

# *Streptococcus pneumoniae* Menenjitine Bağlı Ölüm Olgusu: Postmortem Mikrobiyolojik Analizin Katkısı §

Nihan ZİYADE\*, Safa ÇELİK\*\*, Ayşe ÖZGÜN\*\*\*, Hatice GÜLBAYAZ\*\*

Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı\*, Otopsi Şubesi\*\* ve Histopatoloji Şubesi\*\*\*

## ÖZET

Akut bakteriyel menenjit yüksek oranda mortaliteyle seyreden ciddi bir enfeksiyon hastalığıdır. Çeşitli enfeksiyöz etkenler akut bakteriyel menenjite neden olabilir. Hızlı tanı ve tedavi ile mortalite oranları azaltılabilmesine rağmen, ölüm görülebilmektedir. Bu makalede postmortem inceleme ile *Streptococcus pneumoniae* menenjiti saptanan bir olgu, postmortem mikrobiyolojinin önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Postmortem mikrobiyoloji, bakteriyel menenjit, *Streptococcus pneumoniae*

## SUMMARY

**A Fatal Case of Meningitis Due to *Streptococcus pneumoniae*: Contributions of Postmortem Microbiological Analysis**

Acute bacterial meningitis is a serious infectious disease characterized by high mortality. Various infectious agents can cause acute bacterial meningitis. Despite the reduced fatality rates due to rapid diagnosis and prompt treatment, mortality can still occur. This report presents a *Streptococcus pneumoniae* meningitis case identified by postmortem investigations. Post-mortem microbiological sampling can help us to obtain data about the etiology of fatal pneumonia and provide evidence that will influence the treatment guidelines.

**Key words:** Postmortem microbiology, bacterial meningitis, *Streptococcus pneumoniae*

## GİRİŞ

*Streptococcus pneumoniae*; sporsuz, hareketsiz, gram pozitif, kapsüllü bir diplokoktur. Karbondioksitten zengin ortamlarda, kan ve glukoz içeren besiyerlerinde 37°C’da ürer ve yeşil renkte alfa hemoliz yapar. Serum içeren sıvı besiyerlerinde zincir oluşturur ve optokin duyarlılığı ile alfa hemolitik streptokoklardan ayrılır. Safra veya safra tuzlarına duyarlı olup, kapsüller polisakkariti virülansta önemlidir. Pnömonokların kapsüller polisakkarit yapılarına göre 90’nın üzerinde tanımlanmış serotipi bulunmaktadır. Serotipler ile pnömoni ve menenjit gelişimi arasında güçlü bir ilişki vardır<sup>(1,2)</sup>.

Santral sinir sistemi (SSS) virüsler, bakteriler, mantarlar, parazitler gibi birçok ajanla enfekte olabilir. SSS enfeksiyonları, enfekte eden ajanın virülansına ve enfeksiyonun lokalizasyonuna bağlı olarak akut, subakut veya kronik şekilde olabilir. SSS enfeksiyonları, kraniyum ve spinal kord gibi yaşam açısından önemli bölgelerde geliştiğinden morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle acil müdahale gerektirir. Menenjit meninkslerin inflamasyon olup, beyin omurilik sıvısında (BOS) normalin üstünde lökosit varlığı şeklinde tanımlanır. Akut menenjit, klinik olarak saatler veya günler içinde meningeal semptomların ortaya çıkması ile karakterize bir sendromdur. Akut menenjit çoğunlukla ateş,

**Alındığı tarih:** 13.03.2013

**Kabul tarihi:** 28.10.2013

**Yazışma adresi:** Nihan Ziyade, Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi, Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Çobançeşme Mah. Sanayi Cad. Kimiz Sok. No:1 34196 Bahçelievler/ İstanbul

**e-posta:** nihanziyade@gmail.com

§ Bu çalışma “22<sup>nd</sup> International Academy of Legal Medicine (IALM) Kongresi”nde bildiri olarak sunulmuştur. (5-8 Temmuz 2012, İstanbul)

baş ağrısı, meningismus ve bilinç değişikliği yakınmalarıyla ortaya çıkar. Hastalar saatler veya günler içinde hekime başvurur. Bu belirti ve bulgular hastanın yaşı, altta yatan hastalık varlığı (ör. kafa travması, yakın zamanda kraniyal ameliyat öyküsü, şant ve immün yetmezlik durumu) ve menenjitte neden olan mikroorganizmaya göre değişiklik gösterebilir. Akut menenjite sıklıkla neden olan etiyolojik ajanlar, virüsler (Örn. enterovirüs, human immunodeficiency virus [HIV], kabakulak virüsü, herpes simplex virüs), bakteriler (Örn. *S. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*), protozoa (Örn. *Neigleria fowleri*) ve diğer parazitlerdir. *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* akut bakteriyel menenjitlerin %80-85 kadarından sorumlu olan bakterilerdir. Diğer %15-20 içinde *L. monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, B grubu streptokoklar, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Proteus* türleri, *Salmonella* türleri, *Bacillus anthracis*, *Leptospira* türleri, *Treponema pallidum* ve riketsiyalar bulunur<sup>(3-8)</sup>.

Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi'ne adli otopsi için gönderilen ve enfeksiyon şüphesi bulunan ölüm olgularından, postmortem aseptik teknik ile numuneler alınarak mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmektedir. Amacımız, mikrobiyolojik inceleme yöntemleri ile enfeksiyona



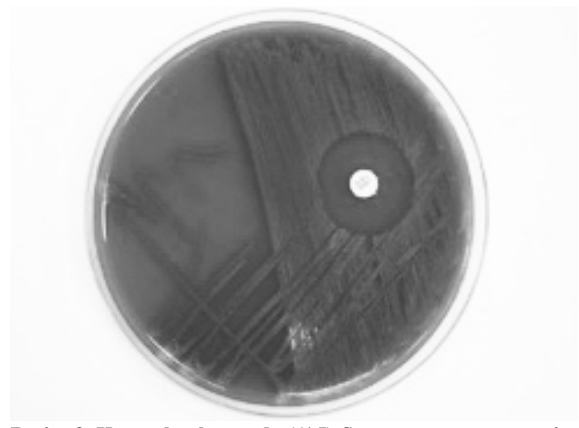
Resim 1. Otopsi sırasında beynin pürülan görünümü.

neden olan etkenin izole edilmesi ve enfeksiyonun postmortem tanısının konulmasıdır. Burada da *S. pneumoniae*'ya bağlı bir menenjit olgusu postmortem mikrobiyolojinin önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

## OLGU

Kırk beş yaşında erkek olgunun hastane evrakı ve ifadelerine göre; böbrek taşı öyküsü nedeni ile ameliyat geçirdiği ve bu nedenle ilaç kullandığı öğrenilmiştir. Herhangi bir başka yakınması olmayan olgumuzun evinde ölü bulunduğu belirtilmiştir.

Yapılan harici otopsi muayenesinde; ağız ve burundan yeşil renkli mukoid sıvı çıkışı olduğu, sol ayağında altı parmak bulunduğu ve göbek üstünde median insizyon nedbesi dışında bir özellik görülmemiştir. İç muayenesinde; beyin, beyincik yüzeylerinde sulkuslarda silinme, giruslarda düzleşme, meningeal damarlarda belirginleşme görülmüştür. Meninklerde yaygın yeşil renk ve BOS örneğinin pürülan olduğu gözlenmiştir (Resim 1). Sağ akciğer 790 g, sol akciğer 705 g tartılmış, sol ve sağ akciğerlerin kotlara arkadan elle ayrılabilir derecede yapışık, yüzeyleri gergin, ıslak, antroktik görünümde olduğu, kesitlerinde sıkılaşma yeşil köpüklü sıvı çıkışı tespit edilmiştir. Diğer organlarda makroskobik olarak patolojik bir özellik görülmemiştir. Yapılan kim-

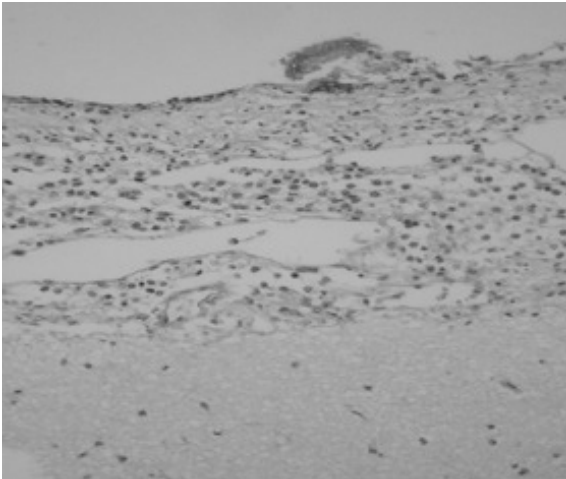


Resim 2. Koyun kanlı agarda (%5) *Streptococcus pneumoniae* kolonisinin optokin hassasiyeti.

yasal analizlerde kanda alkol (etanol ve metanol) ve kanda ve idrarda uyutucu-uyuşturucu maddelerin bulunmadığı, idrarda parasetamol ve haloperidol bulunduğu tespit edilmiştir.

Postmortem mikrobiyolojik değerlendirmede; BOS, beyin sürüntüsü ve akciğer dokusunun gram boyalı incelemesinde yoğun polimorf nüveli lökositler ve gram pozitif diplokoklar görülmüş olup, kalp kanı, BOS ve akciğer dokusu kültürlerinde üreme tespit edilmiştir. Üreyen izolatlar, kanlı agardaki koloni morfolojisi, optik duyarlılık (Resim 2), safrada erime özellikleri ve mini API 32 Strep (BioMerieux, Fransa) yarı otomatize tanımlama sistemi ile tür düzeyinde *S. pneumoniae* olarak tanımlanmıştır.

Postmortem histopatolojik incelemede akciğerde akut şişme alanları, hiperemi, miyokard, karaciğer ve böbrekte hiperemi saptanmıştır. Beyin ve beyincikte irinli menenjit tespit edilmiştir (Resim 3). Oİgunun ölümünün irinli menenjit sonucu meydana geldiği kanaatine varılmıştır.



Resim 3. Beyin dokusunun mikroskopik görünümü. Subaraknoid mesafede yoğun polimorfonükleer hücre infiltrasyonu (HE, X200).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Postmortem mikrobiyolojik çalışmalar, dünyada

ilk kez 1900'lü yılların başında cerrahi aseptik tekniklerin geliştirilmesiyle ölüm nedenine yönelik kültür analizleriyle başlamıştır<sup>(9)</sup>. Antemortem ve postmortem uygulamalar arasında, örnek alımı açısından temel olarak herhangi bir farklılık yoktur. Her iki analizde de ekimler uygun besiyerlerinde, uygun şartlar oluşturularak (ısı, nem, CO<sub>2</sub> oranı vb.) ve yeterli inkübasyon süresi beklenerek yapılır. Antemortem ve postmortem mikrobiyolojik analizlerde temel farklılıklar daha çok kültür sonuçlarının yorumlanması aşamasında gözlenir. Bu konuda asıl tartışma izole edilen mikroorganizmanın ölümün nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğu noktasındadır. Postmortem mikrobiyolojik örnekleme için endikasyonlar üç ana grupta sınıflandırılmaktadır. "Sınıf 1", klinik olarak şüphelenilmiş ama tanısı konmamış olgularda ölümün enfeksiyona bağlı gelişip gelişmediğinin araştırıldığı; "Sınıf 2", klinik olarak enfeksiyon şüphesi bulunmayan ya da nedeni açıklanamayan ani ölümlerde ölüm nedeninin enfeksiyona bağlı olup olmadığının araştırıldığı; "Sınıf 3" ise, antemortem dönemde uygulanan antimikrobiyal tedavinin etkinliğinin araştırıldığı olguları içermektedir<sup>(9)</sup>. Postmortem kültür çalışmaları yapan otopsi merkezlerinde en sık "Sınıf 1" endikasyona yönelik kültür alınırken, "Sınıf 3" endikasyona yönelik pek çok merkezde herhangi bir işlem yapılmamaktadır<sup>(9)</sup>. Yine postmortem kültürlerin hangi organ veya hangi bölgeden alınacağına dair uygulamalarda ülkeler arasında çeşitli farklılıklar görülebilmektedir. Burada en önemli konu klinik olarak şüphelenilen hastalığa göre örnek alımını belirlemektir<sup>(10)</sup>.

İlk mikrobiyolojik çalışmalar postmortem dokularda geliştirilmiş olmasına rağmen, günümüzde, mikrobiyolojinin antemortem tanıda kullanımı daha fazladır. Ancak, postmortem mikrobiyolojik çalışmalar otopsilerde giderek yaygınlaşmıştır. Postmortem mikrobiyolojik analizlerin otopsi olgularında kullanımının artmasıyla birlikte sonuçlarının güvenilirliği ve otopsi tanısındaki değeri giderek tartışılmaya başlanmıştır. Trans-

plantasyonda kadavra dokularının kullanımı, enfeksiyon hastalığına bağlı ölümlerde etkenin tespiti (lokalize / salgın enfeksiyon), ani bebek ölümleri (SIDS, SUDI), adli şüphesi olan ölüm olguları, toplu/kuşkulu besin zehirlenmeleri, “mal-practise” davaları, antemortem tanının doğrulanması, tedavinin değerlendirilmesi ve araştırma amacıyla kullanılan postmortem mikrobiyolojik analizler, enfeksiyona bağlı ölümlerin çokluğu nedeniyle (pnömoni, menenjit vb.) önemlidir<sup>(11,12)</sup>. Postmortem mikrobiyolojik incelemelerin, klinik öykü, otopsi bulguları ve histopatoloji ile birlikte değerlendirildiğinde otopsi tanısına katkısı yadsınamaz bir gerçektir<sup>(13)</sup>.

Akut bakteriyel menenjit, birkaç gün, hatta saatler içinde hızla gelişen, baş ağrısı, ense sertliği, nörolojik bulgular, beyin omurilik sıvısında hücre sel ve biyokimyasal değişiklikler ile karakterize bir klinik tablodur. Tedavi edilmezse hızla konfüzyon, stupor ve koma gelişir<sup>(1)</sup>. Akut bakteriyel menenjite neden olan major patojenler 19. yüzyılın sonuna doğru tanımlanmıştır<sup>(2)</sup>. Antimikrobiyal tedavinin gelişmesi ve modern yoğun bakım uygulamalarıyla günümüzde ölümler eskiye göre çok azalmıştır. Erken tanı ve tedavi ile çoğu olguda başarılı bir tedavi sağlanabilir. Bununla birlikte akut bakteriyel menenjitler hâlen morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan enfeksiyon hastalıklarındandır. Dünyada enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölüm nedenleri sıralamasında ilk on hastalık içerisinde yer alır; yaşayan hastalarda %5-40 arasında ciddi nörolojik sekeller kalabilir<sup>(3-6)</sup>. Akut bakteriyel menenjitli hastaların yaklaşık %40’ında üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü bulunur. Üst solunum yolu enfeksiyonları farenjit, tonsillit şeklinde olabilir ve özellikle pnömokok pnömonisi bulunması menenjit oluşumuna predispozisyon oluşturmaktadır. Olgumuzda net bir klinik bilgi olmasına rağmen, akciğer dokusu kültürlerinde *S. pneumoniae* tespit edilmiştir.

Bakteriyel menenjitli hastaların %25-75’inde

ani ve hızlı bir başlangıç mevcuttur<sup>(7,8)</sup>. Etiyolojik ajan, yaşa ve altta yatan koşullara göre farklılık göstermektedir. Tüm dünyada, akut bakteriyel menenjitlerin çoğundan kapsüllü üç patojen sorumludur. *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *N. meningitidis*, izole edilen mikroorganizmaların %80’inden fazlasını oluşturmaktadır<sup>(8,14,15)</sup>. Bu ajanlar genellikle daha çok genç erişkinlerde menenjit etkenidirler<sup>(15)</sup>. Türkiye’de yapılmış olan yayınlarda akut bakteriyel menenjitlerde yaş ortalaması 36.9 ile 41.4 arasında bildirilmiş iken, yabancı kaynaklarda yaş ortalaması 50 olarak bulunmuştur<sup>(16-20)</sup>. Olgumuzun yaşının da 45 olması bu veriyi desteklemektedir.

*S. pneumoniae*, gram pozitif diplokoktur. Polisakkarid kapsülü antijenlerine göre 90’ın üstünde serotipi mevcuttur. Bakteriyel menenjitlerin %47’sinin etkenidir. Mortalite oranı %19-26’dır. Bu hastalarda genellikle başka bir odakta pnömokok enfeksiyonu vardır (Örn. pnömoni, otitis media, mastoidit, sinüzit veya endokardit). Splenektomi, multipl miyelom, hipogamaglobulinemi, alkolizm, malnütrisyon, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı, malignensi veya diabetes mellitus gibi durumlarda pnömokok enfeksiyonu riski artar. Olgumuzda da böbrek hastalığı öyküsü olması risk grubunda olduğunu göstermektedir. Kafa tabanı kırığı ve BOS kaçağı gibi durumlarda oluşan menenjitlerde en sık görülen etiyolojik ajan pnömokoktur. Hastalığın erken dönemlerinde menenjit için bildirilen mortalite oranları, %23-59 arasında değişiklik göstermekte, tedavinin gecikmesi durumunda bu oranlar %100’e çıkmaktadır. BOS’un Gram yöntemi ile boyaması ve sorumlu ajanın identifiye edilmesi hastaların %60-90’ında olası olabilmektedir. Bu oran patojenin türü ve BOS’taki yoğunluğu ile ilgilidir. Bakteriyel menenjitlerde BOS kültüründe üreme oranı %70-85’tir. Başvurudan önce antibiyotik kullanılmış olması Gram boyamada bakteri görme ve kültürde üreme olasılığını azaltır<sup>(15,21,22)</sup>. Olgumuzda otopsi sırasında alınan



BOS, beyin sürüntüsü ve akciğer dokusu biyopsi örneklerinden hazırlanan gram boyalı preparatlarda bol miktarda polimorf nüveli lökosit ve gram pozitif diplokoklar görülmesi laboratuvar açısından ön tanı kriteri olarak değerlendirilmiş olup; kesin tanı aerob kültür koşullarında 37°C de 24 saatlik inkübasyon sonrası koyun kanlı agar da, %5 CO<sub>2</sub>'li ortamda alfa hemolizli, ortaları çökük veya mukoid koloniler oluşturan *S. pneumoniae*'nin üretilmesi ile konulmuştur.

İç muayenede beyin meninkslerinde yaygın yeşil renk görülmesi, BOS örneğinin pürülan olması ve histopatolojik incelemede irinli menenjit saptanması nedeniyle bu olguda, postmortem kültürlerde saf olarak izole edilen etkenin anlamlı olduğunu düşünülmüş ve etiyojisi bilinmeyen bir olgudaki etkenin ortaya konulması sağlanmıştır. Bu şekilde postmortem mikrobiyolojik incelemeler ile etkenin tanımlanması epidemiyolojik verilere katkı sağlayacak ve antemortem tanı ve antimikrobiyal tedavideki gelişmelere rağmen, tanısı konulamamış olguları anlamamızı sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Leib SL, Tauber MG. Acute and chronic meningitis. In: Cohen J, Powderly WG eds. Infectious Diseases. 2nd ed. Spain: Mosby, 2004:251-67.
2. Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM eds. Infections of the Central Nervous System. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins, 2004:347-422.
3. Fauci AS. Infectious diseases: considerations for the 21st century. *Clin Infect Dis* 2001; 32:675-85. <http://dx.doi.org/10.1086/319235>
4. Grimwood K, Anderson P, Anderson V, Tan L, Nolan T. Twelve year outcomes following bacterial meningitis: further evidence for persisting effects. *Arch Dis Child* 2000; 83:111-6. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.83.2.111>
5. Goldacre MJ, Roberts SE, Yeates D. Case fatality rates for meningococcal disease in an English population, 1963-1998; a database study. *BMJ* 2003; 327:596-9. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7415.596>
6. Swartz MN. Bacterial meningitis: a view of the past 90 years. *N Engl J Med* 2004; 351:1826-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp048246>
7. Chávez-Bueno S, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin Nort Am* 2005; 52:795-810. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2005.02.011>
8. Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003; 361:2139-48. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13693-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13693-8)
9. Caplan MJ, Koontz FP. Cumitech 35, Postmortem Microbiology. McCurdy BW (Coordinating Editor). Washington DC: ASM Press, 2001.
10. Waters LB. Autopsy Microbiology (from Handbook of Autopsy Practice, 4th Ed). p. 85-8.
11. Tsokos M, Püschel K. Postmortem bacteriology in forensic pathology: diagnostic value and interpretation. *Leg Med (Tokyo)* 2001; 3:15-22. [http://dx.doi.org/10.1016/S1344-6223\(01\)00002-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1344-6223(01)00002-5)
12. Roberts FJ. Procurement, interpretation and value of postmortem cultures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:821-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s100960050200>
13. Breeze RG, Budowle B, Schutzer SE. Microbial forensics. Anđ Ö. (Çeviri Ed). Adli Mikrobiyoloji, Nobel Tıp Kitabevleri 2011.
14. Özdemir H, Tapusuz A, Çiftçi E, İnce E, Doğru Ü. Acute bacterial meningitis in children. *J Pediatr Inf* 2010; 4:9-14.
15. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone, 2005:1083-126.
16. Çelik İ, Özden M, Kılıçoğlu A, Demirdağ K, Kılıç SS. Yüz yirmi bir menenjit olgusunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Klinik Derg* 2003; 16:11-4.
17. Pişkin N, Yalçın A, Aydemir H, Gürbüz Y, Tütüncü E, Türkyılmaz R. İki yüz kırk dört erişkin santral sinir sistemi infeksiyonu olgusunun değerlendirilmesi. *Flora* 2005; 10:119-24.
18. Yamazhan T, Arda B, Taşbakan M, Gökengin D, Ulusoy S, Serter D. Akut pürülan menenjitli 94 olgunun analizi. *Klinik Derg* 2004; 2:95-8.
19. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Eng J Med* 1997; 337:970-6. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199710023371404>
20. Hui AC, Ng KC, Tong PY, et al. Bacterial meningitis in Hong Kong: 10-Years. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107:366-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.10.006>
21. Karakartal G, Altay G, Arısoy ES, Doğanay M. Menenjitler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M eds. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008:1390-422.
22. Van de Beek D, Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Eng J Med* 2004; 351:1849-59. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040845>