* suşlarında penisilin direnci 5-10 kat düşük düzeydedir, çünkü bakterinin ölümü PBP1'in inaktivasyonu ile gerçekleşir. Penisiline dirençli gonokoklarda olduğu gibi ileride düşük afiniteli PBP1'i meningokokların da üretmesi ve dış membran geçirgenliğinde azalma gibi başka faktörlerin de etkisiyle dirençli suşlarda penisilin MİK'inin duyarlı suşlara oranla 500-1000 kat daha fazla olacağı beklenmekte ve gelecekte çok sayıda tedavi başarısızlıklarının bildirileceği tahmin edilmektedir (1).

N.meningitidis için antibiyotik duyarlılık testleri henüz tam olarak standardize edilmemiştir. 1 µg oksasilin diski ile NCCLS ölçütlerine uygun olarak yapılan disk difüzyon testinde duyarlı suşların inhibisyon zonunun çapı ≥11 mm iken penisiline duyarlılığı azalmış suşlarda <11 mm bulunmuştur. Duyarlılığı % 99 ve özgül-lüğü % 86 olan bu test, meningokoklarda penisilin direncinin saptanmasında basit bir tarama testi olarak önerilmektedir (11). Bununla birlikte daha sonra oksasilinle inhibisyon zonu olmayan penisiline duyarlı suşların gösterilmesiyle bunun bir ölçüt olarak kullanılamayacağı görülmüştür (12). Bildirdiğimiz vakada klinik yanıtın yavaş olması ve 1 µg oksasilin diski ile yapılan duyarlılık testinde inhibisyon zonunun çapının <11 mm olması nedeniyle E testi ile MİK tayini yapıldı. E testi kullanım kolaylığı, hızlı ve kesin sonuç vermesi ve direnç ölçütlerinin tanımlanmış olması gibi avantajlarla meningokoklarda antibiyotik duyarlılık testleri için yeğlenen ve önerilen bir yöntemdir (11-13). Ayrıca agar difüzyon testindeki gibi sonuçların değerlendirilmesindeki sorunlar ve Microscan MİK panelindeki gibi üremenin zayıf olması veya hiç olmaması gibi sorunlar daha seyrek.

Vakamız hastaneye getirildikten 1 gün sonra ortaya çıkan patolojik göz dibi bulguları ve beyin ödemi tedavi altında gelişti. Bu gelişme sepsiste damar geçirgenliğinin belirgin olarak bozulması nedeniyle şoktaki hastalarda sıvı tedavisi altında beklenen bir sonuçtur. Verilen sıvı damar yatağının dışına kaçtığı için yaygın ödem gelişir ve hastada beklenen klinik yanıt gözlenmez (14). Sol gözdeki eksüdatlar ve retinal hemorajiler beyin ödeminin bulgusu olabileceği gibi meningokokoksik septik embolilere de bağlı olabilir.

Aslında penisiline duyarlılığı azalmış meningokokların klinik önemi tam olarak bilinmemektedir. Meningokokoksik menenjitte klasik tedavi halen kristalize penisilindir (15). Penisilinle tedavi

başarısızlığının bildirildiği bir vakanın yanı sıra, penisiline duyarlılığı azalmış suşlarla oluşan infeksiyonlarda daha uzun süreli tedavi gerektiği ve komplikasyonların daha sık görüldüğü bilinmektedir (7,16,17). Buradaki vakada 15 günlük hastalık hali ve genel durum bozukluğuna karşın hastanın sağkalımı ve iki kez menenjit gelişmesi kompleman eksikliği ile açıklanabilir. Ancak klinik yanıtın beklendiği gibi hızlı olmamasında ve sekellerde etken suşun penisiline duyarlılığının azalmış olmasının da katkısı olabilir. Vakamızın tedavisinde kliniğimizde o sırada yürütülen bir çalışmanın protokolüne göre seftriakson kullanıldı. Tedavide penisilin kullanılsaydı klinik yanıtın nasıl olacağını söylemek mümkün değildir.

Bu vakada izole edilen suş, β-laktamaz oluşturmaya, penisiline duyarlılığı azalmış meningokokların yurdumuzda da bulunduğu göstermektedir. Sıklığının ve öneminin daha iyi anlaşılabilmesi için duyarlılık test yöntemleri standardize edilip basitleştirilmeli, izole edilen meningokokların duyarlılıkları ve serogrupları rutin olarak belirlenmelidir.

Kaynaklar

1. Saez-Nito JA, Lujan R, Berron S. Epidemiology and molecular basis for penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in Spain: 5-year history (1985-1989). *Clin Infect Dis* 1992;14:394-402
2. Jackson LA, Tenover FC, Baker C, et al. Prevalence of *Neisseria meningitidis* relatively resistant to penicillin in the United States, 1991. *J Infect Dis* 1994;169:438-41
3. Buck GE, Adams M. Meningococcus with reduced susceptibility to penicillin isolated in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:156-8
4. Woods CR, Smith AL, Wasilauskas BL, et al. Invasive disease caused by *Neisseria meningitidis* relatively resistant to penicillin in North Carolina. *J Infect Dis* 1994;170:453-6
5. Botha P. Penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in Southern Africa [Letter]. *Lancet* 1988;1:54
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 4th ed. Approved standard. NCCLS Document M2-A4. Villanova, Pa: NCCLS, 1990
7. Turner PC, Southern KW, Spencer NJ, et al. Treatment failure in meningococcal meningitis [Letter]. *Lancet* 1990;335:732-3
8. Hieber JP, Nelson JD. A pharmacologic evaluation of penicillin in children with purulent meningitis. *N Engl J Med* 1977;297:410-33
9. Mendelman PM, Campos J, Chaffin DO, et al. Relative penicillin G resistance in *Neisseria meningitidis* and reduced affinity of penicillin-binding protein 3. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:706-9
10. Dougherty TJ, Koller AG, Tomasz A. Penicillin-binding proteins of penicillin-susceptible and intrinsically resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;18:730-7
11. Campos J, Trujillo G, Seuba T, et al. Discriminative criteria for *Neisseria meningitidis* isolates that are moderately susceptible to penicillin and ampicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1028-31
12. Perez-Trallero E, Gomez N, Garcia-Arenzane JM. E test as susceptibility test for evaluation of *Neisseria meningitidis* isolates. *J Clin Microbiol* 1993;32:2341-2
13. Hughes JH, Bredendbach DJ, Erwin ME, et al. E test as susceptibility test and epidemiologic tool for evaluation of *Neisseria meningitidis* isolates. *J Clin Microbiol* 1993;31:3255-9
14. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55
15. Eraksoy H. Akut menenjitler. In: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G, eds. *Temel İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996:2102-9
16. Perez-Trallero E, Aldamiz-Echeverria L, Perez-Yarza EG. Meningococci with increased resistance to penicillin. *Lancet* 1990;335:1096
17. Uriz S, Pineda V, Grau M, et al. *Neisseria meningitidis* with reduced susceptibility to penicillin: observations in 10 children. *Scand J Infect Dis* 1991;23:171-4