
Çok İlaça Dirençli Pnömonokokal Menenjit: Bir Olgu Sunumu

Yeşim TAŞOVA, Neşe SALTOĞLU, İsmail H. DÜNDAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ADANA

ÖZET

Streptococcus pneumoniae erişkinlerde en sık akut bakteriyel menenjit etkenidir. Dünyanın pek çok yerinde penisilin ve diğer antibiyotiklere direnç artmaktadır. Bu yazıda, tek başına sefalosporin ile tedavide başarısız kalınan çok ilaça dirençli bir pnömokokal menenjit olgusu sunulmuştur. Olgudan izole edilen pnömokokun penisilin, eritromisin, imipenem ve seftriakson duyarlılıkları sırası ile; $> 2 \mu\text{g/mL}$, $\geq 8 \mu\text{g/mL}$, $> 8 \mu\text{g/mL}$ ve $0.5 \mu\text{g/mL}$ idi. İlk olarak 4 g/gün seftriakson olarak başlanan tedaviye, 6. günde beklenen klinik iyileşme ve laboratuvar bulgularında düzelme sağlanamaması nedeniyle vankomisin (2 g/gün) eklendi. Bu kombinasyon tedavisinin 3. gününde hastada belirgin klinik iyileşme görüldü ve hasta sekelsiz taburcu edildi. Bu olgu nedeniyle antibiyotiklere dirençli pnömokokal menenjit tedavisi literatür bilgileri ışığında değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Pnömonokokal menenjit, Antibiyotik direnci, Tedavi

SUMMARY

Multiple Drug Resistant Pneumococcal Meningitis: A Case Report

Streptococcus pneumoniae is the most common pathogen in adult bacterial meningitis. The resistance of *S. pneumoniae* to penicillin and other antimicrobial agents is increasing worldwide. This case report documents failure of a third generation cephalosporin in the treatment of meningitis caused by multiple drug resistant *S. pneumoniae*. The isolated *S. pneumoniae* had a minimal inhibitory concentration of $>2 \mu\text{g/mL}$ for penicillin, $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ for erythromycin, $>8 \mu\text{g/mL}$ for imipenem and $0.5 \mu\text{g/mL}$ for ceftriaxone. Ceftriaxone (4g/day IV) was given for the treatment but, on the sixth hospital day the patient showed no clinical improvement and no improvement in laboratory parameters. Vancomycin was added to the therapy and the patient improved on the third day of combination therapy. The treatment options of resistant pneumococcal meningitis were discussed.

Key Words: Pneumococcal meningitis, Antibiotic resistance, Therapy

Streptococcus pneumoniae'nin neden olduğu akut bakteriyel menenjit, etkili bakterisidal antibiyotiklere rağmen hala mortalitesi %19-26 arasında değişen önemli bir enfeksiyondur^[1]. Uzun süredir penisilin ampirik tedavide ilk seçenek olarak tercih edilmiştir^[2]. Bununla birlikte son yirmi yıldır penisilin dirençli suşlar giderek artan oranlarda bildirilmeye başlamıştır^[3]. Bu durumdan menenjit gibi şiddetli pnömokokal enfeksiyonlar daha çok etkilenmiştir^[3-5]. Nitekim penisilin duyarlı ve dirençli suşların oluşturduğu bakteriyemilerde mortalite oranları arasında fark görülmez iken penisilin duyarlı pnömokokal menenjitlerde mortalite oranı %23 buna karşın penisilin dirençlilerde ise %39 olarak bildirilmiştir^[6]. Ayrıca pnömokoklarda penisilin direncinin tedavide kullanılabilecek alternatif antibiyotiklere de duyarlılığın azalmasına neden olması sorunun diğer bir boyutudur^[4]. Penisilin direnç oranlarının bölgelere göre değişmesi pnömokokal menenjit tedavisinde görüş birliğini engellemektedir. Son yıllarda bu nedenlerden dolayı pnömokokal menenjit tedavisinin tekrar gözden geçirilmesi zorunluluğu ortaya çıkmıştır^[4,7,8].

Bu yazıda beyin-omurilik sıvısında (BOS) çok ilaca dirençli *S. pneumoniae* izole edilen bir akut bakteriyel menenjit olgusu sunularak pnömokokal menenjit tedavisinde antibakteriyel tedavi seçenekleri tartışılmıştır.

OLGU

Şuurunun kapanması nedeniyle hastanemiz acil servisine getirilen 29 yaşında ev hanımı olan hastanın öyküsünde yaklaşık bir haftadır halsizlik, ateş, yaygın eklem ve kas ağrısı vardı. Bu süre içinde adını bilmediği bazı ilaçları aldığı belirlenen hastanın bir gece önce fışkırır tarzda kusması başlamış, sabaha karşı şuru kapanan hasta acil servise getirilmişti.

Genel durumu kötü, şuru kapalı olan hastanın ateşi 39.2°C, nabızı 120/dk, solunum sayısı 44/dk, kan basıncı 130/80 mmHg idi. Ağrılı uyanları bilateral üst ekstremiteleri ile lokalize ediyordu. Sağ pupil midriyatik ve göz mediale deviye, sağda direkt ve indirekt pupil refleksi zayıf olarak değerlendirildi. Hastanın ense sertliği vardı. Ancak "Kernig" ve "Brodzinski" testleri negatifti. Derin tendon refleksi bilateral hipoaktif olan hastada ayrıca patolojik refleks yoktu. Gözdibi değerlendirmesinde hafif papil ödemi saptandı. Kulak, burun, boğaz, akciğer, batın ve kardiyovasküler sistem muayenesi normal olarak değerlendirildi.

Anormal laboratuvar bulguları; olarak kan beyaz küre 31000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 70

mm/saat, periferik yaymada sola kayma saptandı. Lomber ponksiyon bulguları; BOS basıncı 200 mm H₂O, bulanık görünümde, protein 311 mg/dL, glukoz 8 mg/dL, laktat 3.2 IU, %95'i polimorfonükleer lökosit olmak üzere 2600/mm³ beyaz küre saptandı. Gram boyamada gram pozitif diplokoklar görüldü. BOS'da değişik bakterilere karşı lateks aglütinasyon yöntemi ile antijen araştırıldı ve *S. pneumoniae* antijeni pozitif bulundu. Kontrastlı beyin tomografisinde vertekse yakın her iki frontalde kortikal, yer yer nodüler, yer yer griform patolojik boyanma ve ayrıca sol frontal lobda ventriküler düzeyde de patolojik boyanma, meningoensefalit ile uyumlu olarak yorumlandı.

Tedavisi 2x2 g/gün seftriakson ve 4x150 mL/gün mannitol (gözdibi değerlendirilmesinde hafif papilödemi) olarak yarım saat içinde başlandı. Yirmidört saat sonra halen ateşi 38.8°C olan hastanın nörolojik muayenesinde değişiklik yoktu. Lomber ponksiyonu 36 saat sonra tekrar edildi. BOS basıncı 180 mmH₂O, protein 200 mg/dL, glukoz 44 mg/dL, laktat 2.5 IU, %80 PMNL olan 980/mm³ beyaz küre olarak tespit edildi. Ayrıca Gram boyamasında da gram pozitif diplokok tespit edildi. Kan beyaz küresi 18500/mm³ (%75 PMNL, %15 çomak), ESR 92 mm/saat idi.

Tedavinin 2. gününde BOS kültüründe *S. pneumoniae* ürediği öğrenildi ve 3. günde antibiyotik duyarlılık sonuçları alındı (Sceptor, Becton-Dickinson). Bu sonuçlara göre üretilen suşun; penisilin (Minimal İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) > 2 µg/mL), eritromisin (MİK 8 µg/mL) ve imipeneme (MİK > 8 µg/mL) dirençli, seftriaksona duyarlı (MİK= 0.5 µg/mL) olduğu tespit edildi. Tedavinin altıncı günü ateşi 38.6°C ve şuru konfüze olan hastanın tekrar edilen lomber ponksiyonunda BOS basıncı 180 mm H₂O, protein 150 mg/dL, glukoz 39 mg/dL, laktat 2.8 IU, %75'i PMNL 640/mm³ beyaz küre tespit edilmesi üzerine tedavisine vankomisin 2x1 g/gün intravenöz olarak eklendi. Vankomisin eklenmesinden 3 gün sonra ateşi düşen (< 37.5°C) hasta ile 5. gün kooperasyon kuruluyordu. Vankomisin tedavisinin dördüncü gününde tekrarlanan LP'de; basınç normal, protein 200 mg/dL, glukoz 44 mg/dL, laktat 2.3 İU ve 250/mm³ beyaz küre (%72 PMNL) olarak tespit edildi. BOS Gram boyası ve kültürü negatif idi. Kan beyaz küresi 13500 mm³, ESH 67 mm/saat idi. Vankomisin ile toplam 14 gün (lomber ponksiyonun Gram boyamasında gram pozitif diplokok görülmediği son incelemeden sonra) tedavi edilen hastanın taburcu olurken kan beyaz küresi

6500/mm³ (%70 PMNL), ESH 32 mm/saat, BOS incelemesi; basıncı normal, protein 30 mg/dL, glukoz 60 mg/dL, laktat 1.3 IU olarak tespit edilirken BOS'da beyaz küre görülmedi. Hasta daha sonra poliklinik kontrolleri ile üç ay takip edildi ve nörolojik bir sekel saptanmadı.

TARTIŞMA

Klinik olarak penisilin dirençli ilk *S. pneumoniae* 1967'de Avusturalya'da tespit edildi^[9]. Bunu 1977'de G. Afrika'da ilk yüksek düzeyde penisilin dirençli *S. pneumoniae*'nin izole edilmesi izledi^[3]. 1980'li yıllarda dünyanın pek çok ülkesinde penisilin direnci %10'un üzerine çıktı. Son 10 yılda ise giderek artan oranlarda penisilin direnci bildirilmeye başladı^[3,5]. İspanya'da %44, Macaristan'da %58, G. Afrika'da %45, Kore'de %77 gibi yüksek sonuçlar saptanırken; Amerika'da ise bölgelere göre farklılık gösteren oranlarda %1-51, Almanya'da %7.6 ve Danimarka'da %1-2 olarak saptandı^[4,6,10-12] Türkiye'de ilk veriler 1992'de Tunçkanat ve arkadaşlarının çalışmasında verilmiştir^[13]. Bunu diğer çalışmalar izlemiştir (Tablo 1). Bu çalışmalarda tespit edilen orta derecede penisilin direnci (MİK: 0.1-1 µg/mL) %13-38.5, yüksek düzeyde direnç ise (MİK > 2µg/mL) %0-20.8 arasında saptanmıştır^[13-20].

Pnömonoklarda penisilin direnci sorunun sadece bir bölümüdür. Çünkü penisilin direncinin alternatif antibiyotiklere direnç geliştirilmesi için başlangıç oluşturabileceği ileri sürülmüştür^[3,5,29] Penisilin dirençli suşlarda yine benzer mekanizma ile etki eden diğer β-laktam antibiyotiklerin de duyarlılığının azalması sürpriz olmamalıdır. Pek çok çalışmada pnömonokların penisilin MİK değerleri ile seftriakson, sefotaksim MİK'leri arasında korelasyon gözlenmesi bu görüşü desteklemektedir^[22-24]. Ayrıca penisilin dirençli suşlarda duyarlı suşlara göre daha fazla oran-

larda eritromisin, tetrasiklin ve sulfonamid direnci gösterilmiştir^[3,11,12,21]. Öte yandan çok ilaca dirençli pnömonoklar da penisilin direnç problemi ile paralel olarak tüm dünyada yayılmaktadır. İlk kez Güney Afrika'dan bildirilen bu direnç paterni artık pek çok ülkede gösterilmektedir^[4,5,11,21,28]. Amerika'da da sefotaksim dirençli suşların önemli bir kısmı çok ilaca dirençlidir^[4,28].

Pnömonoklarda penisilin direnci hücre duvar sentezini katalizleyen karboksipeptidaz ve transpeptidaz yapısındaki penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) kromozomal mutasyonla meydana gelen boyut ve afinite değişikliklerine bağlı olarak oluşur. Ayrıca dirençli pnömonokların çoğu lizis defektlidir. Bu nedenle penisilin varlığında sadece üremeleri durur ancak çok yüksek penisilin konsantrasyonlarında bile ölmezler. Kromozomal mutasyonlar kademeli olarak oluşur ve direnç de her kademede artar^[21]. Diğer antibiyotiklere direnç mekanizmaları Tablo 2'de özetlenmiştir^[3,4].

Pnömonoklarda duyarlılık testlerinin kriter ve metodlarının tanımlanması da son zamanlarda yapılmıştır. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) önerilerine göre yapılan duyarlılık testlerinde penisilin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri 0.06 µg/mL ise duyarlı, 0.1-1 µg/mL ise orta derece dirençli ve > 2 µg/ml ise yüksek düzeyde dirençli olarak kabul edilmektedir^[30]. Disk difüzyon testinde ise 1 µg'lık oksasilin diski kullanılmalı ve inhibisyon zon çapı > 19 mm ise penisiline duyarlı, ≤ 19 mm ise penisiline dirençli olarak kabul edilmelidir^[31]. Penisilin direnci için bugün tüm dünyada bu şekilde bir görüş birliği sağlanmasına rağmen seftriakson ve sefotaksim direnci için bu görüş birliği tam olarak sağlanamamıştır. NCCLS'nin son olarak önerdiği kriterlere göre MİK ≤ 0.25

Tablo 1. Türkiye'de *S. pneumoniae* Direnci (%)

| Yer | Yıl | Orta | Yüksek | Toplam | Kaynak |
|----------|------|------|--------|--------|--------|
| Ankara | 1992 | 32.4 | 20.8 | 53.2 | 13 |
| İstanbul | 1994 | 23 | 0 | 23 | 14 |
| Kayseri | 1994 | 13 | 1 | 14 | 15 |
| Ankara | 1994 | 30 | 17 | 47 | 16 |
| İstanbul | 1995 | 13 | 1 | 14 | 17 |
| Ankara | 1996 | 30 | 0 | 30 | 18 |
| Adana | 1996 | 29.4 | 19.5 | 48.9 | 19 |
| Ankara | 1996 | 38.5 | 1.2 | 39.7 | 20 |

Tablo 2. Pnömonoklarda diğer antibiyotiklere direnç mekanizmaları

| Antibiyotik | Mekanizma |
|---------------|---|
| Tetrasiklin | Tet (M) geninin ribozomal protein sentezini koruması |
| Makrolid | 23S ribozomal RNA'nın metilasyonu ile ilaç geçişinin bloke edilmesi |
| Kloramfenikol | Kloramfenikol asetiltransferaz ile ilaç modifikasyonu |
| Kinolon | DNA girazın azalmış afinitesi? Azalmış ilaç geçişi? |
| Sulfonamid | Dihidroptereat sentazın azalmış aktivitesi? |
| Trimetoprim | Dihidrofolat reduktazda azalmış affinite? |
| Kanamisin | Fosfotransferaz ile ilaç modifikasyonu |

µg/mL ise duyarlı, 0.5-1 µg/mL ise orta derece dirençli ve ≥ 2 µg/mL ise dirençli olarak kabul edilmektedir^[30]. Disk diffüzyon testinde bu antibiyotiklerin duyarlılıklarının seftizoksim diski ile saptanması önerilmektedir^[32]. E test ise adı geçen antibiyotikler için güvenilir alternatif bir duyarlılık yöntemi olarak gösterilmektedir^[4]. Bizim olgumuzun seftriakson MİK değeri sefalosporinlere orta derece dirençli gruba uymaktadır. Ancak izole ettiğimiz bu suşun sefalosporin duyarlılığını NCCLS'nin önerdiği gibi dilüsyon yöntemi ile tekrar çalışabilseydik MİK değerini daha duyarlı olarak saptayabilirdik. Ancak suşu çok kısa sürede kaybettik.

Pnömonokların penisilin ve diğer ilaçlara duyarlılığının giderek azalması bu mikroorganizmalar ile olan tedavi başarısızlıklarını da beraberinde getirmiştir. Özellikle orta derecede penisilin dirençli suşlar ile gelişen menenjitlerde klinik başarısızlıklar konuya dikkatlerin çekilmesini sağlamıştır^[3-5]. Çoğu başlangıçta penisiline cevap veren bu olgularda kısa sürede menenjit tekrarlamıştır. Başka bir deyişle hasta tedaviye yanıt verdikçe penisilin etkisi zayıflamaktadır. Bu, bir çalışmada penisilin BOS konsantrasyonunun giderek düşmesi ile açıklanmış ve 1, 5 ve 10. günlerde alınan BOS'daki penisilin konsantrasyonu sırasıyla 0.8 µg/mL, 0.7 µg/mL ve 0.3 µg/mL olarak tespit edilmiştir^[33]. Öte yandan menenjit dışında gelişen diğer penisiline orta derecede dirençli pnömonokokal infeksiyonlarda ise yüksek doz penisilin ile başarılı sonuçlar alınmıştır^[6,8,21] Dolayısı ile penisiline orta derecede dirençli pnömonokların yaygın olduğu yerlerde ampirik olarak veya tespit edildiğinde sadece akut bakteriyel menenjit olgularında ilk aşamada seçilecek ilaçlar sefotaksim veya seftriakson olmalıdır. Çünkü bu antibiyotiklerin hem serum hem de BOS seviyeleri yeterli düzeydedir ve BOS'a geçişleri iyidir^[2,8,22]. Bizim bölgemizde daha önce yapılan bir çalışmaya göre orta derecede penisilin di-

renci %29.4 olarak tespit edilirken yüksek seviyede direnç %19.7 olarak bulunmuştur^[19]. Bu nedenle bizim bölgemizde erişkinlerdeki akut bakteriyel menenjitli olguların tedavisinde penisilini ampirik olarak seçmek olanaksız gibi görünmektedir.

Pnömonoklarda sefalosporin direncinin gelişmesi ve buna bağlı tedavi başarısızlıklarının bildirilmesi fazla gecikmemiştir. Bu olguların çoğunda sefotaksim veya seftriakson MİK değerleri 0.5-2 µg/mL arasında bulunmuştur^[4,22,34-36]. Bakteriyel menenjitlerin sefalosporinler ile optimal tedavisi için BOS'daki minimal bakterisidal konsantrasyonun (MBK) 1/8-1/10 olması gerektiği ve böylece BOS'daki sefotaksim ve seftriakson konsantrasyonlarının önerilen dozlar ile 3-7 µg/mL'ye ulaşabildiği gösterilmiştir^[22]. Bir çalışmada sefotaksim MBK'nın MİK değerinden daha yüksek olduğu ve bunun da sefotaksim ile tedavide başarısızlığın bir nedeni olabileceği öne sürülerek sefotaksim ve seftriakson MİK'lerinin 0.5 µg/mL olarak saptanan pnömonokok suşlarının klinik olarak dirençli olma olasılığı nedeniyle MBK testlerinin yapılması önerilmektedir^[35]. Bir diğer çalışma sefalosporinlerin MİK değerleri 0.5-2 µg/mL arasında ise yüksek doz sefotaksim (24 g/gün) ile başarılı sonuçlar alınabileceğini göstermiştir. Aynı çalışmada bir olguda sefotaksim MİK değeri bizim olgumuzda olduğu gibi 0.5 µg/mL olarak belirtilmiş ve yüksek doz sefotaksim ile başarılı sonuç alınmıştır. Bu nedenle yukarıda belirtilen MİK değerlerinin bu sefalosporinler için orta dereceli direnç olarak bildirilmesinin daha doğru olacağı vurgulanırken daha yüksek MİK değerlerine sahip pnömonoklarda yüksek doz sefotaksim yanında vankomisin de verilmesi gerektiği belirtilmiştir^[34]. Ayrıca orta ve yüksek derecede dirençli pnömonokoklar ile infekte olgularda BOS'daki seftriakson konsantrasyonu < 5 µg/mL olduğunda tek başına seftriaksonun etkili olmadığını ve seftriaksona vankomisin veya ri-

fampisinin eklenmesi ile sefalosporine dirençli pnömokokal menenjit olgularında başarılı sonuçlar alınabileceğini vurgulamıştır^[25].

Bugün hem penisilin hem de sefalosporin dirençli pnömokoklar ile meydana gelen menenjitlerin tedavisinde en çok üstünde durulan ve başarılı sonuçlar alınan vankomisine karşı pnömokoklarda direnç henüz gösterilememiştir^[7,23]. Ancak vankomisin tek başına verildiği erişkin menenjit vakalarının bir kısmında relaps görülmüş; bu başarısızlıktan vankomisinin terapötik serum seviyelerine ulaşamaması ve değişken BOS konsantrasyonu sorumlu tutulmuştur^[27]. Pnömonokokal menenjitte vankomisin seftriakson veya sefotaksim ile kombinasyonu her bir ilacın tek başına kullanımından daha etkili kabul edilir; ayrıca bu kombinasyona rifampisinin de eklenmesi önerilir^[4,7,25]. Bizim olgumuz da orta derecede sefalosporin dirençli pnömokokal menenjitlerde bu kombinasyonun başarısını bir kez daha göstermiştir. Öte yandan bazı çalışmalarda da özellikle çocuklarda daha sık kullanılan deksametazonun da vankomisin BOS penetrasyonunu azalttığı ve seftriakson ile kombine kullanımın sağladığı sinerjistik bakterisidal etkiyi bozduğu gösterilmiştir^[25]. Rifampisin ise pek çok penisilin dirençli pnömokoka karşı etkilidir; ancak tek başına kullanımı hızla direnç gelişmesi nedeniyle olanaksızdır^[24,25].

Yine *S. pneumoniae*'ya karşı güçlü bakterisidal aktiviteye sahip sefepim, sefpirom gibi 4. kuşak sefalosporinlerin ve karbapenemlerin de penisilin direncine paralel olarak duyarlılıklarının azaldığı ancak yine de bu antibiyotiklere karşı pnömokokların duyarlı kaldığı ve penisilin dirençli pnömokokal menenjitlerin tedavisinde güvenli olabileceği gösterilmiştir^[23]. Ayrıca hayvanlarda yapılan çalışmalarda karbapenemler seftriakson ve vankomisin ile karşılaştırıldığında pnömokoklara bakterisidal etkilerinin çok daha iyi olduğu gösterilmiştir. İmipenemin konvülsiyon yapıcı yan etkisi nedeniyle özellikle menenjitlerde kullanımı tercih edilmemektedir. Öte yandan meropenemin menenjitlerde kullanımı ümit verici görünmektedir. Karbapenemlerin özellikle meropenemin bu infeksiyonlarda etkinliğinin tespit edilmesi için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine de yüksek düzeyde penisilin dirençli pnömokokal menenjitlerde üçüncü kuşak sefalosporinlere üstünlüğü tartışmalıdır^[22,23]. Ancak daha tedavideki etkinlikleri gösterilmeden uygunsuz kullanım nedeniyle bizim olgumuzda olduğu gibi direnç gelişmesi durumun ciddiyetini bir kez daha göstermektedir.

Menenjit tedavisinde kullanılan kloramfenikole

de direnç, penisilin direncinin olduğu bölgelerde daha sıktır. Bu nedenle bu ajanın menenjit tedavisinde duyarlı bile olsa tek başına kullanımında başarısızlık bildirildiği için sadece kombinasyon tedavilerinde seçilmesi önerilir. Ancak in vitro bazı pnömokok suşlarına karşı β -laktam antibiyotikler ile antagonistik etkileşmeleri nedeniyle kombinasyon tedavisinde daha çok vankomisin ile kullanımı önerilmektedir^[7,26].

Sonuç olarak pnömokokal menenjit tedavisinde en uygun tedavi antibiyotik duyarlılık çalışmalarına dayalı olarak yapılan tedavidir. İzole edilen pnömokokların penisilin dışında diğer antibiyotiklerin de (özellikle sefalosporinlerin) duyarlılıklarının belirlenmesi ve sonuçlar çıkana kadar bölgenin duyarlılık sonuçlarını dikkate alarak başlangıç tedavisinin planlanması gerekmektedir.

Dirençli pnömokok infeksiyonlarında artmış mortalite ve morbiditeyi azaltmak için bazı önlemlerin alınması en az tedavi seçeneklerinin belirlenmesi kadar önemlidir. Bu amaçla öncelikle pnömokok antibiyotik duyarlılıkları belli standartlarda (örneğin NCCLS) yapılmalıdır. Çünkü Tablo 1'de de görüldüğü gibi Türkiye'de çeşitli bölgelerde hatta aynı bölgelerde farklı oranlarda direnç paternleri tespit edilmiştir. Bu da tedavi seçeneklerinde farklılıklara neden olmaktadır. Ancak pnömokokal menenjit tedavisi için seçeneklerin belirlenme zorunluluğu her geçen gün daha hissedilir olmaktadır. Bu nedenle ülkemizde daha fazla sayıda suşu içeren çok merkezli, hem klinik hem de laboratuvar metodları açısından standardize edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dirençli pnömokokların seleksiyonunun önceden antibiyotik (özellikle β -laktamlar) kullanımı ile arttığı bilindiği için geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereğinden uzun süre ve yetersiz dozda kullanımının engellenmesi alınması gereken önlemlerden biridir^[3,4,7,22]. Alınması önerilen son önlem ise pnömokok aşısıdır. Aşının nazofarinks kolonizasyonunu ve dirençli pnömokokal infeksiyonları önlemede en etkili yöntem olduğu gösterilmiştir^[4].

Sonuç olarak hangi tedavi şeması seçilirse seçilsin pnömokokal menenjitli olgunun tedaviye yanıtı yakından izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wenger JD, Hightower AW, Focklam RR, et al. Bacterial Meningitis in the United States, 1986 Report of A Multistate Surveillance Study. *J Infect Dis* 1990;162: 1316-23
2. Tunkel AR, Scheld WM. Acute Therapy of Bacterial Meningitis. *J Intensive Care Med* 1991;6:229-37
3. Appelbaum PC. Antimicrobial Resistance in *S. pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1992;15:77-83

4. Lonks JR, Medeiros AA. The Growing Threat of Antibiotic-Resistant *S. pneumoniae*. *Med Clin North Am* 1995;79(3):523-35
5. Klugman KP, Koornhof HJ. Worldwide Increase in Pneumococcal Antibiotic Resistance. *Lancet* 1989;2:444-2
6. Friedland IR, Klugman KP. Antibiotic -Resistant Pneumococcal Disease in South Africa Children. *AJDC* 1992; 146:920-3
7. Grene GS, Demas R. Case report: Penicillin Resistant Pneumococcal Meningitis: Navigating A Therapeutic Minefield. *Am J Med Sci* 1996;311(4):180-5
8. Klugman KP. Management of Antibiotic-Resistant Pneumococcal Infections. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34:191-3
9. Hansman D, Bullen MM. A Resistant Pneumococcus (letter). *Lancet* 1967;2:264-5
10. Garcia-Leoni ME, Cercenado E, Rodeno P, et al. Susceptibility of *S. pneumoniae* to Penicillin: A Prospective Microbiological and Clinical Study. *Clin Infect Dis* 1992;14:427-35
11. Morton A, Gulyas M, Munoz R, et al. Extremely High Incidence of Antibiotic Resistance in Clinical Isolates of *S. pneumoniae* in Hungary. *J Infect Dis* 1991;163:542-8
12. Nielsen SV, Henrichsen J. Capsule types and susceptibility to penicillin of pneumococci isolated from cerebrospinal fluid or blood in Denmark 1983-88. *Scand J Infect Dis* 1993;25:165-70
13. Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D ve ark. *S. pneumoniae* Suşlarında Penisilin Direnci. *Mikrobiol Bül* 1992; 26:307-13
14. Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, ark. İstanbul'da Çocukluk Yaş Gruplarında *S. pneumoniae* Suşlarında Penisilin Direncinin Aranması. *Ankem Kongresi* 1994;8:90 (No: 5)
15. Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M ve ark. Pnömonokok İnfeksiyonları ve Penisilin Direnci. *Klim Derg* 1994;7:129-31
16. Gür D, Tunçkanat F, Şener B ve ark. Penicillin Resistance in *S. pneumoniae* in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:440-2
17. Mülazımoğlu L, Erdem İ, Taşer B ve ark. Nasopharyngeal Carriage of Penicillin Resistant *S. pneumoniae* at Day Care Center in İstanbul. 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna, Australia, 1995;20:62 (no 320)
18. Kanra G, Akan Ö, Ceyhan M ve ark. Çocuklarda Hastalık Etkeni Olan *S. pneumoniae* Suşlarında Antibiyotik Direnci. *Mikrobiol Bül* 1996;30:25-31
19. Yaman A, Taşova Y, Dündar İH, et al. Penicillin Resistance in *S. pneumoniae* Isolated in the Balcalı Hospital in Adana, Turkey. *J Infect* (basımda)
20. Şener B, Günalp A. The in-vitro susceptibility of *S. pneumoniae* to penicillin and erythromycin. 10th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Antalya, İÜ Basımevi Merkezi, İstanbul, 1996, 198 (no 226)
21. Jernigan DB, Cetron MS, Breiman RF. Minimizing the impact of drug-resistance *S. pneumoniae*. (DRSP) A Strategy From the DRSP Working Group. *JAMA* 1996; J275(3):206-9
22. John CC. Treatment Failure With Use of A Third Generation Cephalosporin for Penicillin-Resistant Pneumococcal Meningitis. *Clin Infect Dis*1994;18:188-93
23. Spangler SK, Jacobs MR, Appelbaum K. Susceptibility of 177 Penicillin- Susceptible and - Resistant Pneumococci to FK 037, Cefpirom, Cefepime, Ceftriaxone, Cefotaxime, Ceftazidime, Imipenem, Biapenem, Meropenem and Vancomycin. *Antimicrobiol Agent Chemoter* 1994;38 (4):898-900.
24. Viladrich PF, Gudiol J, Linares GR, et al. Characteristics and Antibiotic Therapy of Adult Meningitis Due To Penicillin- Resistant Pneumococci. *Am J Med* 1988;84:839-46
25. Jacoby GA. Prevalance and Resistance Mechanisms of Common Bacterial Respiratory Pathogens. *Clin Infect Dis* 1994;18:951-7
26. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infectious caused by antibiotic resistance *S. pneumoniae*. *Drug Ther* 1994;331:377-82
27. National Committee for Clinical Laboratory Standarts: 1993, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standart. NCCLS document M7-A3, ed 3. Villanova.
28. National Committee for Clinical Laboratory Standarts: 1993: Performance standarts for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standart. NCCLS document M2-A5, ed. 5, Villanova, PA.
29. Tenover FC, Swenson JM, Mcdougal LK. Screening for extended-spectrum cephalosporin resistance in pneumococci. *Lancet* 1992; 2: 1420-4
30. Hieber JP, Nelson JD. A pharmacologic evaluation of penicillin in children with purulent meningitis. *N Eng J med* 1977;297:410-5
31. Viladrich PF, Cabellos C, Pallares R, et al. High doses of cefotaxime in treatment of adult meningitis due to *S. pneumoniae* with decreased susceptibilities to broad spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemoter* 1996;40(1):218-20
32. Bradley JS, Connor JD. Ceftriaxone failure in meningitis caused by *S. pneumoniae* with reduced susceptibility to beta lactam antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1991;11: 871-3
33. Lonks JR, Durkin AN, Myerhoff AN, et al. Meningitis due to ceftriaxone-resistance *S. pneumoniae*. *N Engl Med* 1995;332:893-4
34. Klugman KP, Friedland IA, Bradley JS. Bactericidal Activity Against Cephalosporin-Resistant *S. pneumoniae* in Cerebrospinal Fluid of Children with Acute Bacterial Meningitis. *Antimicrobiol Agent Chemoter* 1995;39(9): 1988-92
35. Viladrich PF, Gudiol F, Linares J, et al. Evaluation of Vancomycin for Therapy of Adult Pneumococcal Meningitis. *Antimicrob Agent Chemoter* 1991;35:2467-70
36. Friedlander IR, Klugman KP. Failure of Chloramphenicol Therapy in Penicillin-Resistant Pneumococcal Meningitis *Lancet* 1992;339:405-8

Yazışma Adresi:

Dr. Yeşim TAŞOVA

Kurtuluş Mah. 9 Sok. No: 9

İlter Apt. B Blok Kat: 3 No: 13

ADANA

Makalenin Geliş Tarihi: 17.06.1997 Kabul Tarihi: 14.02.1998