

BEYİN OMURİLİK SIVISINDAN İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALAR VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI*

Filiz PEHLİVANOĞLU, Kadriye KART YAŞAR, Gönül ŞENGÖZ

S. B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmada; 1995-2009 yıllarında, menenjit şüpheli hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır. Üreme saptanan 262 BOS örneğinden en sık izole edilen etken *Streptococcus pneumoniae* (% 23) olmuştur. Bunu sırasıyla koagülaz negatif stafilokok (% 21), *Acinetobacter* spp. (% 10), *Neisseria meningitidis* (% 9), *Enterobacteriaceae* üyeleri (% 9), *Pseudomonas* spp. (% 7), *Staphylococcus aureus* (% 5), *Haemophilus influenzae* (% 3), *Candida* spp. (% 2) ve *Enterococcus* spp. (% 2) izlemiştir. 1997 ve 2000 yılları arasında pik yaptığı gözlenen *S.pneumoniae* suşlarında, penisilin için MİK aralığı 0.008 - 0.38 µg/ml iken, dört suş penisiline dirençli bulunmuş, beş suş azalmış duyarlı olarak (E-test ile MİK 0.064 - 0.094 µg/ml) bildirilmiştir. 2006 yılına dek en sık Eylül ayında izole edilen *N.meningitidis* suşları bu tarihten sonra izole edilmemiştir. Ciddi komplikasyonlara yol açabilen bakteriyel menenjitte izole edilen etkenler ve antibiyotik duyarlılıklarının yıllar içindeki değişimlerinin bilinmesi uygun tedavinin düzenlenmesinde yol gösterici olacaktır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, BOS, menenjit

SUMMARY

Microorganisms Isolated from Cerebrospinal Fluid and their Antibiotic Resistance

The goal of this study is to investigate the antibiotic resistance of the bacteria isolated from cerebrospinal fluid (CSF) samples of the patients with suspected meningitis between 1995 and 2009. In 262 CSF samples with positive cultures, the most frequently isolated agent is *Streptococcus pneumoniae* by 23 %. It is followed by coagulase negative staphylococci (21 %), *Acinetobacter* spp. (10 %), *Neisseria meningitidis* (9 %), *Enterobacteriaceae* strains (9 %), *Pseudomonas* spp. (7 %), *Staphylococcus aureus* (5 %), *Haemophilus influenzae* (3 %), *Candida* spp. (2 %), and *Enterococcus* spp. (2 %). MIC range for penicillin in *S.pneumoniae* strains with a peak between 1997 and 2000 is 0.008 to 0.38 µg/ml and 4 strains are found to be resistant, 5 strains are reported as decreased susceptible (MIC 0.064 - 0.094 µg/ml by E-test). *N.meningitidis* strains were most frequently isolated in September until 2006 and they were not observed after that date. Bacterial meningitis can cause series complications. Understanding the isolated agents and their antibiotic resistance according years will help to determine the proper treatment.

Keywords: antibiotic resistance, CSF, meningitis

GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi (MSS) infeksiyonları tüm dünyada morbidite ve mortaliteye neden olan ciddi infeksiyonlardır. *Streptococcus pneu-*

moniae, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* dünyada ve ülkemizde bakteriyel menenjit etkenleri arasında en sık görülenlerdir^(6,10). Bakteriyel menenjitin günümüzde en sık etkeni olan pnömokoklara bağlı invazif pnö-

İletişim adresi: Filiz Pehlivanoglu. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

Tel: (0212) 529 44 00/2115, GSM: (0532) 564 63 80

e-posta:drfiliz@gmail.com

Alındığı tarih: 07.09.2010, yayına kabul: 24.11.2010

*25.ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.99 (28 Nisan-02 Mayıs 2010, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti)

mokokkal hastalıkta mortalite; tutulan bölgeye, yaşa ve altta yatan hastalıklara bağlı olarak % 5-35 arasında değişmektedir⁽¹⁵⁾.

Hayatı tehdit eden hastalıklarda mortalite ve morbiditenin önlenmesi ancak erken ve uygun antibiyotik tedavisi ile mümkün olabilir. Globalleşen dünyada infeksiyonlarla özdeşleşen bakteriyel direnç nedeniyle takip edilmesi gereken bölgesel direnç oranları, tedavi politikalarını iki yönlü olarak etkiler. Direnç oranlarının yükselmiş olabileceği düşüncesiyle daha geniş spektrumlu antibiyotikleri kullanarak direnç gelişimine katkıda bulunma ya da direnç varlığından habersiz olarak uygunsuz antibiyotik kullanımıyla hastanın tedavisinde gecikmeye veya geri dönüşümsüz zararlara yol açma riski, klinisyeni açmaz sokmaktadır. Doğru tedavi seçimi ancak, bakterilerin direnç paternlerinin yıllar içinde takibi ve hastaların tedavi izlemlerinin çok sıkı yapılması ile sağlanabilir.

Menenjite neden olan etkenler ve antibiyotik dirençlerinin saptanması, klinisyenlere ampirik tedavi seçiminde yol gösterici olmaktadır. Çalışmamızda menenjit şüphesi ile laboratuvarımıza gönderilen beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinden 14 yıllık süre içerisinde izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1995-2009 yıllarında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarında kültürde üreme olan 262 BOS örneği retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Menenjit şüphesi olan ayaktan ve yatan hastalardan alınmış ilk BOS örnekleri incelenmiştir. BOS örneklerinin % 35'i çocuk hastalardan alınmıştır. Bu BOS örneklerinin de % 27'si nöroşirürji kliniğinde yatan şanlı hastalardan alınmıştır.

Çikolatamsı agara ekilen ve % 5 CO₂'li etüvde 37°C'de 48 saat inkübe edilen BOS örnekleri 1997 yılından itibaren otomatik kan kültür sistemi şişelerine (BacT Alert BioMerieux, Fransa) de ekilmiş; izole edilen bakteriler, biyokimyasal yöntemler ve mini API (BioMerieux, Fransa) yarı otomatik identifikasyon sistemi ile tanımlanmıştır. Suşların antibiyotik duyarlılık

ları, CLSI önerileri doğrultusunda Mueller Hinton agarda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle; MİK değerleri ise E-test (AB Biodisk, Solna, İsveç) yöntemi ile araştırılmıştır. Tümü menenjitli hastalardan izole edilen pnömokok suşlarının parenteral penisilin için MİK değerleri, CLSI'nın 2008 öncesi değil⁽¹²⁾, BOS izolatları için belirlediği yeni değerlere göre ($\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ duyarlı ve $\geq 0.12 \mu\text{g/ml}$ dirençli) yorumlanmıştır⁽¹³⁾. E-test ile 0.06 - 0.12 $\mu\text{g/ml}$ arasında 0.064 - 0.094 $\mu\text{g/ml}$ olarak bulunan sonuçlar azalmış duyarlılık olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışma grubumuzu oluşturan erişkin ve çocuk menenjitli hastanın 262 BOS örneğinde en sık izole edilen etken *Streptococcus pneumoniae* (% 23) olmuştur. BOS örneklerinin 92'si toplumdandan gelen, 170'i travma, şant uygulanması, MSS operasyonları nedeniyle enstrumentasyon uygulanan hastalardan alınmıştır. Etkenleri toplum kökenli ve hastane kökenli olarak ayırdığımızda dağılımı Tablo 1 ve 2'de görülmektedir.

Toplumdan gelen BOS örnekleri arasında en sık izole edilen etken *Streptococcus pneumoniae* (% 66) olmuştur. Hastane kökenli örneklerde üreyen etkenler arasında birinci sırayı ise koagülaz negatif stafilokok (KNS) almıştır.

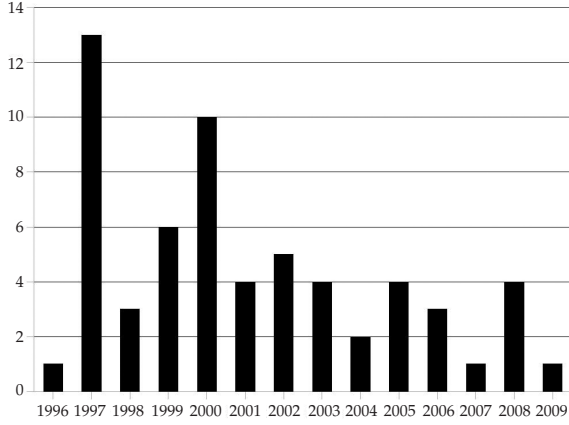
Tablo 1. 92 toplum kökenli BOS örneğinde etkenlerin dağılımı [n (%)].

<i>S.pneumoniae</i>	61 (66)
<i>N.meningitidis</i>	24 (26)
<i>H.influenzae</i>	7 (8)

Tablo 2. 170 hastane kökenli BOS örneğinde etkenlerin dağılımı [n (%)].

KNS	55 (32)
<i>Acinetobacter</i> spp.	27 (16)
Enterobacteriaceae	24 (14)
<i>Pseudomonas</i> spp.	18 (11)
<i>S.aureus</i>	13 (8)
<i>Candida</i> spp.	6 (4)
Enterococcus spp.	4 (2)
Diğer	23 (14)

En sık izole edilen etken olan pnömokok suşlarının 1997 (13 suş) ve 2000 (10 suş) yıllarında pik yaptığı gözlenmiştir. Kadın/erkek oranı 0.56 bulunan *S.pneumoniae* izolasyonlarında suşların yıllara göre dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1. *S.pneumoniae* suşlarının yıllara göre dağılımı (n).

38 *S.pneumoniae* suşunun penisilin için MİK aralığı 0.008 - 0.38 µg/ml iken, dört suş penisiline dirençli (% 11) ve 29 suş duyarlı (% 76) saptanmıştır. E-test ile MİK 0.064 ve 0.094 µg/ml bulunan 5 suş (% 13) azalmış duyarlı olarak bildirilmiştir. Tablo 3'te bu suşların MİK değerleri yer almaktadır.

Tablo 3. *S.pneumoniae* suşlarının penisilin G için MİK değerleri.

MİK değeri (µg/ml)	suş (n)
0.38	1
0.25	2
0.19	1
0.094	4
0.064	1
0.047	1
0.032	3
0.023	2
0.016	14
0.012	4
0.008	5

Hastane kökenli suşlar arasında en sık izole edilen KNS suşları nöroşirürji kliniğinde girişim yapılan hastaların BOS örneklerinden üretilmiştir. Bu suşlardaki oksasilin direnci % 52 olarak bulunmuştur.

N.meningitidis suşları 2006 yılından sonra izole edilmemiştir. İzole edilen 24 suşta kadın/erkek oranı 0.71 bulunmuş, Eylül ayında yılın diğer zamanlarına göre *N.meningitidis* üremesinin iki kat daha yüksek olduğu görülmüştür.

İzole edilen *Acinetobacter* suşlarının % 64'ü nöroşirürji kliniğinde yatan ve kranyal girişim yapılan veya ventriküler şanti olan hastaların BOS örneklerinden elde edilmiştir. *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları Tablo 4'te gösterilmiştir. Karbapenem dirençli olan suşlardan birinde yalnız amikasin duyarlı bulunmuş, diğer dirençli suşlarda kinolon duyarlılığı tespit edilmiştir.

Tablo 4. *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları (%).

Ampisilin-sulbaktam	55
Seftriakson	0
Sefepim	27
Sefoperazon-sulbaktam	77
Piperasilin-tazobaktam	27
İmipenem/Meropenem	68
Gentamisin	23
Amikasin	68
Siprofloksasin	41

Ayrıca, 24 BOS örneğinden 12 *Enterobacter* spp. 7 *Escherichia coli*, 4 *Klebsiella* spp. ve 1 *Pantoea* spp. izole edilmiştir.

TARTIŞMA

Menenjit etkenleri yaşa ve bulunulan bölgenin özelliklerine göre farklılıklar göstermektedir. Ülkelerin gelişmişlik düzeyi ve kullandıkları aşular da menenjite neden olan etkenler arasında fark oluşturmaktadır. Çok ilaca dirençli pnömokok suşları dünyada hızla yayılmaktadır. Özellikle pnömokoksik menenjitte beta-laktam antibiyotiklere karşı giderek artan direnç söz konusudur. Tedavi başarısızlıklarıyla sonuçlanan penisiline dirençli pnömokok infeksiyonları birçok ülkede gözlenmektedir⁽⁷⁾.

Çalışmamızda penisilin direnci bazı ülkelere göre düşük olmakla birlikte penisilin için MİK değerlerinin takip edilmesi gereklidir ve zaman içinde artan dirençle birlikte MİK duyarlılık sınırlarının da değiştiği görülmektedir. CLSI kriterlerine göre BOS'tan izole edilen menenjit

etkeni pnömokok suşları için dilüsyon deneyi ile penisilin MİK değeri ≤ 0.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ duyarlı, ≥ 0.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ dirençli kabul edilmektedir. Oysaki diğer örneklerden izole edilen pnömokok suşları için penisilin MİK değeri ≤ 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ duyarlı, 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ orta duyarlı, ≥ 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ dirençli kabul edilmektedir⁽¹³⁾. Çalışmamızda 38 pnömokok suşu için yapılan MİK değerlendirmesinde dört suş dirençli, beş suşta da azalmış duyarlılık bulunmuştur. Çoğunluğu solunum yolu örneklerinden izole edilen 70 *S.pneumoniae* suşu ile yapılan bir çalışmada ise, 2008 CLSI kriterlerine göre yapılan değerlendirmede intravenöz penisilinlere direnç tespit edilmemiştir⁽¹⁴⁾.

Ankara'da yapılan bir çalışmada dört yıllık sürede 72 BOS örneği çalışılmış ve *S.aureus* (25 suş) en sık izole edilen etken olmuş, onu 11 suş ile KNS ve 6 suş ile *S.pneumoniae* izlemiştir⁽¹⁶⁾. Hindistan'da şant infeksiyonu olan hastaların BOS örneklerinde menejit etkeni olarak en fazla (% 36) KNS izole edilmiştir⁽⁹⁾. Dicle Üniversitesinden yapılan bir çalışmada Beyin Cerrahisi yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan alınan 73 BOS örneği hastane infeksiyonları bağlamında değerlendirilmiştir. Bu çalışmada BOS'tan alınan örneklerde en çok KNS (18 suş) ve *S.aureus* (15 suş) izole edildiği saptanmış ve suşların oksasilin direnci sırasıyla % 42 ve % 39 bulunmuş, infeksiyonların daha çok hastanede kolonize olmuş floradan kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür⁽²⁾. Çalışmamızda da hastane kaynaklı etkenler arasında en sık KNS izole edilmiş ancak oksasilin direnci daha yüksek (% 52) bulunmuştur.

Çocuklarda menenjit etkeni olarak *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* type b (Hib) önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak gösterilmektedir. Kenya, Uganda, Tanzanya ve Etiyopya'yı içine alan bir çalışmada BOS'tan izole edilen 140 *S.pneumoniae* ve 153 *H.influenzae* suşu çalışılmıştır. *S.pneumoniae* suşlarında penisilin direnci tespit edilmezken, trimetoprim-sulfametoksazole ve kloramfenikole direnç artışı tespit edilmiştir. *H.influenzae* suşlarından 43'ü ile yapılan tiplendirme çalışmasında 31'i tip b bulunmuştur⁽⁴⁾. Çalışmamızda *H.influenzae* suşları tiplendirilmemiştir.

Aşılama hem *S.pneumoniae* hem de *H.influenzae* menenjitinden korunmada önemli

dir. Aşılama ile bu bakterilerle menenjit oranları düşmüş hatta bazı ülkelerde hiç tespit edilmemiştir⁽³⁾. Özellikle Hib aşılması sayesinde invazif Hib infeksiyonları oldukça azalmıştır⁽⁸⁾. Ancak aşıya rağmen ABD'de çocuklarda *S.pneumoniae* bakteriyel menenjitte en yaygın etken olarak bildirilmeye devam etmektedir. Nigrovic ve ark.⁽⁵⁾ pnömokok menenjitli çocukların yarısının aşıda olmayan suşla infekte olduğunu göstermişlerdir. Pnömokok aşıları belli sayıda suşa karşı bağışıklık sağlamaktadır. Aşılamalardan sonra aşıda olmayan suşlara bağlı menenjit gelişebilmektedir.

Çelik ve ark.⁽¹⁾ 1995-2002 yılları arasında takip ettikleri 121 menenjitli hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile prognozlarını retrospektif olarak irdelemişlerdir. Olguların % 62'si bakteriyel menenjit olarak değerlendirilmiş ve bunlarda % 54.7 *S.pneumoniae*, % 22.7 *N.meningitidis*, % 2.7 *S.aureus* ve *Brucella* türleri izole edilmiş ve % 17.2'sinde etken saptanamamıştır. Üçüncü basamak bir hastanede ise, iki yıllık 94 MSS infeksiyonu hastasının risk faktörleri, laboratuvar bulguları ve prognozlarının değerlendirilmesi amaçlanmış ve hastaların 44'ü (% 46.8) akut bakteriyel menenjit olarak tespit edilmiştir. Bu hastalardan 12'sinin BOS kültürü üremiştir (3 *S.pneumoniae*, 3 MRKNS, birer *Listeria monocytogenes*, AGBHS, *Streptococcus viridans*, *E.coli*, MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*)⁽¹¹⁾. Ciddi komplikasyonlara yol açabilen bakteriyel menenjitte uygun tedavi düzenlenmesinde izole edilen etkenler ve antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Çelik İ, Özden M, Kılıçoğlu A, Demirdağ K, Kılıç SS. Yüz yirmi bir menenjit olgusunun retrospektif olarak değerlendirilmesi, *Klinik Derg* 2003;16(1): 11-4.
2. Güzel A, Aktaş G, Çelen MK ve ark. Beyin cerrahisi yoğun bakım ünitesi enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları, *Dicle Tıp Derg* 2009; 36(4):252-7.
3. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit I: etiyo-patogenez, *Çocuk Sağ Hast Derg* 2003;46(1):57-66.
4. Mudhune S, Wamae M. Report on invasive disease and meningitis due to *Haemophilus influenzae*

- and *Streptococcus pneumoniae* from The Network for Surveillance of Pneumococcal Diseases in The East African Region (netSPEAR), *Clin Infect Dis* 2009;48(Suppl 2):147-52.
<http://dx.doi.org/10.1086/596494>
PMid:19191610 PMCID:2673056
5. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R and Bacterial Meningitis Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of American Academy of Pediatrics. Children with bacterial meningitis presenting to the emergency department during the pneumococcal conjugate vaccine era, *Acad Emerg Med* 2008;15(6):522-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1553-2712.2008.00117.x>
PMid:18616437
 6. Özdemir H, Tapısız A, Çiftçi E, İnce E, Doğru Ü. Çocuklarda akut bakteriyel menenjit, *Çocuk Enf Derg* 2010;4(1):9-14.
 7. Sadowy E, Skoczynska A, Fielt J, Gniadkowski M, Hryniewicz W. Multilocus sequence types, serotypes, and variants of the surface antigen PspA in *Streptococcus pneumoniae* isolates from meningitis patients in Poland, *Clin Vaccine Immunol* 2006;13(1):139-44.
<http://dx.doi.org/10.1128/0144-5019.13.1.139-144.2006>
PMid:16426011 PMCID:1356625
 8. Salman N. Çocuklarda bakteriyel menenjite yaklaşımlar, *ANKEM Derg* 2005;19(Ek 2):142-4.
 9. Sarguna P, Lakshmi V. Ventriculoperitoneal shunt infections, *Ind J Med Microb* 2006;24(1):52-4.
<http://dx.doi.org/10.4103/0255-0857.19896>
PMid:16505557
 10. Silva WA, Pinheiro AM, Coutinho LG, Marinho LAC, Lima LFA. Epidemiological profile of acute bacterial meningitis in the State of Rio Grande do Norte, Brazil, *Rev Soc Bras Med Trop* 2010; 43(4): 455-7.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822010000400023>
 11. Taşdelen Fışgın N, Tanyel E, Zıvaloğlu M, Tülek N. Santral sinir sistemi infeksiyonları: Üçüncü basamak bir üniversite hastanesi deneyimi, *İnfeksiyon Derg* 2007;21(4):169-74.
 12. The Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 17th Informational Supplement (M100-S17), CLSI, Wayne, PA (2007).
 13. The Clinical and Laboratory Standards Institute (Çeviri editörü D.Gür). Antimikrobik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları; Onsekizinci Bilgi Eki, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, İstanbul (2008).
 14. Toksoy B, Bayraktar B, Bulut E, Başarı F. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2010;24(1):7-11.
 15. Traore Y, Tameklo TA, Njanpop-Lafourcade BM et al. Incidence, seasonality, age distribution, and mortality of pneumococcal meningitis in Burkina Faso and Togo, *Clin Infect Dis* 2009;48(Suppl 2):S181-9.
<http://dx.doi.org/10.1086/596498>
PMid:19191614
 16. Üsküdar Güçlü A, Kılıç A, Küçükbaraaslan A, Baysallar M, Doğancı L. Beyin omurilik sıvılarından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *Gülhane Tıp Derg* 2005;47(3):204-8.