

Pnömonok Aşılı Koklear İmplantlı Hastada *Streptococcus pneumoniae* Serotip 24B'ye Bağlı Menenjit

Meningitis Due to *Streptococcus pneumoniae* Serotype 24B in a Patient with Cochlear Implant Previously Vaccinated with the Pneumococcal Vaccine

Merve İŞERİ NEPEOV¹, Meltem DİNLEYİCİ², Ömer KILIÇ¹, Mehmet CEYHAN³,
Nezahat GÜRLER⁴, Ener Çağrı DİNLEYİCİ⁵

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Eskişehir.

¹ Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Division of Pediatric Infectious Diseases, Eskişehir, Turkey.

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Eskişehir.

² Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Division of Social Pediatrics, Eskişehir, Turkey.

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara.

³ Hacettepe University Faculty of Medicine, Division of Pediatric Infectious Diseases, Ankara, Turkey.

⁴ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

⁴ Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey.

⁵ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Eskişehir.

⁵ Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Division of Pediatric Intensive Care Unit, Eskişehir, Turkey.

Makale Atfı: İŞeri Nepesov M, Dinleyici M, Kılıç Ö, Ceyhan M, Gürler N, Dinleyici EÇ. Pnömonok aşılı koklear implantlı hasta-
da *Streptococcus pneumoniae* serotip 24B'ye bağlı menenjit. Mikrobiyol Bul 2019;53(4):451-456.

ÖZ

Streptococcus pneumoniae, çocuklarda görülen bakteriyel menenjit olgularının başlıca etkenlerinden biridir. Etkin tedaviye rağmen ciddi mortalite ve morbiditeyle seyredabilmektedir. Sensörinöral işitme kaybında işitme fonksiyonunun sağlanmasında koklear implant oldukça başarılı bir uygulamadır. Ancak koklear implantlı hastalar genel popülasyona göre pnömonok menenjiti açısından artmış riske sahiptir. Menenjit gelişimi kokleadaki konjenital anomaliler ve koklear implant aracılığıyla, orta kulaktaki patojenlerin beyin omurilik sıvısı (BOS) ile kontaminasyonu ile ilişkilidir. Dört yaşında kız hasta ateş, kusma ve halsizlik şikayeti ile kliniğimize başvurmuştur. Fizik muayenede aksiller vücut sıcaklığı 38.3°C, kalp atım hızı 134/dakika, solunum hızı 50/dakika ve arteriyel kan basıncı 120/88 mmHg bulunmuştur. Hastanın ense sertliği mevcut olup Kernig ve Brudzinski bulguları pozitif saptanmıştır. Bilateral konjenital sensörinöral işitme kaybı nedeniyle yaklaşık beş ay önce koklear implant yapıldığı öğrenilen hastanın ulusal bağışıklama takvimine göre *Haemophilus influenzae* tip b ve 13 bileşenli konjuge pnömonok aşılarının tamamlandığı öğrenilmiştir. Laboratuvar bulgularında lökosit sayısı 21.900/mm³ (%90 nötrofil, %10 lenfosit), prokalsitonin düzeyi 1.22 ng/ml saptanmıştır. BOS'da sayılamayacak kadar çok nötrofil görüldüğü için ön tanıda menenjit düşünülmüştür. Ayrıca BOS'da glukoz 1 mg/dl (kan glukozu 102

İletişim (Correspondence): Dr. Ömer Kılıç, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Bilim Dalı, Eskişehir. Tel (Phone): +90 222 239 29 79, E-posta (E-mail): omerkiliç7@yahoo.com

mg/dl) ve protein 706 mg/dl bulunmuştur. Ampirik olarak vankomisin (60 mg/kg/gün) ve seftriakson (100 mg/kg/gün) başlanan hastanın antibiyotik tedavisinin beşinci gününde, BOS kültüründe penisiline duyarlı *S.pneumoniae* üremiş ve serotip 24B olarak tanımlanmıştır. Kan kültüründe de benzer antibiyotik duyarlılığına sahip *S.pneumoniae* üreyen hastanın yatışının 16. gününde rinore gözlenmesi üzerine opere edilerek fistül traktı onarılmıştır. Ameliyat sonrası üçüncü günde akut bilinç bulanıklığı gelişmesi üzerine çekilen beyin bilgisayarlı tomografide beyin ödemi ve sağ orta serebral arterde trombüs saptanmıştır. Çoklu organ yetmezliği gelişmesi nedeniyle yatışının 42. günü kaybedilmiştir. Mevcut bilgilerimize göre ülkemizde *S.pneumoniae* serotip 24B'ye bağlı bildirilen, koklear implantlı bir hastada izlenen ilk menenjit olgusudur. Konjuge pnömonok aşısının rutin uygulamaya girmesi ile invaziv pnömonokal hastalık sıklığında azalma görülürken aşı dışı serotiplerde göreceli bir artış söz konusudur. Bu durum pnömonok enfeksiyonu açısından risk faktörüne sahip olmayan hastaların yanı sıra koklear implant gibi risk faktörü bulunan hastaları da yakından ilgilendirmektedir.

Anahtar kelimeler: Koklear implant; menenjit; *Streptococcus pneumoniae*; aşı dışı serotip.

ABSTRACT

Streptococcus pneumoniae is a major cause of bacterial meningitis in children. It can progress and carries a serious risk of mortality and morbidity despite effective treatment. Cochlear implantation is a fairly successful procedure for restoring hearing in cases of sensorineural hearing loss. Moreover, patients with cochlear implants are at increased risk of contracting pneumococcal meningitis compared to the general population. The development of meningitis is associated with pathogens in the middle ear that contaminate the cerebrospinal fluid (CSF), as a result of congenital anomalies in the cochlea, and the cochlear implant. A 4-year-old girl presented to our clinic with fever, vomiting, and weakness. A physical examination showed an axillary temperature of 38.3°C, heart rate of 134/min, respiration rate of 50 breaths/minute, and arterial blood pressure of 120/88 mmHg. The patient also had a neck stiffness and her Kernig and Brudzinski signs were positive. It was discovered that the patient had undergone cochlear implantation approximately five months prior due to bilateral congenital sensorineural hearing loss. She had also received the *Haemophilus influenzae* type b and PCV-13 vaccines in line with the national immunization calendar. Her laboratory findings showed a leukocyte count of 21.900/mm³ (neutrophils 90% and lymphocytes 10%) and her procalcitonin level was 1.22 ng/ml. An uncountable number of neutrophils was identified in her cerebrospinal fluid, which led to the initial diagnosis of meningitis. There was also 1 mg/dl of glucose (blood glucose, 102 mg/dl) and 706 mg/dl of protein in her cerebrospinal fluid. Empirically, vancomycin (60 mg/kg/day) and ceftriaxone (100 mg/kg/day) were started. Following 5 days of antibiotic treatment, penicillin-susceptible *S.pneumoniae* was yielded in her CSF culture and identified as serotype 24B. *S.pneumoniae* with the same antibiotic sensitivity was also identified in her blood culture. Since rhinorrhea was observed on day 16 of hospitalization, she underwent an operation to repair the fistula tract. A computerized tomography cranial scan was performed after the development of acute mental fog at postoperative day 3 and showed brain edema and a thrombus in the right middle cerebral artery. The patient died on day 42 of hospitalization due to multiple organ failure. To our knowledge, this is the first case of meningitis reported in our country associated with *S.pneumoniae* serotype 24B in a patient with a cochlear implant. While there has been a decrease in the prevalence of invasive pneumococcal disease with routine administration of the pneumococcal conjugate vaccine, a relative increase has been observed in its non-vaccine serotypes. This is relevant not only to patients with more risk factors, such as a cochlear implant, but also those who are at lower risk for pneumococcal infection.

Keywords: Cochlear implant; meningitis; *Streptococcus pneumoniae*; non-vaccine serotype.

GİRİŞ

Streptococcus pneumoniae, çocuklarda görülen menenjit olgularının başlıca bakteriyel etkenlerinden biridir. Etkin tedaviye rağmen ciddi mortalite ve morbiditeyle seyredebil-

mektedir. Koklear implantlı hastalar genel popülasyona göre pnömokok menenjitleri açısından artmış riske sahiptir. Menenjit gelişimi esas olarak kokleadaki konjenital anomaliler ve koklear implant aracılığıyla, orta kulaktaki patojenlerin beyin omurilik sıvısı (BOS) ile kontaminasyonu ile ilişkilidir. Koklear implantlı hastalarda 2002 yılından itibaren menenjit bildiriminde artış görülmüş, sonrasında başlıca etken olan *S.pneumoniae*'ya karşı bağışıklama önerileri ön plana çıkarılmıştır¹. Aşının kullanımı ile birlikte aşı içeriğindeki serotiplerin neden olduğu menenjit sıklığı, hem risk faktörü bulunan hastalarda hem de genel toplumda azalmış, ancak aşı dışı serotiplerle menenjit görülmeye devam etmiştir. Pnömokok menenjitleri için risk grubunda olan bireylerde bağışıklama programlarına dikkatle uyulması, hastalık etkeni olan serotiplerin izlenmesi menenjit sıklığının azalmasına ve gelecekteki aşı içeriklerinin belirlenmesine katkı sağlayacaktır. Bu raporda beş ay önce bilateral konjenital sensörinöral işitme kaybı nedeniyle koklear implant uygulanan hastada gelişen *S.pneumoniae* serotip 24B'ye bağlı menenjit olgusu sunulmuştur. Gerek altta yatan risk faktörüne sahip hastalarda, gerekse genel toplumda menenjit etkenleri arasında serotip 24B ilk kez menenjitli bir olguda tespit edilmiş olup konjuge pnömokok aşısı (KPA-13) ve polisakkarit pnömokok aşısı (PPA-23) içeriğinde olmayan serotipte bir suş ile enfeksiyonun gelişmiş olması nedeniyle önemlidir.

OLGU SUNUMU

Dört yaşında kız hasta yaklaşık beş gündür devam eden kusma, iki gündür olan ateş ve halsizlik şikayeti ile hastaneye getirildi. Fizik muayenesinde bilinci açık, uykuya meyilli, halsiz görünümde olduğu izlendi. Ense sertliği olan hastada Kernig ve Brudzinski belirtileri pozitif olarak belirlendi. Vücut sıcaklığı 38.3°C, kalp atım hızı 134/dk, solunum sayısı 50/dk, arteriyel kan basıncı 120/88 mmHg saptandı. Hastaya konjenital bilateral sensörinöral işitme kaybı nedeniyle beş ay önce koklear implant uygulandığı öğrenildi. Ulusal bağışıklama takvimine göre *Haemophilus influenzae* tip b ve 13 bileşenli konjuge pnömokok aşılarının tamamlandığı öğrenildi. Laboratuvar bulgularında lökosit sayısı 21.900/mm³ (%90 nötrofil, %10 lenfosit), prokalsitonin 1.22 ng/ml bulundu. Menenjit ön tanısı ile alınan BOS'ta sayılamayacak kadar çok nötrofil karakterinde lökosit görüldü. BOS'ta glikoz 1 mg/dl (eş zamanlı kan şekeri 102 mg/dl), protein 706 mg/dl saptandı. Ampirik olarak vankomisin (60 mg/kg/gün) ve seftriakson (100 mg/kg/gün) başlandı. Takibinin üçüncü gününde ateşi düştüğü görülen hastanın sağ bacağında konvülfif kasılmalar görülmesi üzerine levetirasetam tedavisi başlandı. Beyin tomografisinde subdural efüzyon veya kanama saptanmadı. Tedavisinin beşinci gününde hastanın hem BOS hem de kan kültüründen *S.pneumoniae* izole edildi. İzole edilen suşun serotiplendirilmesi için Danimarka Statens Serum Enstitüsünden temin edilen antiserumlar kullanıldı. Serogrup tayini için lateks yönteminin uygulandığı "pool serumlar", serotip tayini için ise Quellung kapsül şişme tepkimesi kullanıldı. Bu test sonucu izole edilen suşun 24B serotipinde olduğu saptandı. Suşun antibiyotik duyarlılığı ise antibiyotik gradiyent test yöntemi (AB Biodisk, İsviçre) ile belirlendi. Antibiyotik gradiyent test yöntemi ile penisilin, sefotaksim ve eritromisin için minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri saptandı. MİK değerlerinin be-

İrilenmesinde "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" standartları uygulandı. Suşun MİK değerleri; penisilin için 0.016 µg/ml, sefotaksim için 0.094 µg/ml, eritromisin için ise < 0.016 µg/ml bulundu.

Tedavinin 13. gününde yürüme güçlüğü, bilateral alt ekstremitelerde kas gücü kaybı, derin tendon reflekslerinde artış ve bilateral klonus pozitifliği saptandı. Beyin bilgisayarlı tomografide her iki serebral hemisferde ve bazal sisternalar lokalizasyonunda leptomeningeal kontrastlanma, sol masteidektomi lojunu dolduran yumuşak doku görünümü saptandı. Her iki kokleada inkomplet partiyon tip 1 kokleovestibuler anomali (kokleanın kistik yapıda, dilate ve kistik bir vestibül ile birlikte görüldüğü anomali) görüldü. Eş zamanlı olarak rinore gözlenmesi üzerine seftriakson tedavisi meropenem ile değiştirildi. BOS fistülizasyonu düşünülerek yapılan operasyonda, yuvarlak pencerede koklear implant elektrodunun çevresinden BOS sızıntısı olduğu, orta kulak boşluğunun BOS ile dolu olduğu görülerek fistül onarıldı. Ayrıca BOS fistül onarılarak lomber subaraknoid aralığa BOS drenaj kateteri yerleştirildi. Kontrol BOS glukoz düzeyi 60 mg/dl, protein ise 54 mg/dl saptandı, mikroskopik incelemede hücre görülmedi. Cerrahi sonrası ikinci günde status epileptikus tablosu gelişmesi üzerine fenitoin başlandı. Takiplerinde bilinç değişikliği gözlenmesi üzerine izlem için çocuk yoğun bakım ünitesine alındı. Beyin bilgisayarlı tomografide sağ orta serebral arter beslenme alanında akut infarkt, sitotoksik ödem alanı ve ödeme ikincil sulkuslarda basılanma görüldü. Enoksaparin sodyum tedavisi başlanan hastada beyin ödemi bulguları gelişmesi üzerine %3 NaCl tedavisi uygulandı. Takiplerinde hipertansif ve bradikardik seyretmesi, bilinç kaybı gelişmesi üzerine entübe edildi. PRISM skoruna göre beklenen ölüm oranı %64.6 bulundu. Yoğun bakım takibinin sekizinci saatinde hipernatremi (Na: 177 mEq/L) gelişmesi üzerine diabetes insipidus ve adrenal yetmezlik düşünülerek desmopressin ve metilprednizolon başlandı. Çoklu organ yetmezliği tablosu gelişen hasta yoğun bakım takibinin 25. gününde kaybedildi.

TARTIŞMA

Koklear implant, ağır sensörinöral işitme kaybında işitme fonksiyonunun geri kazanılması için etkili bir tedavi yöntemi olmakla birlikte selülit, mastoidit ve menenjit gibi bazı enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkilidir². 2002 yılının ortalarında "Food and Drug Administration (FDA)" veri tabanına koklear implant yapılan 15 hastada bakteriyel menenjit bildirimleri yapılmıştır. Bu durumdan ilk olarak positioner parçası olan implant cihazları sorumlu tutulup piyasadan çekilse de sonrasında farklı merkezlerden benzer bildirimler gelmiştir. Reefhuis ve arkadaşları³, 1997-2002 yılları arasında koklear implant yapılmış 4264 çocuğun değerlendirildiği çalışmada, 26 hastada 29 menenjit atağı olduğunu bildirmişlerdir. Koklear implant yapılmış 4264 çocuğun değerlendirildiği çalışmada 29 menenjit atağında izole edilebilen 24 bakterinin 15 (%62)'inin *S.pneumoniae* olduğu görülmüştür. Koklear implant sonrası *S.pneumoniae*'ya bağlı menenjit gelişme riskinin aynı yaştaki genel popülasyona kıyasla 30 kattan fazla arttığı saptanmıştır. İngiltere ve Galler'de 13 bileşenli pnömonok aşısının kullanıma girmesinden sonra invaziv pnömonok hastalığına neden olan serotiplerin değerlendirildiği bir çalışmada, majör risk faktörlerinin hastaların

%23.2'sine eşlik ettiği, koklear implant varlığının ise %0.4 olduğu saptanmıştır. Tekrarlayan invaziv pnömokok hastalığı olan 21 olgunun 19'unda majör risk faktörlerinin eşlik ettiği, bunların %21.2'inin ise koklear implantlı hasta olduğu görülmüştür⁴.

İmplant sonrası menenjit riskinde artış ile implantın positioner (implant elektrodunun koklea medial duvarına itilmesini sağlayan ve elektrik iletimini artıran parça) ile birlikte kullanılması, iç kulakta malformasyon varlığı ve BOS kaçağı arasında anlamlı derecede ilişki bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 478, Kanada'da 482 koklear implantlı pediatrik olguda menenjit sıklığı sırasıyla %0.72 ve %0.8 olarak bildirilmiştir^{2,5}. Hollanda'da 28 yıllık bir dönemi kapsayan çalışmada, koklear implantlı çocuk ve erişkin hastalarda menenjit görülme oranı %0.2 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada menenjit görülen üç hastanın ikisinin pediatrik yaş grubunda olduğu ve her ikisinde de iç kulak anomalisi olduğu belirtilmiştir⁶. Fransa ve İtalya'da her birinde 200'den fazla koklear implantlı çocuk hastanın değerlendirildiği çalışmalarda ise hiç menenjit atağı görülmediği bildirilmiştir^{7,8}. Türkiye'deki bir çalışmada ise, koklear implant yapılan 475 pediatrik olgunun sadece 2 (%0.4)'sinde menenjit gözlenmiş, iki olguda da inkomplet partiyon tip 1 kokleovestibuler anomali olduğu bildirilmiştir⁹. Hastamızda koklear implant ve bilateral inkomplet partiyon tip 1 kokleovestibuler anomali varlığı menenjit gelişimi için en önemli risk faktörünü oluşturmaktadır. Kullanılan implantın positioner içermemesi, geçirilmiş otitis media öyküsü olmamasına rağmen pnömokok menenjiti gelişmiştir. İzlemi sırasında ortaya çıkan rinore bulgusunun orta kulakta biriken BOS'un drenajına bağlı olduğu, kronik BOS kaçağı olmadığı düşünülmüştür. Koklear implantlı hastalarda menenjit gelişimi göreceli olarak ender olsa da her hastayı bu riskin önlenmesi açısından bireysel değerlendirmek gerekmektedir.

S.pneumoniae pnömoni, menenjit, sepsis gibi invaziv enfeksiyonların en sık görülen etkenlerinden birisidir. Polisakkarit kapsülü patojenisitesinden ve serotiplendirmeden sorumlu olup 90'dan fazla serotip tanımlanmıştır. İnvaziv pnömokok enfeksiyonu sıklığını azaltmak için birçok ülkede 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısı uygulanmaktadır. Pnö-mokok enfeksiyonları açısından risk faktörüne sahip bireylere 23 serotip içeren polisakkarit aşı da önerilmektedir. Ancak koklear implant yapılmış 2628 çocuk ve erişkin hastanın incelendiği bir çalışmada pnömokok aşısı yapıma oranının çocuklarda %49.2, erişkinlerde ise sadece %5.5 olduğu görülmüştür¹⁰. Koklear implant yapılmış toplam 1222 hastada üç menenjit olgusunun görüldüğü çalışmada pnömokok aşılama durumu ile menenjit gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır⁶. Hastamızda KPA-13 ile aşılama şeması tamamlanmış fakat polisakkarit aşı uygulanmamıştır. Bununla birlikte, menenjit etkeni olarak saptanan 24B suşu hem KPA-13 hem de PPA-23 içeriğinde olmayan bir serotip olması, ülkemizde bugüne kadar hiçbir invaziv pnömokok hastalığında etken olarak gösterilmemiş olması nedeniyle dikkat çekicidir.

İnvaziv pnömokokal hastalık sıklığını azaltmak için aşılama oranının artırılmasının yanı sıra epidemiyolojik verilerin takip edilmesi, gelecek aşı planlamalarına yön verilmesi açısından önemlidir. Konjuge pnömokok aşısının rutin uygulamaya girmesi ile invaziv pnö-

mokokal hastalık sıklığında azalma görülürken aşı dışı serotiplerde göreceli olarak bir artış söz konusudur. Bu durum pnömonok enfeksiyonu açısından risk faktörüne sahip olmayan hastaların yanı sıra koklear implant gibi risk faktörü bulunan hastaları da yakından ilgilendirmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Kahue CN, Sweeney AD, Carlson ML, Haynes DS. Vaccination recommendations and risk of meningitis following cochlear implantation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;22(5):359-66.
2. Javia L, Brant J, Guidi J, Rameau A, Pross S, Cohn S, et al. Infectious complications and ventilation tubes in pediatric cochlear implant recipients. *Laryngoscope* 2016;126(7):1671-6.
3. Reefhuis J, Honein MA, Whitney CG, Chamany S, Mann EA, Biernath KR, et al. Risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants. *N Engl J Med* 2003;349(5):435-45.
4. Makwana A, Sheppard C, Borrow R, Fry N, Andrews NJ, Ladhani SN. Characteristics of children with invasive pneumococcal disease after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in England and Wales, 2010-2016. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37(7):697-703.
5. Wilson-Clark SD, Squires S, Deeks S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial meningitis among cochlear implant recipients--Canada, 2002. *MMWR Suppl* 2006;55(1):20-4.
6. Theunisse HJ, Pennings RJE, Kunst HPM, Mulder JJ, Mylanus EAM. Risk factors for complications in cochlear implant surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275(4):895-903.
7. Farinetti A, Ben Gharbia D, Mancini J, Roman S, Nicollas R, Triglia JM. Cochlear implant complications in 403 patients: comparative study of adults and children and review of the literature. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014;131(3):177-82.
8. Ciorba A, Bovo R, Trevisi P, Rosignoli M, Aimoni C, Castiglione A, et al. Postoperative complications in cochlear implants: a retrospective analysis of 438 consecutive cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269(6):1599-603.
9. Tarkan Ö, Tuncer Ü, Özdemir S, Sürmelioğlu Ö, Çetik F, Kiroğlu M, et al. Surgical and medical management for complications in 475 consecutive pediatric cochlear implantations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(4):473-9.
10. Piotrowska A, Paradowska-Stankiewicz I, Skarżyński H. Rates of vaccination against *Streptococcus pneumoniae* in cochlear implant patients. *Med Sci Monit* 2017;23:4567-73.