

On Dört Aylık Bir Çocukta Primer *Neisseria meningitidis* Konjonktiviti

Primary *Neisseria meningitidis* Conjunctivitis In a 14-month-old Child

Gülçin BAYRAMOĞLU¹, Murat ÇAKIR², Mehmet KOLA³, Kurtuluş BURUK¹, Selçuk KILIÇ⁴

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon.

¹ Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Trabzon, Turkey.

² Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon.

² Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Trabzon, Turkey.

³ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon.

³ Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Trabzon, Turkey.

⁴ Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ankara.

⁴ Turkish Public Health Agency, Directorate of Microbiology Reference Laboratories, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 24.01.2015 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 17.03.2015

ÖZ

Meningokok konjonktiviti, ciddi komplikasyonlara yol açması ve halk sağlığını tehdit etmesi ile büyük önem taşıyan nadir görülen bir enfeksiyondur. Primer ve sistemik bir enfeksiyondan sonra gelişen sekunder tip olmak üzere iki şekilde ortaya çıkabilmektedir. Primer meningokok konjonktivitinin, görme kaybı ile sonuçlanabilen oküler komplikasyonlara ilaveten sistemik meningokokal hastalık gibi ciddi komplikasyonlara da yol açabileceğinden, erken ve doğru tanısı çok önemlidir. Ancak, meningokok konjonktivitinin tanısında, diğer bakteriyel konjonktivitlerden ayıran özgül belirtilerin olmaması, kültür yapılmadan ampirik antibiyotik tedavisine başlanması ve laboratuvarlarda tanılamada kullanılan ticari kitler/sistemler ile *Neisseria gonorrhoeae* ve *Neisseria meningitidis*'in ayrımının her zaman doğru olarak yapılamaması nedeniyle sorunlar yaşanmaktadır. Bu raporda, 14 aylık bir kız çocukta, serogruplandırılmayan *N.meningitidis* ile oluşan ve tedavi sonrasında sekelsiz iyileşen primer tek taraflı konjonktivit olgusunun sunulması amaçlanmıştır. Öncesinde sağlıklı olan 14 aylık kız çocuğu, iki gün önce başlayan sol gözünde kızarıklık, çapaklanma ve akıntı şikayetiyle pediatri acil birimine getirilmiştir. Yapılan göz muayenesinde sol konjonktivada hiperemi ve pürülan akıntı saptanmıştır. Pürülan konjonktivit tanısı konulan hastadan kültür için konjonktival sürüntü örneği alındıktan sonra, topikal netilmisin (4x1), topikal fusidik asit (2x1) ve suni gözyaşı başlanmıştır. Konjonktival sürüntü örneğinin mikroskopik incelemesinde polimorf nüveli lökositler görülmüş, ancak bakteri görülmemiştir. Kültürde saf olarak katalaz ve oksidaz pozitif, gram-negatif diplokok üremiştir. Üremeden sonra tekrar ilk Gram boyama preparatı değerlendirildiğinde, az sayıda

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Gülçin Bayramoğlu, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 61080 Trabzon, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 462 377 5653, **E-posta (E-mail):** gulcinbay@hotmail.com

gram-negatif diplokoklar görülmüştür. Üreyen bakteri MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Almanya) sistemi ile *N.meningitidis* olarak; BBL Crystal N/H (*Neisseria/Haemophilus*) (BD Diagnostic Systems, MD) tanımlama sistemi ile *N.gonorrhoeae* olarak tanımlanmıştır. İzolat, polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile *N.meningitidis* olarak tanımlanmıştır. Doğrulama ve serogruplandırma için Türkiye Halk Sağlığı Kurumuna gönderilen izolat, serogruplandırılmayan *N.meningitidis* olarak doğrulanmıştır. Sonuç olarak bu raporda serogruplandırılmayan *N.meningitidis*'in neden olduğu konjonktivit olgusu, ülkemizde ilk kez bildirilmiştir. Tanıda Gram boyama ve otomatize sistemlerle tür ayırımının önemi, ampirik tedavide netilmisinin seçenekler arasında olabileceği ve halk sağlığı açısından konjonktivitin şiddeti ile neden olan serogruba bağlı olgu bazlı yaklaşımın daha doğru olabileceği vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar sözcükler: Konjonktivit; *Neisseria meningitidis*.

ABSTRACT

Meningococcal conjunctivitis is a rare but important infection since it can lead to severe complications and can threaten public health. It may emerge in two forms, either primary or secondary type which is developed after a systemic infection. Accurate diagnosis of primary meningococcal conjunctivitis is very important in addition to ocular complications which can result in loss of vision, the condition can also lead to severe complications like systemic meningococcal disease. However, the lack of specific symptoms which can distinguish meningococcal conjunctivitis from other forms of bacterial conjunctivitis, initiation of empiric antibiotic therapy without performing culture and nonaccurate differentiation of *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningitidis* with commercial kits/systems used in laboratories cause problematic situations. This report describes a case of primary unilateral conjunctivitis in a 14-month-old girl caused by non-groupable *N.meningitidis* that was resolved without sequelae following treatment. A pre-healthy 14-month-old girl was brought to the pediatric emergency department with redness, crusts and discharge in the left eye that had begun two days earlier. Ocular examination revealed hyperemia and purulent discharge in the left conjunctiva. Purulent conjunctivitis was diagnosed. A conjunctival swab specimen was taken for culture, and the patient was started on topical netilmicin (4x1), topical fusidic acid (2x1) and artificial tears. Microscopic examination of the conjunctival swab revealed polymorphonuclear leukocytes and no visible bacteria. Catalase and oxidase positive, gram-negative diplococci grew purely in culture. The first Gram stain preparation was evaluated again after the growth and small numbers of gram-negative diplococci were observed. The cultivated bacteria were identified as *N.meningitidis* using MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Germany), but as *N.gonorrhoeae* with BBL Crystal N/H (*Neisseria/Haemophilus*) (BD Diagnostic Systems, MD) identification system. The isolate was identified as *N.meningitidis* by polymerase chain reaction method. The isolate was sent to the Public Health Institution of Turkey for confirmation and serotyping. It was confirmed as non-groupable *N.meningitidis*. This is the first report of conjunctivitis caused by non-groupable *N.meningitidis* from Turkey. We wish to emphasize the importance of Gram staining and differentiation of the species by automatized systems in diagnosis, netilmicin may be one of the options for empiric treatment and in terms of public health the most appropriate approach may be evaluation of the severity of conjunctivitis and causative serogroup which depends on case-based approach .

Keywords: Conjunctivitis; *Neisseria meningitidis*.

GİRİŞ

Meningokoksik konjonktivit sistemik meningokokal hastalık ile ilişkili olabilen ve nadir görülen bir enfeksiyondur¹⁻⁵. İnvazif veya invazif olmayan şekilde görülebilen primer ve sistemik bir enfeksiyondan sonra oluşan sekonder olmak üzere iki şekilde ortaya çıka-

bilmektedir¹⁻³. Primer meningokoksik konjonktivitın doğru tanısı çok önemlidir. Çünkü görme kaybı ile sonuçlanabilen korneal ülser, keratit, selülit, subkonjonktival kanama, iritis gibi oküler komplikasyonlara ilaveten sistemik meningokokal hastalık gibi çok ciddi komplikasyonlar da gelişebilmektedir^{1,2}.

Konjonktivitlerde kültür yapılmadan ampirik antibiyotik tedavisine başlanması, *Neisseria* türlerinin kültüründeki problemler, *Neisseria gonorrhoea* ve *Neisseria meningitidis* ayrımının her zaman doğru olarak yapılamaması gibi olası faktörler nedeniyle meningokoksik konjonktivitlerin nadir olduğu bildirilse de aslında gerçek insidansı bilinmemektedir^{2,3}. Literatürde, lkemizde *N.meningitidis*'in neden olduğu konjonktivit olgusu nadir olarak rapor edilmiř⁵, serogruplandırılmayan *N.meningitidis*'in neden olduğu konjonktivit olgusuna rastlanmamıştır. Bu raporda, öncesinde sağlıklı olan 14 aylık bir kız çocuğunda serogruplandırılmayan *N.meningitidis* ile oluşan ve tedavi sonrasında sekelsiz iyileşen primer tek taraflı konjonktivit olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

ncesinde sağlıklı olan 14 aylık kız ocuk sol gözünde iki gün önce başlayan kızarıklık, çapaklanma ve akıntı şikayetiyle pediatri acil birimine getirildi. Sağ gözünden şikayeti yoktu. Annesinden alınan hikayesinde göz travması ve çevresinde benzer şikayetleri olan başka hastaların olmadığı öğrenildi. Sağ göz normal olarak değerlendirildi. Sol gözün muayenesinde konjonktivada hiperemi ve pürülan akıntı saptanan hastanın korneası normal görünümdeydi. Pürülan konjonktivit tanısı konulan hastadan kültür için konjonktival sürüntü rneği alındıktan sonra, topikal netilmisin (4x1), topikal fusidik asit (2x1) ve suni gözyaşı başlandı.

Konjonktival sürüntü örneğinin mikroskopik incelemesinde polimorf nüveli lökositler (PNL) görüldü, bakteri görülmedi. Kültürde saf olarak katalaz ve oksidaz pozitif gram-negatif diplokok redi. remeden sonra tekrar ilk Gram boyama preparatı değerlendirildiğinde az sayıda gram-negatif diplokoklar görüldü.

Üreyen bakteri "Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry" (MALDI-TOF MS) (Bruker Daltonics, Almanya) ile *N.meningitidis* olarak tanımlandı. Bu bakteri, göz sürüntüsü örneklerinden nadir olarak izole edildiği için, başka bir yöntem ile doğrulama amacıyla BBL Crystal N/H (*Neisseria/Haemophilus*) (BD Diagnostic Systems, MD) tanımlama sistemi ile tekrar çalışıldı ve bu sistemde *N.gonorrhoeae* olarak tanımlandı. Sonrasında izolat, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği ile alıřıldı⁶ ve bu yöntem ile de *N.meningitidis* olarak saptandı. İzolat hemen *N.meningitidis* olarak rapor edildi; ancak ardından doğrulanması ve serogruplandırılması için Türkiye Halk Sağlığı Kurumuna gönderildi. Sonuç, lam aglütinasyon ve PCR tekniği ile serogruplandırılmayan *N.meningitidis* olarak doğrulandı. Antibiyotik duyarlılık testi gradient difüzyon testi ile yapılarak çeşitli antibiyotiklerin minimal inhibitor konsantrasyon (MİK)'ları belirlendi. Sonuçlar Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)'a göre deđerlendirildi⁷. İzolat; penisilin (MİK= 0.03 mg/L), ampisilin (MİK= 0.02 mg/L), seftriakson (MİK< 0.002 mg/L), sefotaksim (MİK= 0.002 mg/L), meropenem (MİK=0.002 mg/L) ve siprofloksasine (MİK= 0.004 mg/L) duyarlı bulundu.

Üçüncü gün kültürde *N.meningitidis* ürediği rapor edildikten ve telefonla da bildirildikten sonra, hasta tekrar hastaneye çağırılarak muayene edildi. Konjonktival hiperemi ve sekresyonda iyileşme gözlemlendiğinden, sistemik antibiyotik tedavisi verilmedi. Hastada iki ay takip sonrasında lokal komplikasyon ve sistemik enfeksiyon gelişmedi. Hastayla yakın temaslılara antibiyotik profilaksisi verilmedi.

TARTIŞMA

Meningokok konjonktivitinin tanısında sorunlar yaşanmakta olup, diğer bakteriyel konjonktivitlerden ayıran özgül belirtileri olmadığı için klinik olarak tanı konulamamaktadır^{2,3}. Hastalar genellikle, gonokokal konjonktivitlere benzer şekilde akut, bol miktarda pürülan akıntı ve bazen de ateş şikayeti ile başvurmaktadır. Olguların üçte ikisinde, olgumuzda olduğu gibi tek taraflı göz tutulumu olması tanıda yardımcı olabilmektedir¹⁻³. Laboratuvar tanısında, Gram boyama önemlidir, fakat gram-negatif diplokoklar kolaylıkla gözden kaçırılmaktadır⁸. Olgumuzda da kültürde katalaz ve oksidaz pozitif gram-negatif diplokok üremesi saptandıktan sonra tekrar ilk Gram boyama preparatı değerlendirildiğinde, az sayıda gram-negatif diplokoklar görülmüştür.

Laboratuvar tanısında kullanılan ticari kitler/sistemler ile de *N.gonorrhoeae* ve *N.meningitidis*'in ayırımı her zaman doğru olarak yapılamamaktadır⁹. Oysa ki özellikle çocuklarda hatalı *N.gonorrhoeae* rapor edilmesi, cinsel temas için delil olarak kabul edildiğinden, çocuğun ve ailesinin yersiz olarak cinsel istismar iddiaları ile karşılaşmasına ve sorgulanmasına neden olarak büyük bir yasal sorumluluk getirebilmektedir⁹. Olgumuzun izolatu, MALDI-TOF MS (Bruker Biotyper) ile *N.meningitidis*, BBL Crystal N/H ile ise *N.gonorrhoeae* olarak tanımlanmıştır. MALDI-TOF MS laboratuvarlarda son yıllarda kullanıma giren ve hızlı sonuç vermesi ile ön plana çıkan yeni bir sistemdir. MALDI-TOF MS ile 29 *N.meningitidis*, 13 *N.gonorrhoeae* ve 15 diğer *Neisseria* türlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, tüm izolatların tür düzeyinde doğru olarak tanımlandığı bildirilmiştir¹⁰. BBL Crystal sisteminin *N.gonorrhoeae/N.meningitidis* tanımlamasındaki duyarlılığı %89.5-93.6 olarak bildirilmekte, özgüllüğü ise bilinmemektedir⁹.

Olgumuzdan sero gruplandırılmayan *N.meningitidis* izole edilmiştir. Sero gruplandırılmayan *N.meningitidis*'in daha düşük patojeniteye sahip olduğu kabul edilmekte ve neden olduğu konjonktivitler az da olsa bildirilmektedir¹¹.

Meningokok konjonktivitlerinin tedavisinde, %10-29.4'ünde invazif hastalık gelişebildiğinden lokal tedaviye ilaveten sistemik antibiyotik tedavisi de önerilmektedir^{2,3,6}. Olgumuzda ampirik tedavide lokal netilmisin, fusidik asit ve suni göz yaşı verilmiştir ki, netilmisinin *Neisseriae* türlerine karşı etkili olduğu bildirilmektedir¹². Hastada lokal tedavi ile iyileşme gözlemlendiğinden sistemik tedavi verilmemiş ve invazif enfeksiyon gelişmemiştir. Olgudan, daha az patojen kabul edilen sero gruplandırılmayan *N.meningitidis* izole edilmiş olması invazif enfeksiyon gelişmemesinde etkili olmuş olabilir¹¹.

Meningokok konjonktiviti olan olgulara halk sağlığı açısından yaklaşım tartışmalıdır. Batı Avustralya gibi bazı ülkelerin ulusal klavuzlarında, meningokok konjonktiviti halk sağlığı açısından invazif meningokokal hastalıklarla eş tutulmakta ve aynı önlemler

alınmaktadır¹¹. Buna karşılık ulusal klavuzlarımızda ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC) klavuzlarında bildirim zorunlu hastalıklar arasında ve yakın temaslılara profilaksi önerilen grupta meningokok konjonktivitli hastalar yer almamaktadır^{13,14}. Olgumuzda da klavuzların önerilerine göre ve daha az patojen kabul edilen serogruplandırılmayan *N.meningitidis* izole edildiğinden, yakın temaslılara antibiyotik profilaksisi verilmemiştir. Ancak bu uygulamanın çok sakıncalı olduğunu, özellikle serogruplandırılan *N.meningitidis* izolatları ile oluşan primer meningokok konjonktivitli olgulardan yakın temaslılara bulaşma sonrasında ölümlle sonuçlanan enfeksiyonların oluştuğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır⁴.

Sonuç olarak, çok beklenmeyen vücut bölgelerinden *N.gonorrhoeae* ve *N.meningitidis* izole edildiğinde mutlaka başka yöntemlerle de doğrulanmalı ve izolat mümkünse referans laboratuvara gönderilmelidir. Tanıda Gram boyama önemlidir ve tüm konjonktival sürüntü örneklerinde gram-negatif diplokoklar dikkatli bir şekilde aranmalıdır. Meningokok konjonktivitlerinin ampirik tedavisinde netilmisin seçenekler arasında yer alabilir. Halk sağlığı açısından, konjonktivitinin şiddeti ve neden olan serogruba bağlı olgu bazlı yaklaşım daha doğru olabilir.

KAYNAKLAR

1. Teoh DL, Reynolds S. Diagnosis and management of pediatric conjunctivitis. *Pediatr Emerg Care* 2003; 19(1): 48-55.
2. Orden B, Martınez R, Millán R, Belloso M, Pérez N. Primary meningococcal conjunctivitis. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9(12): 1245-7.
3. Gupta R, Levent F, Healy CM, Edwards MS. Unusual soft tissue manifestations of *Neisseria meningitidis* infections. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47(4): 400-3.
4. Bigham JM, Hutcheon ME, Patrick DM, Pollard AJ. Death from invasive meningococcal disease following close contact with a case of primary meningococcal conjunctivitis-Langley, British Columbia, 1999. *Can Commun Dis Rep* 2001; 15(27): 13-8.
5. Unal Yılmaz G, Alkan M, Vatansever zbek U, Tuğrul HM. Healthcare-associated *Neisseria meningitidis* W135 conjunctivitis. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47(4): 722-6.
6. Taha MK. Simultaneous approach for nonculture PCR-based identification and serogroup prediction of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol* 2000; 38(2): 855-7.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-Fourth Informational Supplement. 2014, CLSI Document M100-S24. Wayne, PA.
8. Andreoli CM, Wiley HE, Durand ML, Watkins LM. Primary meningococcal conjunctivitis in an adult. *Cornea* 2004; 23(7): 738-9.
9. Spivey MI, Paschall RT, Ferrett R, Alexander R. *Neisseria*-avoiding the jump to conclusions. *J Child Sex Abus* 2011; 20(6): 622-30.
10. Ilina EN, Borovskaya AD, Malakhova MM, et al. Direct bacterial profiling by matrix-assisted laser desorption-ionization time-of-flight mass spectrometry for identification of pathogenic *Neisseria*. *J Mol Diagn* 2009; 11(1): 75-86.
11. Poulos RG, Smedley EJ, Ferson MJ, Bolisetty S, Tapsall JW. Refining the public health response to primary meningococcal conjunctivitis. *Commun Dis Intell Q Rep* 2002; 26(4): 592-5.

12. Greenstone G, Hammerberg S, Marks MI. In vitro activity of netilmicin (SCH 20569) against bacterial isolates from ill children. *Chemotherapy* 1978; 24(1): 29-33.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları. *Neisseria meningitidis* enfeksiyonlarının mikrobiyolojik tanısı. Erişim: <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/bakteriyoloji/UMS-B-MT-03-Neisseria-meningitidis.pdf>.
14. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013; 62(RR-2): 1-28.