

Beyin Cerrahisi Sonrası Çok İlaça Dirençli *Acinetobacter baumannii*'ye Bağlı Nozokomiyal Menenjit Gelişen Olguda İntratekal Netilmisin Tedavisi

Salih CESUR *, Nilgün ALTIN *, Göknur YAPAR TOROS *, Mehmet KALAN **, Fatih AYVALIK **, Kamer KOLDAŞ ***, İrfan ŞENCAN ****

* Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi, ** Nöroşirürji Kliniği, *** Mikrobiyoloji Laboratuvarı, **** Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

ÖZET

Bu makalede; araç dışı trafik kazası nedeniyle subdural hematoma ve subaraknoid kanama ile opere edilen, eksternal ventriküler drenaj takılan ve çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii*'nin etken olduğu nozokomiyal menenjit gelişen 54 yaşında bir erkek hasta sunuldu. Hastaya intravenöz meropenem ve kolistin tedavisine ilaveten intratekal netilmisin tedavisi sonrası beyin omurilik sıvısı bulgularında belirgin düzelme saptandı. Beyin cerrahisi sonrası çok ilaca dirençli *A. baumannii*'ye bağlı olarak gelişen nozokomiyal menenjitlerin mortalite oranları yüksek, tedavi seçenekleri kısıtlı olduğundan bu hastalarda intratekal netilmisin ve kolistin gibi güncel tedavi seçeneklerinin de akılda tutulması gerektiği vurgulanmaya çalışıldı.

Anahtar kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, menenjit, intratekal netilmisin tedavisi

SUMMARY

Intrathecal Netilmycin Treatment in a Case with Post-neurosurgical Nosocomial Meningitis Due to Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii*

We present a 54 year old man with external ventricular drainage who had multidrug resistant nosocomial *Acinetobacter baumannii* meningitis after operation for subdural hematoma and subarachnoidal hemorrhage due to car accident. He was treated with intravenous meropenem and colistin. Following addition of intrathecal netilmycin a significant decrease in cerebrospinal fluid (CSF) cell number was detected. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis has high mortality rates and as there is limited therapeutical options. Current treatments like intrathecal netilmycin and colistin should be kept in mind.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, meningitis, intrathecal netilmycin treatment

GİRİŞ

Nozokomiyal menenjitler; beyin cerrahisi işlemlerinden ve kafa travmalarından sonra eksternal veya internal ventriküler kateterlerin yerleştirilmesini takiben gelişebilir. Menenjite neden olan mikroorganizmalar toplum kaynaklı menenjit etkenlerinden farklı olup, en çok hastane ortamında bulunan stafilkoklar ve gram negatif basillerden oluşur. Gram negatif basillerden *Acinetobacter baumannii* beyin cerrahisi sonrası nozokomiyal menenjit etkenleri içerisinde sıkça bildirilmektedir⁽¹⁻⁹⁾.

Bu makalede, çok ilaca dirençli (ÇİD) *A. baumannii*'nin etken olduğu nozokomiyal menenjit

olgusunda intratekal netilmisin ve sistemik antibiyotik kullanımı tartışıldı.

OLGU

Elli dört yaşında erkek hasta araç dışı trafik kazası nedeniyle acil servise getirildi. Hastanın kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan incelemesinde subdural hematoma ve travmatik subaraknoid kanaması olması üzerine cerrahi yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Kafaiçi basıncını takip etmek için intrakraniyal basınç kiti takılarak basınç moniterizasyonuna alındı. İntrakraniyal basıncın giderek yükselmesi nedeniyle bir hafta sonra dekompresif kraniyektomi yapıldı. Kontrol amaçlı çekilen kraniyal BT'de hidrosefali

Alındığı tarih: 10.03.2011

Kabul tarihi: 15.06.2011

Yazışma adresi: Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Cebeci-Ankara
e-posta: scesur89@yahoo.com

saptanması üzerine hastaya eksternal ventriküler drenaj takıldı ve temporal lobektomi yapıldı.

Hasta ameliyat sonrası 16. günde menenjit ön tanısıyla enfeksiyon hastalıkları doktorlarına danışıldı. Fizik muayenede; ateş 38°C, bilinci kapalı ve ense sertliği pozitif olarak saptandı. Ancak, Kernig ve Brudzinski değerlendirilemedi. Beyin omurilik sıvısı (BOS) hücre sayımında 6000 hücre/mm³ saptandı. Gram boyamasında gram negatif koko-basiller rapor edildi. BOS proteini 62 mg/dl, glikoz 55 mg/dl (eşzamanlı kan şekeri 98 mg/dl) idi. Menenjit tanısı ile hastaya ampirik olarak meropenem 3x2 gr ve vankomisin 2x1gr intravenöz (IV) başlandı. BOS kültüründe üreten etken VİTEK 2 (bioMerieux, Fransa) otomatik sistemle *A. baumannii* olarak tanımlandı. Süşun, sefaperazon-sulbaktam, piperacillin-tazobaktam, meropenem, imipenem, ampisilin- sulbaktam ve amikasin dirençli; kolistin, tigesiklin ve tobramisine duyarlı olduğu görüldü. Vankomisin tedavisi kesildi. Meropenem tedavisine kolistin 2x150 mg IV eklendi. BOS'da hücre sayısı 6000/mm³'den 360/mm³'a düşmesine rağmen, yinelenen BOS kültüründe aynı bakteri izole edildi. Bunun üzerine tedaviye netilmisin, 2x150 mg intratekal olarak eklendi. Netilmisin, 50 ml steril serum fizyolojik ile sulandırıldıktan sonra günde iki kez 150 mg dozda beyin cerrahisi kliniği doktorları tarafından intratekal olarak uygulandı. L4-L5 aralığından girilerek önce 10 ml BOS boşaltıldı. Ardından serum fizyolojikle sulandırılmış netilmisin solüsyonu intratekal yolla 5-10 dk. süreyle yavaş infüzyonla uygulandı. Uygulama sonrasında hastada böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, genel veya lokal (uygulama bölgesinde) alerjik reaksiyon gibi komplikasyonlar gelişmedi. İntratekal netilmisin tedavisinin üçüncü gününde alınan BOS örneğinde hücre sayısı 30/mm³'a düştü. Gram boyamada etken görülmedi ve BOS kültüründe üreme olmadı. Tedavinin dördüncü gününde hasta kardiyopulmoner arrest sonucu kaybedildi.

TARTIŞMA

A. baumannii, nozokomiyal gram negatif bakteri enfeksiyonları arasında en sık görülenlerden biridir. ÇİD olması nedeniyle tedavisi güçtür ve neden oldukları enfeksiyonların mortalite oranları yüksektir (3,4).

A. baumannii pnömoni, menenjit, kan dolaşımı enfeksiyonu, kateter enfeksiyonları, endokardit, cerrahi alan enfeksiyonu, kateterle ilişkili üriner sistem enfeksiyonu ve peritonit gibi enfeksiyonlara neden olur. Son yıllarda *A. baumannii* enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde kullanılan karbapenem grubu da dâhil birçok antibiyotige dirençli olması tedavide önemli bir sorundur (3,4,10,11).

Nozokomiyal bakteriyel menenjitler cerrahi girişimler, kafa travması, eksternal veya internal ventriküler kateter yerleştirilmesini takiben gelişebilir. Olası menenjit etkenleri stafilokoklar ve gram negatif basiller olup, toplum kaynaklı menenjit etkenlerinden farklıdır. Özellikle *A. baumannii* gibi dirençli gram negatif basillerin ortaya çıkması nedeniyle nozokomiyal menenjitlerin ampirik tedavisinde aminoglikozid grubu antibiyotiklerin karbapenemlerle kombine edilerek IV ve/veya intratekal yolla uygulanması önerilmektedir. Karbapeneme dirençli *A. baumannii*'nin etken olduğu menenjitlerde IV sulbaktam, IV veya intratekal yolla kolistin tedavileri önerilmektedir (6,8,12).

Cerrahi sonrası menenjitler sinsi başlangıçlı olup, tanısı zordur. Tanıda BOS örneğinde hücre sayımı, BOS'da protein ve glikoz bakılması, BOS kültürü yapılacak incelemelerdir. Kesin tanı etkenin BOS kültüründen izolasyon ve tanımlanması ile konmaktadır. Gram negatif bakteriler nozokomiyal menenjitlerin %60-70'inden sorumludur. Gram negatif bakteriler içerisinde *A. baumannii* önemli bir yer tutmaktadır. Uzun süreli geniş spektrumlu ve uygunsuz antibiyotik kullanımı, beş günden uzun süreli ventriküler kateter ve fistül kullanımı, ventrikülostomi *A. baumannii* menenjitleri için risk faktörleridir (1-9, 12-16).

Metan ve ark. (2) yaptıkları çalışmada, beyin cerrahisi ameliyatları sonrasında gelişen gram negatif basil menenjitlerinin %83'ünün nedeninin *Acinetobacter* türleri olduğunu bildirilmiştir. Sacar ve ark. (1) yaptıkları dört yıllık retrospektif çalışmada, BOS şant enfeksiyonlarında en sık görülen etkenin *Staphylococcus aureus* olduğunu, bunu ikinci sırada *Acinetobacter* türlerinin izlediğini bildirmiştir.

A. baumannii'nin neden olduğu menenjitte ampirik tedavide karbapenemler tek başına veya aminoglikozidlerle kombine edilerek IV yolla kullanılabilir.

Kültürden izole edilen *A. baumannii* suşu karbapenemlere dirençli ise, IV ve/veya intratekal yolla kolistin, netilmisin, amikasin tedavide kullanılabilircek antibiyotiklerdir (13-17).

A. baumannii'nin neden olduğu menenjitlerde mortalite oranı %30-%50 arasında değişirken, ÇİD *A. baumannii* menenjitlerinde bu oran %50-70 arasında bildirilmektedir (2,5).

Tuon ve ark. (5) 22 *A. baumannii*'ye bağlı nozokomiyal menenjit gelişen hastada risk faktörlerini ve mortalite oranlarını değerlendirmiştir. Bu çalışmada tüm hastaların daha önceden cerrahi girişim geçirdiği belirlenmiştir. Hastaların %27.2'sine elektif cerrahi, %54.4'üne eksternal şant, %18.1'ine travma nedeniyle acil cerrahi girişim uygulanmıştır. Olguların %40.9'unda imipenem direnci saptanırken, ampisilin-sulbaktam direnci %27.2 olarak belirlenmiştir. Hastalardaki mortalite oranı %72.7 olarak bildirilmiştir. Mortaliteyle ilişkili tek risk faktörünün BOS kültürü alındıktan sonraki beş gün içerisinde uygun antibiyotik tedavi uygulanması olarak belirlenmiştir. Yazarlar ÇİD *A. baumannii* menenjitinde mortalite oranının yüksek olması nedeniyle intratekal tedaviyi de içeren ampirik tedavinin dirençli *A. baumannii*'nin endemik olduğu bölgelerde uygulanması gerektiğini bildirmiştir.

Büke ve ark. (13) intraserebral hematoma nedeniyle ikinci kez opere edilen ve ventrikuloperitoneal şant uygulanan 75 yaşındaki bir hastanın BOS kültürü ve şant pompası kültüründen *A. baumannii* izole edilmesi üzerine, hastaya antibiyogram sonucuna göre sefaperazon-sulbaktam tedavisi başlamıştır. Tedavinin onuncu gününde BOS'da lökosit sayısının 1000/mm³ olması ve kültürde tekrar *A. baumannii* üremesi üzerine hastaya antibiyogram sonucuna göre önce 2x400 mg netilmisin IV uygulanmış, ardından 2x150 mg intratekal netilmisin tedavisine geçilmiştir. Tedaviden bir hafta sonra yinelenen BOS incelemesinde hücre saptanmamış, kültürde üreme olmadığı bildirilmiştir. Tedavi sonrası herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Yazarlar intratekal yüksek doz netilmisin tedavisinin ÇİD *A. baumannii* menenjitinde güvenli ve kurtarma tedavisi için alternatif olabileceğini bildirmiştir.

Barrau ve ark.(17) subaraknoid kanama nedeniyle

opere edilen ve *A. baumannii*'ye bağlı ventrikülit gelişen bir olgunun IV sulbaktam ve intratekal amikasin tedavisiyle başarılı bir şekilde tedavi edildiğini rapor etmiştir. İntratekal amikasin uygulaması sonrasında hastada herhangi bir yan etki gelişmemiştir.

Varelas ve ark. (18) vankomisine dirençli enterokoka bağlı menenjit ve ventrikülit gelişen bir olguda sistemik antibiyotik tedavisine ilaveten BOS drenaj kateteri ile intratekal streptomisin uygulaması ile olgunun herhangi bir komplikasyon gelişmeksizin düzeldiğini bildirmiştir.

Corpus ve ark. (19) ekstaventriküler drenajı olan 76 yaşında bir olguda ÇİD *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı nozokomiyal menenjit bildirmiştir. Olgu IV meropenem, IV ve intratekal amikasin kombinasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Tedaviden bir hafta sonra BOS'da hücre görülmemiş, BOS kültüründe üreme olmamıştır. Hastada intratekal amikasin uygulaması sonrasında herhangi bir yan etki gelişmemiştir.

Sunduğumuz olguda intratekal yüksek doz netimisin uygulaması sonrasında tedavinin üçüncü gününde BOS hücre sayısında düşme ve kültürde üreme saptanmazken, herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Olgumuzda intratekal aminoglikozid tedavisi sonrası BOS hücre sayısında azalma olması, BOS kültüründe üreme olmaması ve komplikasyon gelişmemesi yönüyle diğer olgularla benzerdir (13,17,18,19).

Son yıllarda ÇİD *A. baumannii* menenjitinin tedavisinde IV kolistin dışında intratekal yolla kolistin tedavisi de önerilmektedir. Cascio ve ark.(14) intratekal kolistin ile tedavi edilen cerrahi sonrası ÇİD *A. baumannii* menenjitli gelişen 36 yaşında bir erkek hasta bildirmiştir. Dalgıç ve ark. (15) ÇİD *A. baumannii*'ye bağlı ventrikülit gelişen iki yaşındaki bir olgunun IV ve intraventriküler kolistinle başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmiştir. Tedavi sonrası herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Rodriguez ve ark. (16) nozokomiyal *A. baumannii* enfeksiyonunda mortalite oranının yüksek olduğunu bu nedenle hem IV hem de intratekal kolistin tedavisinin yararlı ve güvenilir bir seçenek olduğunu bildirmiştir.

Sunduğumuz olgu ÇİD gösteren *A. baumannii*'ye bağlı cerrahi sonrası bir nozokomiyal menenjit olgu-

suydu. Olguda IV karbapenem ve kolistin tedavisi kombinasyonu yanı sıra intratekal aminoglikozid tedavisi uygulandı. İntratekal kolistin uygulamasıyla ilgili literatür bilgilerinin yeni olması, endikasyon dışı ilaç uygulamasını gerektirmesi nedeniyle olgumuzda intratekal kolistin tedavisi uygulanamadı.

Sonuç olarak, ÇİD *A. baumannii*'ye bağlı menenjitlerin mortalite oranı yüksek ve tedavi seçenekleri kısıtlı olduğundan, tedavide kombine IV antibiyotik tedavisi yanı sıra intratekal netilmisin, kolistin gibi güncel tedavi seçenekleri de akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sacar S, Turgut H, Toprak S, et al. A retrospective study of central nervous system shunt infections diagnosed in a university hospital during a 4-year period. *BMJ Infect Dis* 2006; 6:1-5. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-6-43>
2. Metan G, Alp E, Aygen B, Sümerkan B. Carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*: an emerging threat for patients with post neurosurgical meningitis. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29:112-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.08.035>
3. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1254-63. <http://dx.doi.org/10.1086/529198>
4. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23:332-9. <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0b013e32833ae38b>
5. Tuon FF, Pentead-Filho SR, Amarante D, Andrade MA, Borba LA. Mortality rate in patients with nosocomial acinetobacter meningitis from a Brazilian hospital. *Braz J Infect Dis* 2010; 14:437-40. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702010000500003>
6. Jimenez-Mejias ME, Pachon J, Becerril B, Palomino-Nicas J, Rodriguez-Cobacho A, Revuelta M. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with ampicillin/sulbactam. *Clin Infect Dis* 1997; 24:932-5. <http://dx.doi.org/10.1093/clinids/24.5.932>
7. Saçar S, Turgut H, Cenger DH, Çoşkun E, Asan A, Kaleli İ. Post travmatik çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* menenjitli olguda yüksek doz meropenem ile başarılı tedavi. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2008;1:39-41.
8. Camkılı SS, Saçar S, Süzer T ve ark. Çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* menenjitli olgusunun yüksek doz ampisilin-sulbaktam ile başarılı tedavisi. *Mikrobiyoloji Bult* 2008; 42:353-8.
9. Aktaş O, Keşli R, Yazgı H. Eksternal ventriküler drenaj sistemiyle ilişkili *Acinetobacter baumannii* menenjitli. *AÜTD* 2000; 32:127-9.
10. Arda B. Çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* olgusu. *ANKEM Derg* 2010; 24(Ek 2):E78-81.
11. Camkiran A, Kundakçı A, Araz Ç, et al. Cerrahi yoğun bakım ünitesinde çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonunun ön belirleyicileri: retrospektif bir analiz. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2011; 9:53-8.
12. Laxmi S, Tunkel AR. Healthcare-associated bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13:367-73. <http://dx.doi.org/10.1007/s11908-011-0190-z>
13. Büke Ç, Sipahi OR, Yurtseven T, Zileli M. High dose of intrathecal netilmycin in the treatment of nosocomial *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Journal of Infection* 2005; 51:420-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2005.02.011>
14. Cascio A, Conti A, Sinardi L, et al. Post-neurosurgical multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis successfully treated with intrathecal colistin. A new case and a systematic review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010; 14:572-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2009.06.032>
15. Dalgıç N, Ceylan Y, Sancar M, et al. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis with intravenous and intraventricular colistin. *Ann Trop Paediatr* 2009; 29:141-7. <http://dx.doi.org/10.1179/146532809X440761>
16. Rodriguez GA, Blanco A, Asensi V, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter meningitis* in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:908-13. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn018>
17. Barrou L, Charra B, Hachimi A, Idali B, Benslama A, Motaouakkil S. Intrathecal use of amikacin: a case report. *Braz J Infect Dis* 2008;12:546. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702008000600022>
18. Varelas PN, Rehman M, Pierce W, Wellwood J, Chua T, Revankar S. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 376-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2007.11.005>
19. Corpus KA, Weber KB, Zimmerman CR. Intrathecal amikacin for the treatment of pseudomonal meningitis. *Ann Pharmacother* 2004; 38:992-5. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1D541>