

POST TRAVMATİK ÇOKLU İLAÇ DİRENÇLİ *Acinetobacter baumannii* MENENJİTLİ OLGUDA YÜKSEK DOZ MEROPENEM İLE BAŞARILI TEDAVİ

SUCCESSFUL TREATMENT OF POST TRAUMATIC MULTIDRUG-RESISTANT *Acinetobacter baumannii* MENINGITIS WITH HIGH DOSE MEROPENEM

Suzan SAÇAR*, Hüseyin TURGUT*, Derya Hırçın CENGER*,
Erdal COŞKUN**, Ali ASAN*, İlknur KALELİ***

*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli.

**Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli.

*** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli.

Özet

Acinetobacter spp. birçok antimikrobiyal ajana karşı direnç geliştirerek tedavisi ve kontrolü güç olan infeksiyonlara neden olmaktadır. Bu çalışmada kafa travması sonrası çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter baumannii* menenjitisi gelişen olgunun klinik seyri ve tedavi sonucu bildirilmektedir. Yüksek doz meropenemle etkin tedaviye dikkat çekilmiştir. (Pamukkale Tıp Dergisi, 2008;1:39-41).

Abstract

It is difficult to control and treat infections caused by Acinetobacter spp. due to its ability to develop resistance to many antimicrobial agents. Our case represented the clinical progress and results of the treatment of post traumatic multidrug-resistant Acinetobacter baumannii meningitis. An attention was attracted on the effective treatment with high dose meropenem. (Pamukkale Medical Journal, 2008;1:39-41).

Giriş

Acinetobacter spp. yaygın bir nozokomial patojendir. Çoklu ilaç dirençli yapısı ve artan sıklığı ile literatürlerde yer almaktadır [1]. *Acinetobacter* spp. pnömoni, menenjit, kan dolaşımı infeksiyonu, yumuşak doku infeksiyonları, cerrahi alan infeksiyonu, peritonit, endokardit ve katetere bağlı idrar yolu infeksiyonu gibi klinik infeksiyonlara neden olmaktadır [2,3]. Tanı sırasında etken olan mikroorganizma çok defa bilinmediğinden; etkene yönelik tanısal testlerin sonuçları beklenirken, tedaviye ampirik olarak başlanmaktadır [4]. Karbapenemler hem betalaktam grubunun, hem de tüm antibiyotiklerin en geniş spektrum içeren ve en etkin üyesidir [5]. *Acinetobacter baumannii* infeksiyonlarının tedavisinde ilk basamak antibiyotik olan karbapenemlere direnç giderek artmaktadır [4,6]. Bu çalışmanın amacı kafa travması sonrası çoklu ilaç dirençli *A. Baumannii* menenjitisi gelişen olgunun klinik seyrini ve tedavi sonucunu bildirmektir.

Olgu

Kafa travması nedeniyle Mart 2004 tarihinde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran olgu fizik muayene, biyokimyasal ve radyolojik tetkikler yapılp beyin cerrahisi yoğun bakım servisine sol temporal lobta hematoma nedeniyle yatırıldı. Yatışının dördüncü gününde

opere edildi ve olguya eksternal ventriküler drenaj sistemi (EVD) yerleştirildi. Operasyondan üç gün sonra ateş yüksekliği ve baş ağrısı gelişen olgu infeksiyon hastalıkları tarafından değerlendirildi. Beyin omurilik sıvısı (BOS) alınarak gram boyama, kültür, lökosit sayımı yapıldı. BOS örneği incelemesinde polimorfonükleer lökosit (PNL) hakimiyeti gösteren 1940 lökosit/mm³ ve gram boyamada gram negatif basiller saptandı. Ampirik olarak başlanan ampicilin-sulbaktam tedavisi, hastanekaynaklı gram negatif basiller menenjit ön tanısı ile kesilerek yüksek doz (6gr/gün) meropenem tedavisine geçildi. Tedaviye başladıktan bir gün sonra BOS kültüründe karbapenemler dışındaki antibiyotiklere dirençli *A. baumannii* izole edildiği öğrenildi. Tedavi başladıktan sonra takip eden günlerde kontrol amaçlı BOS örneği alınıp, lökosit sayımı ve kültürü yapıldı (Tablo-I). Olgumuzun *A. baumannii*'ye bağlı menenjit tanısı ile klinik takibinde hastanın tüm infeksiyon bulgularının 7 gün içinde gerilediği gözlemlendi. Tedavinin 4. gününde gönderilen BOS kültüründe üreme olmadı. BOS hücre sayısı hızla azalarak, tedavinin 14. gününde BOS direkt bakısında lökosit ve lenfosit olmadığı saptandı. Olgunun tedavisi, herhangi bir komplikasyon veya yan etki görülmeyerek, 21 güne tamamlandı.

Dr. Suzan Saçar

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları AD. Kınıklı/ DENİZLİ

Tel.: 0258-2118585/2293

e posta: suzansacar@yahoo.com

Tartışma

Acinetobacter spp. birçok antimikrobiyal ajana karşı direnç geliştirerek tedavisi ve kontrolü güç olan infeksiyonlara neden olmaktadır [7]. Özellikle yoğun bakım ünitelerinin önemli etkenlerinden olan *Acinetobacter* türlerinin yüksek mortalite riski ve direnç mekanizmaları açısından *Pseudomonas aeruginosa*'ya benzediği söylenebilir. *A. baumannii* bu türün klinik örneklerden en sık soyutlanan bakterisi, geç başlangıçlı ventilatörle ilişkili pnömonilerin en sık etkenidir ve ayrıca nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonu, sekonder menenjit ve üriner sistem infeksiyonlarından da soyutlanmaktadır [4,8,9]. *Acinetobacter spp.* olgularda hızla kolonize olmakta ve invaziv girişimle yerleştirilen araçlarla virulan infeksiyonlara neden olmaktadır [10]. Eksternal ventriküler drenaj uygulanmış olması ve olgumuzun yoğun bakım ünitesinde takip ediliyor olması gerek kolonizasyonun gerekse ortaya çıkan menenjit tablosunun nedeni olarak değerlendirilebilir [9]. Gram negatif basiller menenjitte kan dolaşımı infeksiyonu, şok ve BOS lökosit düzeyinin yüksek olması mortaliteyi arttıran risk faktörleridir [11]. Olgumuzda kan dolaşımı infeksiyonu tespit edilmemiştir.

Nozokomiyal infeksiyonlarda izole edilen *A. baumannii* izolatları sefalosporinler, aminoglikozitler ve kinolonları da içeren çoklu ilaç direncine sahiptir [12]. Son veriler *Acinetobacter spp.*'nin %50'sinin karbapenemlere duyarlı ve %10'unun in vitro duyarlılığı %99 olarak gösterilen polimiksin B dışında kullanılan tüm antibiyotiklere dirençli olduğunu göstermiştir [13]. Çukurova Üniversitesinde 570 bakteri (390 gram-negatif, 180 gram-pozitif) üzerinde yapılan çalışmanın sonucunda meropenem gram negatif organizmalarda en etkin ajan olarak tespit edilmiştir (%89.0); bunu imipenem (%87.2) ve piperasiltazobaktam (%66.4)'ın takip ettiği görülmüştür [14]. BOS kaçağı olan hastalarda menenjit gelişiminde ana patojen pnömokoklardır [15]. İnfeksiyon hastalıkları servisinde tedavi edilen post-travmatik bakteriyel menenjitli hastaların 4'ünde gram pozitif aerobik kok (*Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus spp.*), 2'sinde gram negatif aerobik kok (*Neisseria meningitidis*), 3'ünde ise gram negatif aerobik basil (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*) saptanmıştır [16]. Olgumuzda, BOS örneğinden sadece karbapenemlere duyarlı

olan *A. baumannii* izole edilmiş olup, BOS direkt bakı, boyalı bakı ve kültür sonuçları ile tedavi değişimi yapılmıştır. BOS'a geçiş meropenem ve imipenem arasında farklılıklar göstermektedir. Sağlıklı meninklere geçişleri oldukça düşük orandadır (%1-10). Ancak inflamasyon durumunda meninklere geçiş oranı çok artar. İmipenemde bu oran %15 civarında iken, meropenemde %45-50'lere çıkar. Özellikle nörotoksik etkisinin de az olması nedeni ile bu geçiş oranları meropenemi menenjit olgularında tercih edilebilir duruma getirir. Menenjit sağıltımında meropenemin 6 gr/gün olarak kullanımı önerilmektedir [5]. Çoklu ilaç dirençli basillerin tanımlanmasındaki artışla ampirik antibiyotik rejimleri modifiye edilmiştir. Yurt dışındaki kliniklerde de bakteriyel menenjitlerin vankomisine ve/veya karbapenemle tedavisinde artış olduğunu belirten yayınlar mevcuttur [17].

Karbapenemlerin etkene yönelik kullanımlarında mutlaka duyarlılık test sonuçlarına bağlı kalmak gerekir. Ancak nozokomiyal infeksiyonlarda yerel sürveyans verilerini ampirik tedavide göz önünde bulundurmak yerinde bir yaklaşım olacaktır. Akılcı antibiyotik kullanımı direnç gelişiminin önlenmesinde önemli bir basamaktır. İnfeksiyon ya da reinfeksiyon BOS kültüründe saptandığında EVD çıkarılmalı ve antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Olgumuza *A.baumannii*'ye bağlı menenjit nedeni ile meropenem tedavisi başlanmış ve EVD'si çıkarılmış olup takiplerinde klinik ve laboratuvar yanıt alınmıştır. Uzun süreli EVD uygulamalarında infeksiyonun önlenmesi için temel alınan: cerrahi standartlar; proflaktik antibiyotik kullanımı, hastaya ait kısımların ve çevrenin sterilizasyonu, el değmeden uygulamadır. İmplantasyon sonrası dikkatli bir hemşire bakımı ve proflaktik antibiyotik kullanımı ile infeksiyon riski minimize edilebilir [18].

Sonuç olarak; Olgumuzda çoklu ilaç direnci olan *A.baumannii*'ye bağlı gelişen menenjitte yüksek doz meropenem tedavisi ve EVD'nin çıkarılması ile klinik ve laboratuvar yanıt alınmıştır. EVD uygulaması ve sonrasında antisepsi kurallarına uyarak hastaları nozokomiyal menenjitte karşı korumak mümkündür. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de çoklu ilaç dirençli mikroorganizmaların neden olduğu hastane kaynaklı infeksiyonlar ve tedavileri önemli bir sorundur. Bu infeksiyonlara karşı tedavi ve korunma stratejileri geliştirilmeli ve paylaşılmalıdır.

Tablo 1. Beyin omurilik sıvısı laboratuvar bulguları.

Olgu günü/tedavi	BOS* (hücre/mm ³)	Hücre tipi	İzole edilen mikroorganizm	Meropenem Tedavisi
1.gün	1940	PNL**	<i>A.baumannii</i>	3x2gr/gün
3.gün	2000	PNL	<i>A.baumannii</i>	3x2gr/gün
4.gün	90	PNL	-	3x2gr/gün
5.gün	450	PNL+Lenfosit	-	3x2gr/gün
6.gün	100	PNL+Lenfosit	-	3x2gr/gün
7.gün	250	PNL+Lenfosit	-	3x2gr/gün
10.gün	10	PNL+Lenfosit	-	3x2gr/gün
14.gün	0	-	-	3x2gr/gün
18.gün	0	-	-	3x2gr/gün
22.gün	0	-	-	3x2gr/gün

BOS*: Beyin omurilik sıvısı

PNL**: Polimorfonükleer lökosit

Kaynaklar

- Jellison TK, McKinnon PS, Rybak MJ. Epidemiology, resistance, and outcomes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with imipenem-cilastatin or ampicillin-sulbactam. *Pharmacotherapy* 2001;21:142-148.
- Allen DM, Hartman BJ: *Acinetobacter species*. In Mandel GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone; 2000. p.2339-2344.
- Forster D, Daschner FD. *Acinetobacter* species as nosocomial pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:73-77.
- Özgenç O: Hastane kökenli çoklu dirençli gram negatif çomaklarda tedavi seçenekleri. XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, Antalya; 2004. p. 98-103.
- Çakır N: Karbapenemler. In Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (eds). Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara; 2003. p. 275-286.
- Wood GC, Hanes SD, Croce MA, Fabian TC, Boucher BA. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of acinetobacter ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002;34:1425-1430.
- Cisneros JM, Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:687-693.
- Naradzay JFX, Browne BJ, Rolnick MA, Doherty RJ. Cerebral ventricular shunts. *J Emerg Med* 1999;17:311-322.
- Çelik İ, Erol FS, Cihangiroğlu M, Akdemir İ, Tiftikçi M. Ventriküloperitoneal şant enfeksiyonlu olguların değerlendirilmesi. *ANKEM Dergisi* 2003;17:60-64.
- Theaker C, Azadian B, Soni N. The impact of *Acinetobacter baumannii* in the intensive care unit. *Anaesthesia* 2003;58:271-274.
- Jang TN, Wang FD, Wang LS, Yu KW, Liu CY. Gram-negative bacillary meningitis in adults: a recent six year experience. *J Formos Med Assoc* 1993;92:540-546.
- Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, Chen WH, Yu CJ, Ho SW et al. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a University Hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2002;8:827-832.
- Cawley MJ, Suh C, Lee S, Ackerman BH. Nontraditional dosing of ampicillin-sulbactam for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Pharmacotherapy* 2002;22:527-532.
- Yaman A, Taşova Y, Kibar F, Inal AS, Saltoglu N, Büyükçelik O et al. Investigation of the antibiotic susceptibility patterns of pathogens causing nosocomial infections. *Saudi Med J* 2004;25:1403-1409.
- Eljamel MS, Foy PM. Acute traumatic CSF fistulae: the risk of intracranial infection. *Br J Neurosurg* 1990;4:369-371.
- Kluba-Wojewoda U, Krupa M, Moskala M, Garlicki A, Krukowiecki J, Bociaga-Jasik M et al. Post-traumatic bacterial meningitis. *Przegl Lek* 2000;57(12):699-701.
- Kamei S. Bacterial meningitis: determination of pathogens and therapeutic management. *Rinsho Shinkeigaku* 2004;44:846-848.
- Zingale A, Ippolito S, Pappalardo P, Chibbaro S, Amoroso R. Infections and re-infections in long-term external ventricular drainage. A variation upon a theme. *J Neurosurg Sci* 1999;43:125-132.