



# Seftriakson Dirençli *Shigella flexneri*'nin Neden Olduğu Ensefalopati Olgusu

## A Case of Encephalopathy Caused by Ceftriaxone Resistant *Shigella flexneri*

Mehtap Altuntaş<sup>1</sup>, Sevgi Yaşar Durmuş<sup>2</sup>, Nur Öz<sup>2</sup>, H. Özlem Altay Akışoğlu<sup>3</sup>, Ayşe Kaman<sup>2</sup>, Türkan Aydın Teke<sup>2</sup>, Gönül Tanır<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

**Makale atfı:** Altuntaş M, Yaşar Durmuş S, Öz N, Altay Akışoğlu HÖ, Kaman A, Aydın Teke T ve ark. Seftriakson dirençli *Shigella flexneri*'nin neden olduğu ensefalopati olgusu. J Pediatr Inf 2018;12(3):118-120

### Öz

*Shigella* özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaygın bir gastroenterit etkenidir. Şigelloza yol açan türler ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Ülkemizde *Shigella sonnei* birinci, *Shigella flexneri* ikinci sıklıkta izole edilen türlerdir. Genetik yakınlıkları nedeniyle antibiyotiklere hızla direnç geliştirebilirler bu nedenle *Shigella* türlerinin antibiyotik duyarlılıkları değişkendir. *S. flexneri*'de antibiyotik direnci diğer *Shigella* türlerine göre daha yüksektir. Burada bilinç değişikliği ile başvuran, takibinde ishali gelişen ve gaita kültüründe seftriakson dirençli *S. flexneri* izole edilen bir olgu sunduk. Bilinç değişikliği ile başvuran hastalarda şigellozun düşünülmesi gerektiğini ve ishalin nörolojik bulgulardan sonra ortaya çıkabileceğini vurgulamak istedik.

**Anahtar Terimler:** Ensefalopati, seftriakson direnci, *Shigella flexneri*

### Abstract

*Shigella* is a common causative agent of gastroenteritis especially in developing countries. Species that cause Shigellosis, have diversity between countries. *Shigella sonnei* is the first, *Shigella flexneri* is the second most common isolated species in our country. Because of their genetical predisposition, they can quickly develop resistance to antibiotics therefore antibiotic susceptibility of *Shigella* species are variable. Antibiotic resistance rate in *S. flexneri* infections is higher than other *Shigella* species. Herein we report a case, who presented with altered conscious. In the follow up he had diarrhea and ceftriaxone resistant *S. flexneri* was yielded from his stool. We wanted to emphasize that shigellosis should be considered in patients that presented with altered conscious and the diarrhea may occur after neurological findings.

**Keywords:** Ceftriaxone resistance, encephalopathy, *Shigella flexneri*

### Giriş

*Shigella* türleri insan gastrointestinal sistemini enfekte edip, şigellozise yol açan ve gastrointestinal sistem dışında başka sistemleri de etkileyebilen gram-negatif bakterilerdir (1). Şigellozis, tüm dünyada yılda 164 milyon kişiyi etkiler ve olguların 1.1 mil-

yonu ölümle sonuçlanır (2). *Shigella* türleri Grup A (*Shigella dysenteriae*), Grup B (*Shigella flexneri*), Grup C (*Shigella boydii*) ve Grup D (*Shigella sonnei*) olmak üzere serolojik özellikleri ve biyokimyasal reaksiyonlarına göre dört gruba ayrılır. Gelişmiş ülkelerde *S. sonnei* en sık görülen grupken, gelişmekte olan ülkelerde *S. flexneri* ön plana çıkar ancak salgınların nedeni sıklıkla *S. dysenteriae*'dir,

Geliş Tarihi: 11.09.2017

Kabul Tarihi: 29.06.2018

**Yazışma Adresi / Correspondence Address**

**Sevgi Yaşar Durmuş**

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği  
Ankara-Türkiye

**E-mail:** drsvgyr@gmail.com

©Telif Hakkı 2018  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği - Makale metnine  
www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Pediatric  
Infectious Diseases Society -Available online at  
www.cocukenfeksiyon.org

ülkemizde ise *S. sonnei* birinci, *S. flexneri* ikinci sıklıkta izole edilen türlerdir (1,2). Çocuklarda tipik klinik bulgular ani başlayan yüksek ateş, halsizlik, abdominal kramplar, bol sulu ya da kanlı ishal, ağrılı defekasyon ve toksik görünümdür. En sık ekstraintestinal bulgular kısa jeneralize konvülsiyonlar, baş ağrısı, letarji, konfüzyon, ense sertliği, halüsinasyonu içeren nörolojik bulgulardır. Nörolojik bulgular ishalden önce gelişebilir (2,3). Burada ensefalopati kliniği ile başvuran ve gaita kültüründe seftriakson dirençli *S. flexneri* üreyen dokuz yaşında erkek olgu nörolojik bulguların ishalden önce gelişebileceğine ve seftriakson tedavisine direnç olabileceğine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

### Olgu Sunumu

Daha önceden sağlıklı 9 yaşında erkek hasta, 3 gündür olan ateş, kusma ve takibinde halüsinasyonların gelişmesi nedeniyle hastanemize başvurdu. Hastanın öyküsünden bu yakınmalarla dış merkeze başvurduğu başlanan amoksisilin klavulanik asit, ibuprofen ve metoklopramid tedavisinin ikinci dozlarından sonra annesinin yanında olmayan cisimleri görme şeklinde halüsinasyonlarının geliştiği bu nedenle aynı sağlık kuruluşunda ilaç yan etkisi ve ensefalit ön tanıları ile yatırılarak seftriakson, vankomisin, asiklovir, metronidazol tedavilerinin başlandığı öğrenildi. Hasta ateş ve halüsinasyonlarının devam etmesi nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Hastanın fizik incelemesinde genel durumu orta, bilinci letarjikti. Vücut sıcaklığı 37.3°C, nabız sayısı 124/dakika, kan basıncı 120/70 mmHg, solunum sayısı 24/dakika idi. Diğer sistem incelemeleri normaldi. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 13.9 g/dL, beyaz küre sayısı  $5.9 \times 10^3/\mu\text{L}$  (%80 polimorfonükleer lökosit, %12 lenfosit, %8 monosit), platelet sayısı  $190 \times 10^3/\mu\text{L}$ , eritrosit sedimentasyon hızı 60 mm/sa, C-reaktif protein (CRP) 406 mg/L (normal sınırlar 0-4 mg/L) olarak saptandı. Serum sodyum 130 meq/L, fosfor 3.3 mg/dL, diğer serum elektrolitleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri ve serum bilirubin düzeyleri normal sınırlardaydı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde hücre görülmedi, protein 33.4 mg/dL, glukoz 54 mg/dL, eş zamanlı kan şekeri 100 mg/dL idi. Takibinde ishali başlayan hastanın direkt gaita mikroskopik incelemesinde lökosit görülmedi. Hastaya yaşına uygun olarak idame mayi ve ampirik olarak parenteral seftriakson tedavisi başlandı. Yatışının ikinci gününde ishalinin bol miktarda taze kan ve pıhtı içerdiği ve belirgin tenesmusun eşlik ettiği görüldü. Hastanın Xylose lysine deoxycholate (XLD) ve Müller Hinton besiyerine ekilen gaita kültüründe ampisilin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) ve seftriaksona dirençli *S. flexneri* tip 2b üredi. Tedavi parenteral siprofloksasin olarak değiştirildi. Hastanın BOS ve kan kültüründe üreme olmadı. Takibinde genel durumu düzelen, letarjisi gözlenmeyen ve kanlı ishali geçen hasta tedavisi on güne tamamlanarak taburcu edildi.

### Tartışma

*Shigella* gelişmekte olan ülkelerde kanlı ishalle başvuran çocukların gaitasında en sık izole edilen patojendir. *Shigella* suşları arasında, *S. flexneri* gelişmekte olan ülkelere en sık enfeksiyona yol açan suşken, *S. sonnei* endüstriyel ülkelere en çok görülen etkindir. Hastalığa yol açması için 10-100 kadar bakterinin alınması yeterlidir. Semptomları on iki saat ile iki gün arasında değişen inkübasyon periyodunun ardından ateş yüksekliği, iştahsızlık, bulantı, kusma, kramp tarzında karın ağrısı ve ishal şeklinde ortaya çıkar (1,4,5). Şigellozun komplikasyonları intestinal ve sistemik olarak gruplandırılabilir. İntestinal komplikasyonlar; dehidratasyon, intestinal perforasyon, toksik megakolon, ekstra intestinal komplikasyonlar ise; septisemi, hiponatremi, hipoglisemi, nöbet, ensefalopati, hemolitik üremik sendrom, pnömoni, koagülasyon parametrelerinde bozulma ve malnütrasyon şeklindedir (1,6). Hiponatremi tüm *Shigella* türleri ile gelişebilir; bu durum gaita ile sodyum kaybindan çok, uygunsuz antidiüritik hormon (ADH) sendromundan kaynaklanır (6). Bilinç bulanıklığından komaya kadar değişen ensefalopati bulguları gelişebilir. Etyolojisinde hipoglisemi, elektrolit anormallikleri ve hiponatremi sebebi ile gelişen beyin ödemi suçlanmaktadır (1,6). Olgumuz ateş, bilinç bulanıklığı, halüsinasyon takibinde gelişen kanlı ishal bulgularıyla şigelloz tablosuna uymaktaydı. Metoklopramid gibi santral sinir sistemi üzerine yan etkileri olduğu bilinen ilaç kullanımı mevcuttu ancak literatürde metoklopramide bağlı yan etkilerin daha çok tekrarlayan kullanımlarda ve ekstrapiramidal sistem üzerinde olduğu bildirilmiştir (7). Şigelloza bağlı en sık nörolojik komplikasyon nöbetler olsa da nadiren halüsinasyonlar da bildirilmiştir. Sıklıkla benign karakterdedir ve hastalığın iyileşmesi ile geriler (8). Olgumuzda da nörolojik yan etkileri olan bir ilaçtan tek doz kullanım öyküsü olsa da ilaç kesildiği halde halüsinasyonlarının devam etmesi ve gaita kültüründe *S. flexneri* üremesi nedeniyle hastanın bilinç değişikliği ve halüsinasyonlarının şigelloza bağlı olduğu düşünülmüştür.

*Shigella* türlerinin neden olduğu gastroenteritin tedavisinde ana basamak sıvı ve elektrolit desteğini sağlamaktır. Uygun antibiyotik tedavisine başlamak komplikasyon gelişme olasılığını azaltıp, ateş ve ishal süresini ve dışkı ile patojenin atılım süresini kısaltır (3). Bu nedenle hastaya başlangıçta invaziv gastroenterit ön tanısı ile ampirik olarak seftriakson başlanmıştır ancak seftriakson dirençli suş ile enfeksiyonun geliştiği öğrenilince tedavi siprofloksasin olarak düzenlenmiştir. Hastanın izleminde ishali altı gün sürmüştür ve herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

*Shigella* türleri plasmid, transpozon, integron gibi hareketli DNA parçaları aracılığıyla antibiyotiklere hızla direnç geliştirebilir bu nedenle *Shigella* türlerinin antibiyotik duyarlılıkları değişkendir. Ampirik antibiyotik tedavisine lokal antimikro-

biyal direnç göz önünde bulundurularak başlanılmalıdır (9). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ulusal antimikrobiyal direnç izleme sisteminin verilerine göre 2010 yılında *Shigella* türlerinin %41'inde ampisilin, %48'inde TMP-SMZ, %2'sinde siprofloksasin direnci bildirilirken seftriakson direnci %1'den az saptanmıştır (10). Özellikle Asya ve Afrika'da aminoglikozidler ve kinolonlara artmış direnç varken seftriakson direnci %14.2 olarak bildirilmiştir (11). Ülkemizde 2002 yılında yapılan bir çalışmada TMP-SMZ direnci %90.4 saptanırken, ampisilin duyarlılığı %86.4 sefotaksim-seftriakson duyarlılığı %98, siprofloksasin duyarlılığı %100 olarak bildirilmiştir (4). 2008 yılında yapılan bir çalışmada gentamisin, seftriakson, nalidiksik asit, imipenem ve siprofloksasine karşı direnç olmadığı gösterilmiş, 2012 yılında yapılan 60 *Shigella* izolatının değerlendirildiği başka bir çalışmada siprofloksasine ve gentamisine karşı direnç saptanmazken, sefotaksime %22.2 direnç saptanmıştır (9,12). Bu durum ülkemizde de sefotaksim ve seftriaksona direnç gelişmekte olduğunu göstermektedir. Olgumuzda da izole edilen *S. flexneri* tip 2b suşu da ampisilin, TMP-SMZ ve seftriaksona karşı dirençli olması nedeniyle hastamıza ampirik olarak başlanan seftriakson, etkenin duyarlı olduğu siprofloksasin ile değiştirilmiştir.

### Sonuç

Bu olgu ishal ve ensefalopati tablosu ile başvuran hastalarda *Shigella* enfeksiyonunun ayırıcı tanılar arasında düşünülmesi gerektiğini, ishahin nörolojik bulgulardan sonra ortaya çıkabileceğini göstermiştir. *Shigella* türlerinin antimikrobiyal tedaviye değişken direnç göstermesi nedeniyle sürveyans çalışmaları ile bölgesel antimikrobiyal direnç durumunun bilinmesi tedavi başarısının artırılmasında ve akılcı antibiyotik seçiminde faydalı olacaktır.

**Hasta Onamı:** Hasta ve ailesinden onam alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - SYD, NÖ, GT; Tasarım - AK, TAT, MA; Denetleme - GT, TAT; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - SYD, MA, AK; Analiz - HÖAA, NÖ; Kaynak Taraması - SYD, MA, HÖAA; Makale Yazımı - MA, SYD, NÖ; Eleştirel İnceleme - TAT, NÖ; Hasta İzlemi: Tüm yazarlar

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.

### Kaynaklar

1. Ashkenazi S. *Shigella* infections in children: New insights. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;15:246-52.
2. Karacan C, Tavil B, Topal Y, Zorlu P, Tayman C. Evaluation of shigellosis in a Turkish children's hospital. *Pediatr Int* 2007;49:589-92.
3. Ashkenazi S, Cleary TG. *Shigella* species. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practise of Pediatric Infectious Diseases*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2009;817-20.
4. Ozmert EN, Ince OT, Orun E, Yalcın S, Yurdakok K, Gur D. Clinical characteristics and antibiotic resistance of *Shigella* gastroenteritis in Ankara, Turkey between 2003 and 2009 and comparasion with previous reports. *Int J Infect Dis* 2011;15:e849-53.
5. DuPont HL. Bacillary dysentery: *Shigella* and enteroinvazive *Escherichia coli*. In: Mandell Douglas and Bennett's *Principles and Practise of Infectious Diseases*, Updated Edition 226, 2569-2574.
6. Bennish ML. Potentially lethal complications od Shigellosis. *Rev Infect Dis* 1991;13 (Suppl 4):S319-24.
7. Lau Moon Lin M, Robinson PD, Flank J, Sung L, Dupuis LL. The Safety of metoclopramide in children: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2016;39:675-87.
8. Diercks DB, Friedland LR, Ernst AA. Hallucinations as the initial presentation of shigellosis. *Pediatr Emerg Care* 2000;16:99-101.
9. Saran B, Erdem B, Tekeli FA, Sahin F, Aysev AD. Characterization of *Shigella* strains isolated in ankara, Turkey by antimicrobial resistance models, plasmid profile analysis and pulsed-field gel electrophoresis. *Mikrobiyol Bul* 2013;47:35-48.
10. Holmes LC. *Shigella*. *Pediatr Rev* 2014;35:261-2.
11. Gu B, Zhou M, Ke X, Pan S, Cao Y, Huang Y, et al. Comparison of resistance to third-generation cephalosporins in *Shigella* between Europe-America and Asia-Africa from 1998 to 2012. *Epidemiol Infect* 2015;143:2687-99.
12. Kurugöl Z, Devrim İ. Gastrointestinal enfeksiyonlar. *J Pediatr Inf* 2014;8:71-81.