

# Intratekal Kolistinle Başarıyla Tedavi Edilen Çoğul Dirençli *Acinetobacter baumannii*'ye Bağlı Nozokomiyal Menenjit

*Nosocomial Meningitis Due to Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii Successfully Treated With Intrathecal Colistin*

Duygu Çerçioğlu<sup>1</sup>, Salih Cesur<sup>1</sup>, Çiğdem Ataman-Hatipoğlu<sup>1</sup>, Mehtap Yıldırım<sup>1</sup>, Haydar Çelik<sup>2</sup>, Sami Kınıklı<sup>1</sup>, Mehmet Akif Bayar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

## Özet

*Acinetobacter baumannii* çeşitli mekanizmalarla çoğul antibiyotik direnci gösterebilen, önemli bir sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyon etkenidir. Pnömoni, menenjit ve sepsis gibi mortalite oranı yüksek, ciddi seyirli enfeksiyonlara neden olabilir. Beyin cerrahisi girişimlerinden sonra görülen nozokomiyal menenjitlerin büyük bir kısmından çoğul ilaç dirençli *A. baumannii* suşları sorumludur. Bu yazıda, nöroşirürji girişimi sonrası çoğul ilaç direnci olan *A. baumannii*'ye bağlı olarak nozokomiyal menenjit gelişen, intravenöz kolistin ve meropenem tedavisine ek olarak intratekal kolistin uygulandıktan sonra beyin-omurilik sıvısı bulguları düzelen 28 yaşında bir erkek hasta sunularak literatür gözden geçirilmiştir. *Klimik Dergisi 2017; 30(3): 155-7.*

**Anahtar Sözcükler:** Çoğul ilaç direnci, *Acinetobacter baumannii*, postnöroşirürjikal menenjit, kolistin.

## Abstract

*Acinetobacter baumannii*, a healthcare-associated infectious agent with various antibiotic resistance mechanisms, may cause pneumonia, meningitis and sepsis with severe course and high mortality rate. Multidrug-resistant *A. baumannii* isolates are frequently responsible for post-neurosurgical nosocomial meningitis. In this article, 28-year-old male who had nosocomial meningitis following neurosurgical intervention was presented and the literature was reviewed. Cerebrospinal fluid examination of the patient improved after the addition of the intrathecal colistin to intravenous colistin and meropenem. *Klimik Dergisi 2017; 30(3): 155-7.*

**Key Words:** Multidrug-resistance, *Acinetobacter baumannii*, post-neurosurgical meningitis, colistin.

## Giriş

*Acinetobacter baumannii* özellikle yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'lerinde sık karşılaşılan, çoğul antibiyotik direnci gösterebilmesi nedeniyle tedavisi güç, mortalitesi yüksek nozokomiyal enfeksiyonlara neden olan Gram-negatif nonfermentatif kokobasildir (1,2).

Beyin cerrahisi ameliyatları sonrasında gelişen bakteriyel menenjitlerden en sık sorumlu olan patojen *A. baumannii*'dir. *A. baumannii* menenjitleri sıklıkla ekstrasventriküler drenaj kateteri, beyin-omurilik sıvısı (BOS) sızıntısı veya kafa travması gibi olaylarla ilişkili olarak gelişebilir (1). Travma ve operasyon sonrası drenaj kateterleriyle takip edilen hastalarda gelişen

nozokomiyal *A. baumannii* menenjitlerinin mortalite oranları yüksektir (1,3).

Çoğul ilaç direnci olan *A. baumannii* suşlarının neden olduğu menenjitlerin tedavisinde IV olarak kullanılan kolistinin BOS'a geçişi düşük olduğundan tedavi başarısızlıkları bildirilmiştir (2,4). Bu nedenle, IV tedaviye ek olarak intratekal veya intraventriküler kolistin kullanımının klinik başarıyı artırdığına, mortalite oranlarını azalttığına ve mikrobiyolojik şifa oranlarının tek başına IV tedaviye oranla daha yüksek olduğuna ilişkin çalışmalar mevcuttur (1,4,5). Bu bildiriye *A. baumannii*'ye bağlı olarak nozokomiyal menenjit gelişen, IV kolistin ve meropenem tedavisine ek olarak intratekal kolistin

**Cite this article as:** Çerçioğlu D, Cesur S, Ataman-Hatipoğlu Ç, et al. [Nosocomial meningitis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* successfully treated with intrathecal colistin]. *Klimik Derg.* 2017; 30(3): 155-7. Turkish.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
E-posta/E-mail: scesur89@yahoo.com

(Geliş / Received: 30 Temmuz / July 2017; Kabul / Accepted: 14 Kasım / November 2017)

DOI: 10.5152/kd.2017.38



uygulanan ve tedavi sonrası klinik şifa sağlanan bir olgu sunulmuştur.

### Olgu

Yirmi sekiz yaşında erkek hasta düşme sonrası gelişen akut subdural hematoma nedeniyle Beyin Cerrahisi YBÜ'ye yatırıldı. Aynı gün kraniyotomiyle subdural hematomu boşaltıldı. YBÜ'de mekanik ventilasyon altında izlenen hastanın, üriner sondası ve santral venöz kateteri de mevcuttu. YBÜ'de izlenirken hastada *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı ventilatörle ilişkili pnömoni gelişti ve antibiyogram sonucuna göre 14 gün süreyle meropenem ve amikasin uygulandı. Tedavi tamamlandıktan bir hafta sonra, hastada bu kez karbapenem dirençli *P. aeruginosa*'ya bağlı üriner sistem infeksiyonu gelişti; antibiyogram sonucuna göre on gün süreyle kolistin ve amikasin uygulandı. Hastada hidrosefali gelişmesi üzerine lomber drenaj kateteri takıldı. Antibiyotiksiz izlenmekteyken ateşi 38°C'ye yükselen ve şuuru kapanan hastada ense sertliği saptandı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Lökosit sayısı 14 400/µl, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 16 mm/saat ve C-reaktif protein (CRP) 0.03 mg/l idi. Lomber drenajdan alınan BOS örneğinde 30 lökosit/µl mevcuttu; BOS biyokimyası normaldi. BOS örneğinin Gram boyamasında Gram-pozitif koklar görülmesi nedeniyle, olası Gram-pozitif bir etkene bağlı nozokomiyal menenjit ön tanısıyla vankomisin İV başlandı. Lomber drenaj kateteri değiştirildi. 48 saat sonra ateşi 39°C'ye yükselen hastada Glasgow koma skorunda kötüleşme tespit edildi. Lökosit, ESR ve CRP değerlerinde artış mevcuttu (sırasıyla 26 900/µl, 57 mm/saat ve 16 mg/l). Tekrarlanan lomber ponksiyonla elde edilen BOS'un incelemesinde, lökosit 12 650/µl, glukoz 1 mg/dl, protein 1665 mg/l idi. BOS kültüründe sadece kolistine duyarlı, çoklu ilaç direnci olan *A. baumannii* üredi. Vankomisin kesilerek, 300 mg yükleme dozu sonrasında kolistin 2x150 mg İV ve meropenem 3x2 gr İV başlandı. Tedavinin 72. saatinden sonra BOS'ta 3900/mm<sup>3</sup> lökosit mevcuttu. BOS kültüründe *A. baumannii* üremesinin ve ateşinin devam etmesi üzerine mevcut tedavisine intratekal kolistin 1x10 mg eklendi. Kontrol BOS kültürlerinde üre-

me olmadı; BOS'ta lökosit sayısı geriledi; BOS biyokimyasal değerleri düzeldi. Hastanın ateşi düştü, şuuru açıldı ve klinik olarak iyileşme görüldü. Kan lökosit sayısı, ESR ve CRP değerleri normale döndü. İntratekal kolistin tedavisi 14 güne tamamlandı; lomber drenaj kateteri çekildi. İntravenöz kolistin ve meropenem tedavileri 21 güne tamamlandı. Tedaviye bağlı yan etki görülmedi.

### İrdeleme

Nozokomiyal bakteriyel menenjitler cerrahi girişimleri, kafa travmasını ve eksternal veya internal ventriküler kateter yerleştirilmesini takiben gelişebilir (5). Sunduğumuz olguda nozokomiyal *A. baumannii* menenjit gelişimi için kafa travması öyküsü olması, cerrahi girişim yapılması ve lomber drenaj kateteri takılması başlıca risk faktörleriydi.

Çoğul ilaç direnci olan *A. baumannii*'ye bağlı olarak gelişen nozokomiyal menenjitlerin tedavisi güçtür. *A. baumannii*'nin neden olduğu menenjitlerde mortalite oranı %30-50 arasında değişirken, çoğul ilaç direnci olan *A. baumannii* menenjitlerinde bu oran %50-70 arasında bildirilmektedir (1-4). Sunduğumuz olgu uygun tedavi sonucu mortal seyretmemiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda BOS'taki kolistin konsantrasyonunu ve tedaviye yanıtı artırmak için, İV tedaviye ek olarak intratekal veya intraventriküler kolistin kullanımı önerilmektedir (4-7). Çoğul ilaç direnci olan *A. baumannii* menenjit tedavisinde intratekal kolistin dozu 3.2-10 mg/gün (40 000-125 000 İÜ), intraventriküler kolistin dozu ise 10-20 mg/gün (125 000-250 000 İÜ) olarak önerilmekte olup tedavi süresi 10-14 gündür (7-9).

Sunduğumuz olguya çoğul ilaç direnci olan *A. baumannii* menenjit tanısıyla 300 mg yükleme dozu sonrasında kolistin 2x150 mg İV ve meropenem 3x2 gr İV başlandı. Tedavinin 72. saatinden sonra BOS'ta lökosit sayısında anlamlı azalma olmaması, BOS kültüründe tekrar *A. baumannii* üremesi ve ateşinin devam etmesi üzerine mevcut tedavisine ek olarak intratekal kolistin 1x10 mg dozda başlandı. İntratekal kolistin tedavisi sonrası BOS bulguları geriledi, mikrobiyolojik eradi-

**Tablo 1. İntratekal/İntraventriküler Kolistinle Tedavi Edilen Olguların Özellikleri**

Yazarlar	Olgu Sayısı	İntratekal/ İntraventriküler Kolistin Dozu	Tedavi Süresi	Yan Etki	Mikrobiyolojik Eradikasyon/ Süresi	Tedavi Sonucu
Rodríguez <i>et al.</i> (3)	51 olgunun 8'inde	10 mg	21 gün	Bildirilmemiş	Evet	Başarılı
Karaiskos <i>et al.</i> (9)	81 (71 erişkin, 10 çocuk)	Erişkin grupta 125 000 İÜ (10 mg)-500 000 İÜ (40 mg)	Ortalama 18.5 gün	9 (%11) olguda kimyasal ventrikülit/ menenjit	4. gün	Tedavi başarısı %89
Ho <i>et al.</i> (10)	61 yaşında kadın	10 mg	28 gün	Bildirilmemiş	Evet	Başarılı
Cascio <i>et al.</i> (11)	36 yaşında erkek	10 mg	10 gün	Bildirilmemiş	4. gün	Başarılı
Al Shirawi <i>et al.</i> (12)	28 yaşında erkek	3.2 mg	28 gün	Bildirilmemiş	Evet	Başarılı
Memikoğlu <i>et al.</i> (13)	38 yaşında erkek	50 000 İÜ	21 gün	Bildirilmemiş	2. gün	Başarılı
Dorum <i>et al.</i> (14)	2 yaşında erkek	İlk 10 gün 5 mg, sonraki günler 48 saatte bir 2.5 mg/kg	21 gün	Kimyasal ventrikülit	3. gün	Başarılı

kasyon sağlandı. Intratekal kolistin tedavisi 14 gün süreyle uygulandı.

Intratekal veya intraventriküler kolistin uygulaması sonucunda yan etki olarak reversibl kimyasal menenjit veya ventrikülit gelişebilmektedir (9). Sunduğumuz olguda intratekal kolistin tedavisine bağlı böyle bir yan etki görülmedi; BOS bulguları ve klinik bulgular tedavi sonrasında tamamen düzeldi. Literatürde olgumuzdakine benzer şekilde İV tedaviye ek olarak intratekal veya intraventriküler kolistinle başarılı bir şekilde tedavi edilen olgular bildirilmiştir (4,10-14). Bu olguların özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur,

Karaiskos ve arkadaşları (9) çoğul ilaç direnci olan veya yaygın ilaca dirençli *A. baumannii* menenjitinde intratekal veya intraventriküler kolistin tedavisinin oldukça başarılı ve güvenli olduğunu bildirmişlerdir. Ho ve arkadaşları (10) meningiyom ameliyatından 27 gün sonra çoğul ilaç direnci olan *A. baumannii*'ye bağlı nozokomiyal menenjit gelişen bir olgu bildirmişlerdir. Olguda yüksek doz meropenem ve sulbaktam kombinasyonu mikrobiyolojik eradikasyon sağlanamazken, 28 gün süreyle İV ve intratekal kolistin tedavisine yanıt alınmıştır.

Rodríguez ve arkadaşları (3) nozokomiyal menenjit gelişen 51 olguda farklı antibiyotik gruplarının etkinliğini değerlendirmişlerdir. Olguların 21'i tek başına İV karbapenem, 4 olgu ampisilin-sulbaktam, 8 olgu İV ve intratekal kolistin, 4 olgu İV karbapenem ve intratekal kolistin, 5 olgu sadece intratekal aminoglikozid, 2 olgu diğer antibiyotiklerle tedavi edilmiştir. Kolistinle tedavi edilen grupta ölen hasta görülmezken, tedavi grupları arasında mortalite yönünden farklılık saptanmamıştır.

Ülkemizden Memikoğlu ve arkadaşları (13) beyin tümörü nedeniyle opere edilen, eksternal şant takılan ve çoğul ilaç direnci olan *A. baumannii*'ye bağlı olarak nozokomiyal menenjit gelişen 38 yaşında bir erkek hasta sunmuşlardır. Olgunun İV ve intratekal kolistin ve oral rifampisinle tamamen iyileştiği bildirilmiştir. Doruk ve arkadaşları (14), Dandy-Walker malformasyonuna bağlı hidrosefali gelişen 2 yaşında erkek hastada *A. baumannii*'nin etken olduğu ventriküloperitoneal şantla ilişkili ventrikülit bildirmişlerdir. Intraventriküler kolistin, meropenem ve rifampisin tedavisi verilen olgunun 3. gün yapılan BOS kültüründe üreme olmamıştır. Tedavinin 10. gününde BOS kültürlerinde üreme olmamasına rağmen, BOS'ta pleositoz (40 000 hücre/µl) olması, glukoz düzeyinin düşmesi ve ateş yüksekliğinin devam etmesi nedeniyle olguda kolistine bağlı kimyasal ventrikülit düşünülmüştür. Kolistin dozu yarıya düşülerek ve 48 saatte bir uygulanarak tedavi 21 güne tamamlanmış ve kimyasal ventrikülit tablosu tamamen düzelmiştir. Sunduğumuz olguda İV ve intratekal kolistin tedavisine bağlı herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, *A. baumannii*'ye bağlı nozokomiyal menenjit tanısı konulmuş olan olgumuz, İV kolistin ve meropenem tedavisine intratekal kolistin eklenmesiyle başarıyla tedavi edilmiştir. Bizim olgumuz gibi çoğul ilaç direnci olan *A. baumannii* menenjit olgularında İV tedaviye intratekal kolistin eklenmesinin klinik başarıyı artırabileceği görüşündeyiz.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

1. Ni S, Li S, Yang N, et al. Post-neurosurgical meningitis caused by acinetobacter baumannii: case series and review of the literature. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(11): 21833-8.
2. Schiaroli E, Pasticci MB, Cassetta MI, et al. Management of meningitis caused by multi drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: clinical, microbiological and pharmacokinetic results in a patient treated with colistin methanesulfonate. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015; 7(1): e2015055. [CrossRef]
3. Rodríguez Guardado A, 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(4): 908-13. [CrossRef]
4. De Bonis P, Lofrese G, Scoppettuolo G, et al. Intraventricular versus intravenous colistin for the treatment of extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Eur J Neurol*. 2016; 23(1): 68-75. [CrossRef]
5. Cesur S, Altın N, Yapar Toros G, et al. Beyin cerrahisi sonrası çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii*'ye bağlı nozokomiyal menenjit gelişen olguda intratekal netilmisin tedavisi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2011; 41(4):168-171.
6. Fotakopoulos G, Makris D, Chatzi M, Tsimitrea E, Zakyntinos E, Fountas K. Outcomes in meningitis/ventriculitis treated with intravenous or intraventricular plus intravenous colistin. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016; 158(3): 603-10; discussion 610. [CrossRef]
7. Bargiacchi O, De Rosa FG. Intrathecal or intraventricular colistin: a review. *Infez Med*. 2016; 24(1): 3-11.
8. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(9): 1267-84. [CrossRef]
9. Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, Giamarellou H. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review. *Int J Antimicrob Agents*. 2013; 41(6): 499-508. [CrossRef]
10. Ho YH, Wang LS, Chao HJ, Chang KC, Su CF. Successful treatment of meningitis caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with intravenous and intrathecal colistin. See comment in PubMed Commons below *J Microbiol Immunol Infect*. 2007; 40(6): 537-40.
11. Cascio A, Conti A, Sinaridi 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(7): e572-9. [CrossRef]
12. Al Shirawi N, Memish ZA, Cherfan A, Al Shimemeri A. Post-neurosurgical meningitis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with intrathecal colistin: case report and review of the literature. *J Chemother*. 2006; 18(5): 554-8. [CrossRef]
13. Memikoğlu O, Alkaya FA, Azap A, Köken Z, Serdaroğlu H, Çakır T. Kolistin ve rifampisinle başarılı şekilde tedavi edilen *Acinetobacter baumannii* menenjit. *Türk Anestezi ve Reanimasyon Dergisi*. 2008; 36(3): 194-6.
14. Dorum BA, Bal T, Özer U, Aygün FD, Şifeler İ. Intraventriküler kolistin tedavisine bağlı gelişen kimyasal ventrikülit olgusu. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2014; 5(Suppl. 4): 524-6.