

OLGU SUNUMU

**ÇOKLU İLAÇ DİRENÇLİ *ACINETOBACTER BAUMANNII*
MENENJİTİ OLGUSUNUN YÜKSEK DOZ AMPİSİLİN-SÜLBAKTAM İLE
BAŞARILI TEDAVİSİ**

CASE REPORT

**SUCCESSFUL TREATMENT OF A PATIENT WITH MULTIDRUG
RESISTANT *ACINETOBACTER BAUMANNII* MENINGITIS WITH
HIGH DOSE AMPICILLIN-SULBACTAM**

**Selda SAYIN KUTLU¹, Suzan SAÇAR¹, Tuncer SÜZER², Nural CEVAHİR³
Demet ÖKKE¹, Selmin DİRGEN ÇAYLAK¹, Hüseyin TURGUT¹**

ÖZET: *Acinetobacter baumannii*, menenjit gibi ciddi nozokomiyal enfeksiyonlara neden olan önemli bir patojendir. Çoklu ilaç direnci nedeniyle bu patojenin önemi tüm dünyada giderek artmaktadır. Bu raporda, çok ilaca dirençli bir *A.baumannii* suşuyla gelişen ve yüksek doz ampicilin-sülbaktam (SAM) ile tedavi edilen bir menenjit olgusu sunulmuştur. Hipofiz makroadenomu nedeniyle opere edilen 67 yaşındaki bir erkek olguda, cerrahi sonrası yedinci günde rinore ve bilinç bulanıklığı gelişmiştir. BOS bulgularının merkezi sinir sistemi enfeksiyonunu işaret etmesi üzerine nozokomiyal menenjit tanısıyla hastaya ampirik olarak intravenöz seftazidim ve vankomisin tedavileri başlanmıştır. Kan ve BOS kültüründe üreme olmayan ve genel durumu düzelen olguda, tedavinin 21. gününde ateş yüksekliği (39°C) ve bilinç bozukluğu ortaya çıkmıştır. Tekrar alınan BOS örneğinin basıncı artmış, görünümü bulanık, lökosit 510/mm³ (%90 PNL), glukoz 58 mg/dL (eş zamanlı kan glukozu 144 mg/dL) ve protein 49 mg/dL olarak saptanmıştır. BOS'nın direk incelemesinde gram-negatif kokobasiller görülmüş ve BOS kültüründe üreyen bakteri *A.baumannii* olarak tanımlanmıştır. İzolatın piperasilin-tazobaktam, üçüncü kuşak sefalosporinler, aztreonam, siprofloksasin, karbapenemler ve aminoglikozitlere dirençli, SAM ve kolistine duyarlı olduğu saptanmıştır. Olguya 12 gr ampicilin ve 6 gr sülbaktam tedavisi başlanmış, tedavinin 72. saatinde hastanın ateşi normale dönmüş ve bilinç durumu düzelmiştir. Tedavinin 14. gününde kontrol için alınan BOS örneğinde hücre görülmemiş ve BOS kültüründe üreme olmamıştır. Tedavisi 21 güne tamamlanan olgu sekelsiz iyileşmiştir. Sonuç olarak, kolistin gibi alternatif ilaçların piyasada bulunmadığı ülkemizde SAM'ın, çok ilaca dirençli *A.baumannii* menenjitlerinin tedavisinde etkin ve güvenilir olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: *Acinetobacter baumannii*, nozokomiyal menenjit, ampicilin-sülbaktam.

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli. (sayinkutlu@yahoo.com)

² Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli.

³ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli.

ABSTRACT: *Acinetobacter baumannii* is an important pathogen which causes severe nosocomial infections such as meningitis. Multidrug resistance is a growing problem throughout the world. In this report a case of multidrug resistant *A.baumannii* meningitis, treated with high dose of ampicillin-sulbactam (SAM) was presented. Rhinorrhea and confusion developed on the postoperative seventh day in a 67 years old male patient operated for macroadenoma of the hyphophysis gland. Since the cerebrospinal fluid (CSF) findings indicated a central nervous system infection, nosocomial meningitis was diagnosed and intravenous ceftazidime and vancomycin have started. Blood and CSF cultures of the patient revealed no growth and his general condition has improved. However, fever and confusion emerged again on the 21st day of therapy and the repeat CSF sample revealed increased pressure, purulent appearance, 510/mm³ leukocytes (90% PMNL), 58 mg/dl glucose (simultaneous blood glucose was 144 mg/dl) and 49 mg/dl protein. Direct microscopic examination of CSF revealed gram-negative coccobacilli and *A.baumannii* was identified in the culture. The isolate was resistant to piperacillin-tazobactam, third generation cephalosporins, aztreonam, ciprofloxacin, carbapenems and aminoglycosides, susceptible to sulbactam ampicillin and colistin. Ampicillin (12 gr) and sulbactam (6 gr) treatment was initiated and at the 72nd hour of the therapy the temperature and consciousness level of the patient returned to normal. Control CSF sample obtained on the 14th day of treatment revealed no leukocytes and no bacterial growth. The treatment was continued for 21 days and the patient recovered without any sequela. Since colistin which is one of the alternative antimicrobial treatment choices for resistant *Acinetobacter* infections, is not found in Turkey, sulbactam-ampicillin might be an effective and safe choice for the treatment of multi-resistant *A.baumannii* meningitis if the isolate was proven to be susceptible by antibiotic susceptibility tests.

Key words: Acinetobacter baumannii, nosocomial meningitis, ampicillin-sulbactam.

GİRİŞ

Acinetobacter enfeksiyonları mikroorganizmanın çevre koşullarına dayanıklı olması ve antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi nedeniyle günümüzde önemli bir sorun haline gelmiştir¹. *A.baumannii*, nozokomiyal bakteriyemi, pnömoni, menenjit, üriner sistem ve cerrahi alan enfeksiyonlarına neden olmaktadır. *Acinetobacter* menenjitisi çoğunlukla beyin cerrahisi girişimleri sonrası gelişmekte ve yüksek mortaliteyle (%20-27) seyretmektedir^{2,3}.

Acinetobacter suşlarında üçüncü kuşak sefalosporinler, aztreonam, piperasilin ve karbapenemler dahil pek çok ilaca karşı direnç geliştiği saptanmıştır^{4,5}. Dirençli suşların etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek çok az sayıda antibiyotik bulunmaktadır. Polimiksin E (kolistin) ve sülbaktam-ampisilin (SAM) bu enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri arasındadır. Kolistin ve SAM tek olarak ya da rifampisin, minosiklin ve polimiksin B ile kombine edilerek kullanılabilmektedir^{6,7}. Son zamanlarda bu etkene karşı karbapenem ve sulbaktamın sinerjistik etki gösterdiği bildirilmiştir^{8,9}. Bunu destekleyen başka bir çalışmada, çok ilaca dirençli *A.baumannii* bakteriyemilerinin tedavisinde, karbapenem ve SAM kombinasyonunun, karbapenemin tek başına ya da amikasinle birlikte kullanımına göre daha başarılı olduğu gösterilmiştir¹⁰. Yeni kullanıma giren tigesiklin de, imipeneme dirençli *A.baumannii*'e karşı bir seçenek

oluşturmakla birlikte, tedavi sırasında direnç gelişim riski bulunmaktadır¹¹⁻¹³. Bu raporda, çok ilaca dirençli bir *A.baumannii* suşuyla gelişen ve yüksek doz SAM ile tedavi edilen menenjit olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Baş ağrısı, el ve ayaklarda uyuşma yakınmaları olan 67 yaşındaki erkek olgu, hipofiz makroadenomu saptanarak, Kulak Burun Boğaz ve Beyin Cerrahisi klinikleri tarafından opere edildi. Cerrahi sonrası 7. günde rinore ve bilinç bulanıklığı gelişen olguda santral sinir sistemi enfeksiyonu düşünüldü. Lomber ponksiyon (LP)'da beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı artmış, bulanık görünümü, lökosit 800/mm³ (%90 PNL), glukoz 40 mg/dL (eş zamanlı kan glukozu 120 mg/dL) ve protein 62.6 mg/dL olarak saptandı. Nozokomiyal menenjit tanısıyla seftazidim 3x2 gr ve vankomisin 2x1 gr intravenöz tedavileri başlandı. Kan ve BOS kültüründe üreme olmayan, genel durumu düzelen olguda, tedavinin 21. gününde ateş yüksekliği (39°C), bilinç durumunda bozulma meydana geldi ve Glaskow koma skalasında belirgin gerileme saptandı. Lökositoz ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği de (22.6 mg/dL) olan hastanın çekilen kranial bilgisayarlı tomografisinde, hidrosefali tespit edildi. Eş zamanlı eksternal ventriküler drenaj ve LP yapılan olguda BOS basıncı artmış, görünümü bulanık, lökosit 510/mm³ (%90 PNL), glukoz 58 mg/dL (eş zamanlı kan glukozu 144 mg/dL), protein 49 mg/dL olarak saptandı. BOS'nın Gram incelemesinde gram-negatif kokobasiller görüldü. BOS kültüründe *A.baumannii* üredi ve CLSI kriterlerine göre çalışılan antibiyotik duyarlılık testinde piperasilin-tazobaktam, üçüncü kuşak sefalosporinler, aztreonam, siprofloksasin, karbapenemler ve aminoglikozitlere dirençli, SAM ve kolistine duyarlı olarak saptandı¹⁴. Olguya 12 gr ampicilin- 6 gr sülbaktam tedavisi başlandı. Tedavinin 72. saatinde hastanın ateşi normale döndü ve bilinç durumu düzeldi. Lökosit sayısı normal değerlere geriledi ve CRP değeri 0.8 mg/dL olarak bulundu. Tedavinin 14. gününde yapılan kontrol LP'de, BOS'nda hücre görülmedi ve BOS kültüründe üreme olmadı. Tedavisi 21 güne tamamlanan olgu sekelsiz iyileşti.

TARTIŞMA

Gram-negatif basillerle oluşan menenjit insidansı gün geçtikçe artmaktadır. Özellikle kraniyotomi, ventrikülostomi, ventriküloperitoneal şant, epidural anestezi ve LP gibi invaziv işlemler, menenjit gelişiminde risk oluşturmaktadır. Olgumuzda da beyin cerrahisi sonrası, *A.baumannii* menenjiti gelişmiştir. Beyin cerrahisi işlemlerinden sonra ortaya çıkan menenjitte, ateş ve ilerleyici bilinç bulanıklığı saptanan en önemli semptomlardır. Cerrahi sonrası dönemde benzer bulgular mevcutsa, menenjitten kuvvetle şüphelenilmeli ve BOS incelemesi yapılmalıdır¹⁵.

Son yıllarda beyin cerrahisi işlemlerinin artması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, beyin cerrahisi sonrası görülen menenjitlerin görülme sıklığında artışa neden olmuştur¹⁵. Akut bakteriyel menenjit gelişen olguların değerlendirildiği geniş bir seride *Acinetobacter* türlerinin tüm gram-negatif basiller arasındaki oranı yaklaşık %10, tüm nozokomiyal menenjitler arasındaki

oranı ise %4 olarak saptanmıştır¹⁶. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, beyin cerrahisi sonrası görülen gram-negatif basil menenjitlerinin %83'ünün nedeni olarak *Acinetobacter* türleri gösterilmiştir¹⁷. Benzer olarak hastanemizde de, BOS şant enfeksiyonlarında *Staphylococcus aureus*'tan sonra görülen en sık etkenin *Acinetobacter* türleri olduğu saptanmıştır¹⁸.

Acinetobacter baumannii'nin neden olduğu hastane kökenli bakteriyemi, pnömoni ve menenjit gibi yaşamı tehdit eden *Acinetobacter* enfeksiyonlarında, antibiyotik direnç özellikleri nedeniyle, ciddi zorluklar yaşanmaktadır^{2,3}. Özellikle çok ilaca dirençli *A.baumannii* menenjitinin tedavisi, zor olmasının yanında tedavi seçenekleri de sınırlıdır¹⁹. Troitter ve arkadaşları²⁰, *A.baumannii* suşlarında imipeneme karşı %87 direnç saptarken, kolistine karşı direnç bulmamışlar ve kolistin ile tedavi ettikleri olgularda tedavi başarısını %70, enfeksiyon ile ilişkili mortalite oranını %30 olarak rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada da, imipenem direncinin mortaliteyi etkileyen önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir²¹. Bu enfeksiyonların tedavisinde kolistin ve sülbaktamın in vitro ve in vivo etkinliği kanıtlanmış ve bu antimikrobiyallerin yüksek dozları denenmiştir. Ancak kolistin kullanımı da yüksek dozlarda oluşan böbrek toksisitesi nedeniyle kısıtlı kalırken, sülbaktamın yüksek dozlarda bile iyi tolere edildiği gözlenmiştir³.

Sülbaktamın antimikrobiyal aktivitesi oldukça sınırlı olmakla birlikte *Acinetobacter* türlerine karşı etkili olduğu ve duyarlılık oranlarının %66-100 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur²²⁻²⁴. Jimenez-Megias ve arkadaşları²⁵ da, nozokomiyal *A.baumannii* menenjitli sekiz hastanın altısında SAM tedavisi ile şifa sağlamışlardır. *A.baumannii* menenjitinin tedavisinde SAM'in farklı dozları kullanılmıştır. Kendirli ve arkadaşları²⁶, bir ventriküloperitoneal şantlı çocuk hastada gelişen *A.baumannii* menenjitini tedavisinde, 200 mg/kg/gün SAM ile cevap alınamaması üzerine, ilaç dozunu 300 mg/kg/güne yükselterek, tedavinin yaklaşık onuncu gününde tam şifa sağlamışlardır. Cawley ve arkadaşları²⁷ da, cerrahi sonrası *A.baumannii* menenjitli olguyu, 16 gr. ampicilin, 8 gr. sülbaktam olmak üzere yüksek doz uygulayarak tedavi etmişlerdir. Bizim olgumuz ise 12 gr. ampicilin, 6 gr. sülbaktam kullanılarak tedavi edilmiş, sülbaktam dozuna bağlı olarak herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Sonuç olarak, kolistin gibi alternatif ilaçların piyasada bulunmadığı ülkemizde, SAM, çok ilaca dirençli *A.baumannii* menenjitlerinin tedavisinde kullanılabilecek etkin ve güvenilir bir ajan olarak gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection: mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 97-103.
2. Siegman-Igra Y, Bar-Yosef S, Gorea A, Avram J. Nosocomial *Acinetobacter* meningitis secondary to invasive procedures: report of 25 cases and review. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 843-9.
3. 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.
4. Nicoletti G, Schito G, Fadda G, Boros S, Nicolosi D. Bacterial isolates from severe infections and their antibiotic susceptibility patterns in Italy: a nationwide study in the hospital setting. *J Chemother* 2006; 18: 589-602.

5. Joshi SG, Litake GM, Satpute MG, Telang NV, Ghole VS, Niphadkar KB. Clinical and demographic features of infection caused by *Acinetobacter* species. Indian J Med Sci 2006; 60: 351-60.
6. Jimenez-Mejias ME, Becerril B, Marquez-Rivas FJ, Pichardo C, Cuberos L, Pachon J. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with intravenous colistin sulfomethate sodium. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 12: 970-1.
7. Smolyakov R, Borer A, Riesenber K, et al. Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. J Hosp Infect 2003; 54: 32-8.
8. Ko WC, Lee HC, Chiang SR, et al. In vitro and in vivo activity of meropenem and sulbactam against a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 393-5.
9. Wang FD, Lin ML, Lee WS, Liu CY. In vitro activities of beta-lactam antibiotics alone and in combination with sulbactam against gram-negative bacteria. Int J Antimicrob Agents 2004; 23: 590-5.
10. Kuo LC, Lai CC, Liao CH, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome. Clin Microbiol Infect 2007; 13: 196-8.
11. Panchon-Ibanez MA, Jimenez-Mejias ME, Pichardo C, et al. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem/cilastatin. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4479-81.
12. Song JY1, Kee SY1, Hwang IS, et al. In vitro activities of carbapenem/sulbactam combination, colistin, colistin/rifampicin combination and tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrobial Chemother 2007; 60: 317-22.
13. Reid GE, Grim SA, Aldeza CA, et al. Rapid development of *Acinetobacter baumannii* resistance to tigecycline. Pharmacotherapy 2007; 27: 1198-201.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 15th Informational Supplement M7-A6. 2005. CLSI, Wayne, PA.
15. Wang KW, Chang WN, Huang CR, et al. Post-neurosurgical nosocomial bacterial meningitis in adults: microbiology, clinical features, and outcomes. J Clin Neurosci 2005; 12: 647-50.
16. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Engl J Med 1993; 328: 21-8.
17. Metan G, Alp E, Aygen B, Sumerkan B. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: an emerging threat for patients with post-neurosurgical meningitis. Int J Antimicrob Agents 2007; 29: 112-3.
18. Sacar S, Turgut H, Toprak S et al. Retrospective study of central nervous system shunt infections diagnosed in a university hospital during a 4-year period. BMC Infect Dis 2006; 6: 43.
19. Fulnecky EJ, Wright D, Scheld WM, Kanawati L, Shoham S. Amikacin and colistin for treatment of *Acinetobacter baumannii* meningitis. J Infect 2005; 51: 249-51.
20. Trottier M, Segura PG, Namias N, King D, Pizano LR, Schulman CI. Outcomes of *Acinetobacter baumannii* infection in critically ill burned patients. J Burn Care Res 2007; 28: 248-54.
21. Kwon KT, Oh WS, Song JH, Chang HH, Jung SI, Kim SW. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 525-30.
22. Levin AS. Multiresistant *Acinetobacter* infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 144-53.
23. Shi ZY, Liu PY, Lau Y, Lin Y, Hu BS, Shir J-M. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. Diagn Microbiol Infect Dis 1996; 24: 81-5.
24. Tascini C, Menichetti F, Bozza S, Del Favero A, Bistoni F. Evaluation of the activities of two-drug combinations of rifampicin, polymyxin B and ampicillin/sulbactam against *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 270-1.

25. Levin AS, Levy CE, Manrique AE, Medeiros EA, Costa SF. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. Int J Antimicrob Agents 2003; 21: 58-62.
26. Kendirli T, Aydin HI, Hacıhamdioglu D, et al. Meningitis with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. J Hosp Infect 2004; 56: 328.
27. Cawley MJ, Suh C, Lee S, Ackerman BH. Nontraditional dosing of ampicillin-sulbactam for multidrug resistant *Acinetobacter* meningitis. Pharmacotherapy 2002; 22: 527-32.