



Hastane Kökenli ve Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* ile Gelişen Menenjitlere Yaklaşım

Approach to Hospital-Acquired and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Meningitis

Selin BARDAK ÖZCEM¹, Oğuz Reşat SİPAHİ²

¹ Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Dr. Burhan Nalbantoglu State Hospital, Lefkosa, Turkish Republic of Northern Cyprus

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ege, Izmir, Turkey

ÖZET

Hastane kökenli santral sinir sistemi enfeksiyonları hastane enfeksiyonları arasında yüksek mortalite nedeniyle önemli bir yere sahiptir. Hastane kökenli menenjit etkenleri altta yatan hastalığa ve bağışıklık sisteminin durumuna göre farklılık göstermektedir. Gram-negatif çomaklar, *Staphylococcus aureus* ve koagülaz-negatif stafilokoklar en sık saptanan etkenlerdir. Giderek artan direnç sorunu nedeniyle tedavide zorluklarla karşılaşmaktadır. Özellikle çoklu ilaç direncine sahip kökenlerin tedavisinde seçenekler sınırlıdır. Bu derlemede, hastane kökenli ve metisiline dirençli *S. aureus* menenjitlerine tedavi yaklaşımları irdelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Hastane kökenli menenjit, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, hastane kökenli menenjit tedavisi

Geliş Tarihi: 26.08.2012 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 10.12.2012 • **Yayınlanma Tarihi:** 14.01.2013

ABSTRACT

Among the hospital infections, hospital-acquired central nervous system infections are quite important due to the high mortality. The pathogens that cause hospital-acquired meningitis differ according to the immune system and underlying diseases. The most frequent pathogens are gram-negative bacilli, *Staphylococcus aureus*, and coagulase-negative staphylococci. There are difficulties in the treatment due to the problem of increasing resistance. Treatment options of the multiple-drug-resistant pathogens are limited. In this paper, the treatment options of the hospital-acquired and methicillin-resistant *S. aureus* meningitis are reviewed.

Key words: Hospital-acquired meningitis, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, treatment of hospital-acquired meningitis

Received: 26.08.2012 • **Accepted:** 10.12.2012 • **Published:** 14.01.2013

GİRİŞ

Hastane kökenli santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları, hastanede kazanılmış enfeksiyonlar içinde nispeten az (10.000'de 0.56 oranında) görülmektedir. Bununla birlikte sebep oldukları morbidite ve mortalite nedeniyle en ciddi enfeksiyonlar arasında yer alırlar^[1]. Akut bakteriyel menenjitlerin yaklaşık %40'ından sorumlu olan hastane kökenli menenjitlerin sıklığı, hastanelerde yapılan girişimlerin sayısının ve çeşitliliğinin artması ve yeni teknolojilerin kullanılmasıyla yıllar içinde artış göstermektedir^[2]. Bu derlemede, hastane kökenli ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) menenjitleri ve tedavi yaklaşımları irdelenmiştir.

ETKENLER

Başlıca hastane kökenli menenjit etkenleri *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. ya da *Enterobacter* spp. gibi gram-negatif basiller ile stafilokoklar ve enterokoklar gibi gram-pozitif koklardır^[3].

Durand ve arkadaşlarının yaptıkları, 27 yıllık bir dönemde saptanan 493 menenjit atağının incelendiği çalışmada, olguların %40'ının (197 olgu) hastane kökenli menenjit olduğu belirtilmiştir^[2]. Aynı çalışmada, etken olarak olguların %33'ünde gram-negatif basil, %9'unda ise *S. aureus*'un saptandığı rapor edilmiştir^[2]. Hollanda'da yapılan bir çalışmada, 48 hastada gelişen 50 hastane kökenli menenjit atağında, etken olarak 13 (%26) olguda *Streptococcus pneumoniae*, 12 (%24) olguda *S. aureus*, 4 (%8) olguda ise *Haemophilus influenzae* saptanmıştır^[4].

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde, 1993-2002 yılları arasında takip edilen 51 hastane kökenli menenjit olgusundan 49'unda beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda üreme olmuştur ve toplam 67 etken soyutlanmıştır. Olguların 20'sinde etken olarak stafilokoklar saptanırken, yedi hastadan MRSA izole edilmiştir. Kırk bir BOS örneğinde ise gram-negatif bakterilerin soyutlandığı bildirilmiştir^[5]. Sacar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 2000-2004 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde gelişen 22 SSS şant enfeksiyonu incelenmiştir. Aynı çalışmada, şantların %33 oranında konjenital hidrosefali, %23 oranında ise menenjit nedeniyle takıldığı ve şantlarda saptanan etkenlerin sıklık sırasına göre *S. aureus* (s= 6, %30), *Acinetobacter* spp. (s= 4, %20) ve

Staphylococcus epidermidis (s= 3, %15) olduğu belirtilmiştir. Soyutlanan *S. aureus* kökenlerinin ikisi metisiline dirençli olarak bildirilmiştir^[6].

RİSK FAKTÖRLERİ

Hastane kökenli menenjit olgularında başlıca altta yatan faktörler; beyin cerrahisi girişimi ve şant ve/veya lomber drenaj gibi yabancı cisim varlığıdır^[3]. Hastanede yatan hastalarda menenjit riski, eşlik eden başka bir enfeksiyon odağı varlığında yaklaşık altı kat artmaktadır^[7]. Menenjit gelişme riski yapılan girişime göre farklılık göstermektedir. Kraniyotomi sonrası %0.8-1.5 oranında menenjit gelişme riski vardır. Ventrikül içi kateterle ilişkili menenjit insidansı %4-17 arasında, lomber drenajı olan hastalarda %5, kafa travması sonrası ise %1.4'tür. Lomber ponksiyon sonrasında, yaklaşık olarak 10.000-50.000 olgudan birinde menenjit gelişmektedir^[8].

Stafilokokal menenjitler çoğunlukla cerrahi sonrasında gelişmekle beraber altta yatan hastalığa bağlı olarak da oluşabilir. MRSA'ya bağlı menenjitler ise genellikle BOS şantı olan, beyin cerrahisi operasyonu sonrası erken dönemdeki veya kafa travması geçiren hastalarda gelişir. Olguların yaklaşık %60'ı kafa travması veya nöroşirürjik girişim sonrası ortaya çıkar^[9,10]. Enfektif endokardit, osteomyelit, pnömoni gibi bir enfeksiyon odağından hematogen yayılım sonucunda da stafilokoksik menenjit gelişebilir^[9]. Altta yatan durumlar; diyabet, alkolizm, diyaliz ihtiyacı olan kronik böbrek yetmezliği, damar içi ilaç kullanımı ve malignitelerdir^[11].

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1993-1998 yılları arasında 52 olguda gelişen 55 hastane kökenli menenjit atağının retrospektif olarak incelendiği çalışmada, olguların 26'sında ventriküloperitoneal şant öyküsü olduğu bildirilmiştir. *S. aureus*, 16 (%33) olguda saptanırken, *S. aureus* menenjitlerinin %13'ünün şant ameliyatı sonrasında geliştiği belirtilmiştir^[12].

Pintado ve arkadaşlarının 44 olguluk *S. aureus* menenjitleri serilerinde, 28 olgu postoperatif, 16 olgu ise spontan menenjit olarak değerlendirilmiştir. Postoperatif menenjitli hastalarda en sık rastlanan altta yatan durumlar; BOS kaçağı, intrakraniyal yabancı cisim ve kafa travması olarak belirtilmiştir. Yazarlar olguların yedisinde eş zamanlı stafilokokal yara yeri enfeksiyonu bulunduğunu bildirmişlerdir^[13].

EÜTF Beyin Cerrahisi Kliniğinde beyin cerrahisi operasyonu sonrası gelişen 10 MRSA menenjitinde, altta yatan nedenler incelendiğinde, dördünde şant enfeksiyonu, üçünde malignite ve ikisinde trafik kazası sonrası boyun omurlarında kırık öyküsü olduğu görülmüştür^[14]. EÜTF’de beyin cerrahisi operasyonu sonrası stafilokokal menenjit gelişen 17 olgunun incelendiği başka bir çalışmada ise, hastaların dokuzunda ventriküloperitoneal şant, birinde ise ventriküloatriyal şant öyküsü saptanmıştır^[15]. Diğer olguların ise lomber dar kanal, intraserebral hematoma (iki olgu), menanjyom (iki olgu), spondilolistezis ve posterior fossa tümörü nedeniyle opere edildiği bildirilmiştir.

Aguilas ve arkadaşları 1999-2008 yılları arasında, *S. aureus* menenjitlerini derledikleri makalelerinde, 668 bakteriyel menenjit olgusunun 33 (%4.9)’ünün BOS kültüründe *S. aureus* üremesi olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) 17 olguda izole edilirken, MRSA saptanan 16 olgudan altısı postoperatif, 10’u ise hematogen menenjit olarak değerlendirilmiştir. Hematogen menenjit ile ilişkili risk faktörleri ise; ileri yaş, damar içi ilaç kullanımı, altta yatan kronik hastalıklar, ateş, septik şok, bakteremi ve bilinç değişikliği olarak belirtilmiştir^[16].

MORTALİTE

Yurt dışında yapılmış çalışmalarda hastane kökenli bakteriyel menenjitlerin mortalitesi %16-35 arasında değişmektedir^[2,4,17]. Türkiye’de yapılan çalışmalarda ise hastane kökenli menenjitlerin mortalitesi %11-47 arasında saptanmıştır^[12,18-20].

Dizbay ve arkadaşlarının çalışmasında, 2003-2009 yılları arasında takip edilen 48 nozokomiyal SSS enfeksiyonunda mortalite %33 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada, ekstrasventriküler drenaj varlığı, invaziv girişimler, dirençli gram-negatif patojenlerle gelişen menenjit ve genç yaş, mortaliteyi artıran risk faktörleri olarak belirtilmiştir^[18].

Erdem ve arkadaşlarının çalışmasında ise, beyin cerrahisi ameliyatı geçiren 2265 hastanın 62 (%2.7)’sinde menenjit geliştiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri; Glasgow koma skoru < 10, BOS şekerinin düşük olması ve eşlik eden başka bir hastane enfeksiyonunun varlığı olarak saptanmıştır^[21].

S. aureus menenjitlerinin mortalitesi %14-77 arasında değişmekle birlikte, spontan menenjitlerde %19-

71, postoperatif gelişen menenjitlerde ise %11-28 arasındadır^[22-27]. Hastane kökenli *S. aureus* menenjitlerinde olasılıkla BOS akıntısı ve/veya lomber/ekstrasventriküler drenaj uygulamasına bağlı olarak BOS basıncının çok artmaması nedeniyle olgular nispeten hafif klinikte seyretmektedir. Buna karşı spontan *S. aureus* menenjitlerinin, daha çok bakteremik seyretmesi, daha yaşlı hastalarda görülmesi ve genelde bu menenjitlerin SSS dışında başka bir yerdeki stafilokokal enfeksiyon odağından hematogen yayılım sonucu gelişmesi nedeniyle, bilinç bulanıklığı, peteşiyal döküntü ve mortalite daha yüksektir^[23,24,26-28]. MRSA menenjitlerinin mortalitesi %10-62 arasında değişmektedir^[14-16,29].

KLİNİK

Hastane kökenli menenjitlerde klasik triad (ateş yüksekliği, bilinç bulanıklığı ve ense sertliği) nispeten daha az saptanır. Hastane kökenli 50 menenjit olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada, bakteriyel menenjitin klasik bulguları olan ateş yüksekliği, baş ağrısı ve ense sertliği birlikteliği %70, bilinç değişikliği ise %41 oranında saptanmıştır^[4].

Şant ile ilişkili enfeksiyonlarda meninks irritasyon bulguları olguların %50’sinden azında saptanırken, subfebril ateş yüksekliği ve halsizlik gibi belirtiler siktir^[8]. Belirtiler şantın işlev bozukluğuna bağlı olarak gelişirken, sıklıkla baş ağrısı, bulantı ve kusma tabloya eşlik eder.

S. aureus menenjitleri çoğunlukla hastane kökenlidir. Kliniği toplum kökenli menenjitlere göre nispeten daha hafif seyridir. *S. aureus* ile gelişen 37 menenjit atağının incelendiği bir çalışmada, ateş (%73) ve bilinç bulanıklığı (%48.6) en sık saptanan bulgular olarak belirtilmiştir^[30]. Pintado ve arkadaşları postoperatif *S. aureus* menenjiti gelişen hastalarda, bilinç bozukluğu, ense sertliği, peteşiyal döküntü, bakteremi ve septik şokun spontan *S. aureus* menenjiti gelişenlere göre daha az görüldüğünü bildirmişlerdir^[4]. Postoperatif olarak gelişen MRSA menenjitlerinde, bilinç değişikliği olguların %66-81’inde, ateş yüksekliği ise %50-77’sinde görülmektedir^[15,16].

TEDAVİ

Akut bakteriyel menenjit kuşkusunda hızla tanısalla değerlendirilmenin yapılması ve en kısa sürede antimikrobiyal tedavinin başlanması önerilmektedir. Lomber ponksiyon yapılamıyorsa veya hastaya kraniyal görüntüleme yapılması gerekiyorsa, BOS incelemesi gecike-

çeğinden, kan kültürü alındıktan sonra, hastanın altta yatan durumuna ve yaşına göre ampirik antimikrobiyal tedaviye başlanır^[31,32].

Birçok enfeksiyon hastalığından farklı olarak bakteriyel menenjitlerde antibiyotik tedavileri çoğu zaman prospektif, çift-kör çalışmaların bulgularına göre yapılamamaktadır. Buna karşın, verilerin çoğu deneysel hayvan menenjit modellerinden elde edilmektedir^[32].

Menenjit tedavisinde seçilecek olan antimikrobiyal ajanın, BOS'a geçişinin iyi olması gerekir. Düşük molekül ağırlıklı ve lipide çözünen antibiyotikler kan beyin bariyerini daha iyi geçerken, proteine bağlanma geçişi azaltır. Antibiyotiklerin farmakokinetik özellikleri BOS'a geçişte önemli olmakla birlikte, kan beyin bariyerine geçişi etkileyen en önemli etmen meningeal yangının varlığıdır. Örnek olarak normalde BOS'a düşük düzeyde (%0.5-2) geçen penisilinlin yangı esnasındaki geçiş oranı %10-15'tir. Yangı gerileyince antibiyotiklerin BOS'a geçişi de azalacağından, tedavi süresince yeterli ilaç düzeyi elde edebilmek için antibiyotikler en yüksek dozda ve damar içi yolla verilmelidir. Menenjit tedavisinde kullanılacak olan antibiyotiklerin pürulan BOS'da bakterisidal aktivitesinin olması ve stabil kalması da önemlidir^[11]. Antibiyotiklerin in vivo BOS'a geçiş oranları; seftazidim %20-40, seftriakson %8-16, sefepim %10, imipenem %8.5, meropenem %2, linezolid %60-70, vankomisin %7-14 ve daptomisin %5-6'dır^[33].

Beyin cerrahisi sonrası veya BOS şanti olanlarda gelişen menenjitlerde sık rastlanan etkenler olan *S. aureus*, koagülaz-negatif stafilokok (özellikle *S. epidermidis*) gibi gram-pozitif etkenlere yönelik olarak vankomisinle birlikte *P. aeruginosa* ve diğer gram-negatif aerop basillere yönelik olarak sefepim veya seftazidim veya meropenem başlanması önerilmektedir. Etken soyutlandıktan sonra tedavi, bakterinin duyarlılık paterine göre yeniden düzenlenmelidir^[34].

MRSA menenjitinde ise ilk tedavi seçeneği vankomisinidir. Meninks yangısı olmadığında, BOS'a geçişi az olan vankomisinin yanına rifampisin eklenebilir. Vankomisin intratekal de kullanılabilir^[16,35]. Alternatif tedavi seçenekleri arasında, linezolid ve trimetoprim-sülfametoksazol de önerilmektedir^[36,37]. Arda ve arkadaşları literatürde teikoplanin kullanılarak tedavi edilen ilk MRSA menenjitli olgularını sunmuşlardır^[29]. Sipahi ve arkadaşları MRSA ile oluşturulmuş deneysel tavşan

menenjit modelinde damar içi teikoplaninin en az vankomisin kadar etkili olduğunu göstermişlerdir^[38]. Bunlara karşı Avrupa menenjit tedavi rehberinde MRSA menenjitinin tedavisinde linezolid önerilmektedir^[37]. Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada Sipahi ve arkadaşları, sekiz MRSA menenjitli olgusundan yedisinin linezolid ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmişlerdir^[15]. Ntziora ve arkadaşları yaptıkları sistematik derlemede linezolid ile tedavi edilmiş dört metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok ve üç MRSA menenjitli bildirmişlerdir^[39]. MRSA menenjitli olgularda vankomisin ile linezolidin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada, linezolid ile tedavi edilen dokuz olgudan yedisinde, vankomisin ile tedavi edilen sekiz olgudan ise ikisinde beşinci günde BOS'da sterilizasyon sağlanabildiği (p= 0.044) bildirilmiştir. Aynı çalışmada vankomisin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değeri 2 mg/L olan altı MRSA menenjitinden ancak birisinde vankomisinle beşinci günde BOS sterilizasyonu sağlanabildiği belirtilmiştir^[40-42].

Dirençli gram-pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak bir diğer ajan ise daptomindir. Daptomisin farklı etkenlerle gelişen menenjitlerin tedavisinde başarılı olduğunu gösteren çeşitli olgu bildirileri vardır. Riser ve arkadaşları, tekrarlayan MSSA bakteremisi ve MSSA menenjitli olan bir olgunun yüksek doz (9 mg/kg) daptomisin ile tedavi edildiğini ve BOS'a geçişin %5 olarak saptandığını bildirmişlerdir^[41]. Lee ve arkadaşları, vankomisin allerjisi gelişen ve septik beyin embolileri olan MRSA menenjitli bir olgunun, daptomisinle başarılı bir şekilde tedavi edildiğini rapor etmişlerdir^[42]. MRSA'ya bağlı menenjit ve bakteremisi olan bir olgunun da daptomisin, linezolid ve rifampisin kombinasyonu ile tedavi edildiği bildirilmiştir^[43]. Enterokokal SSS enfeksiyonlarının tedavisinde de daptomisin kullanıldığı ve tedavi başarısı elde edildiğini gösteren olgu raporları vardır^[44-46].

Daptomisin etkinliği farklı etkenlerle oluşturulmuş deneysel menenjit modellerinde de değerlendirilmiştir. Gerber ve arkadaşları tavşan menenjit çalışmasında, MSSA menenjitinde 15 mg/kg daptomisin sekiz saatlik tedavi süresi sonunda vankomisinden daha üstün olduğunu bildirmişlerdir^[47]. Son zamanlarda yapılan MRSA ile oluşturulmuş başka bir deneysel tavşan menenjit modeli çalışmasında, Bardak Özçem ve arkadaşları daptomisin antibakteriyel etkinliğinin en az vankomisin

kadar olduğunu ve MRSA menenjitlerinin tedavisinde alternatif tedavide kullanılabileceğini bildirmişlerdir^[48].

Sık rastlanan başka bir etken olan *Acinetobacter* cinsi bakterilerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde ideal bir tedavi seçeneği yoktur. Karbapenemler, sulbaktam, florokinolonlar, aminoglikozidler, kolistin, sefepim ve tigesiklin gibi antimikrobialer tedavi seçenekleri arasındadır^[49]. Giderek artan direnç sorunu nedeniyle, tedavide zorluklarla karşılaşmaktadır. Özellikle çoklu ilaç direncine (çoklu ilaç direnci, üç ya da daha fazla antibiyotik grubuna direnç olarak tanımlanır) sahip kökenlerin tedavisinde seçenekler sınırlıdır^[50]. Karbapenem duyarlı kökenlerde duyarlıysa sefepim ya da seftazidim, değilse meropenem kullanılabilir. Karbapenem dirençli kökenlerle gelişen, hayatı tehdit eden SSS enfeksiyonlarının tedavisinde ise sulbaktam, intratekal aminoglikozidler, kolistin veya tigesiklin ile tedavi edildiği bildirilen olgu sunumları bulunmaktadır. Kendirli ve arkadaşları yalnızca netilmisin ve imipeneme duyarlı bir pediatrik *Acinetobacter baumannii* menenjitisi olgusunda, imipeneme yanıt alamamaları üzerine yüksek doz (300 mg/kg/gün) ampisilin/sulbaktama geçtiklerini ve bu tedaviyle başarılı olduklarını bildirmişler, buna karşı kökenin meropenem duyarlılığı hakkında bilgi vermemişlerdir^[51]. Sipahi ve arkadaşları meropenem ile yanıt alınamayan bir *A. baumannii* olgusunu 12 g/gün ampisilin/sulbaktam ile tedavi ettiklerini bildirmişlerdir^[52]. Sayın Kutlu ve arkadaşları da karbapeneme dirençli bir *A. baumannii* menenjitisi olgusunu 12 g ampisilin/6 g sulbaktam ile tedavi ettiklerini bildirmişlerdir^[53].

Kolistinin *A. baumannii* ile gelişen menenjit olgularında kullanımına ilişkin literatürdeki veriler de olgu sunumlarıyla sınırlıdır^[54]. Çoklu ilaca dirençli *A. baumannii* ile gelişen bir menenjit olgusunda, tedavide 5 mg/kg/gün (1.000.000 U 4 x 1) kolistin kullanılmıştır. Tedavi başarısı sağlanan olguda kolistin BOS'a serum seviyesinin %25'i kadar geçtiği saptanmıştır^[55]. Yakın zamanda Falagas ve arkadaşlarının gram-negatif bakterilerle gelişen menenjitlerin tedavisinde polimiksin kullanımına ilişkin yaptıkları sistematik derlemede, toplam 64 gram-negatif bakteriyle ilişkili menenjit atağının 51 (%80)'inde polimiksin kullanımı ile kür sağlandığı bildirilmektedir. Aynı çalışmada *Acinetobacter* spp. ile enfekte 11 olgunun 10 (%91)'unun kolistin ile başarıyla tedavi edildiği belirtilmiştir^[56].

Çoklu ilaca dirençli *A. baumannii* ile gelişen hastane kaynaklı menenjitlerin tedavisinde kullanılan antibiyotiklerden biri de tigesiklidir. Literatürde tigesiklin ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş *A. baumannii* menenjitli iki olgu sunumu vardır^[57,58]. Tigesiklinin kullanımına ilişkin sınırlı sayıda hayvan deneyi de bulunmaktadır. Penisiline dirençli *S. pneumoniae* ile geliştirilmiş deneysel menenjit modelinde, tigesiklinin farklı dozları ve vankomisinle birlikte kullanımı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, 20 mg/kg'ın üzerindeki tigesiklin dozlarının bakterisidal olduğu ve tedavinin üçüncü saatindeki tigesiklin BOS düzeyinin 1 µg/mL'nin üzerinde olduğu saptanmıştır^[59]. Diğer bir deneysel çalışmada ise, MRSA ile oluşturulmuş tavşan osteomyelit modelinde tigesiklin günde iki kez 14 mg/kg dozunda kullanılmıştır^[60].

Enterokok menenjitlerinin tedavisinde ise, uluslararası rehberler; ampisiline duyarlılık söz konusu ise ampisilin + gentamisin, ampisiline dirençli kökenlerde ise vankomisin + gentamisin kullanılmasını önermektedir^[8,34]. Vankomisine dirençli enterokok (VRE) menenjitlerinde ise linezolid ve daptomisin ile tedavi edildiği belirtilen olgular vardır. Ntziora ve arkadaşları yaptıkları sistematik derlemede, linezolid ile tedavi edildiği bildirilen altı enterokok menenjitisi bildirmişlerdir^[39]. Jaspán ve arkadaşları ise pediatrik bir olguyu intratekal daptomisin ve intravenöz tigesiklinle tedavi ettiklerini rapor etmişlerdir^[45]. Le ve arkadaşları da daptomisin (6-12 mg/kg) ve gentamisin ya da linezolid kombinasyonlarıyla üç VRE menenjitisi olgusunu başarıyla tedavi ettiklerini belirtmişlerdir^[46].

Karbapeneme dirençli *Pseudomonas* spp. ile gelişen menenjitlerde ise tedavi seçenekleri intravenöz/intratekal aminoglikozidler ve kolistinle sınırlıdır^[8,34].

Intratekal Tedavi

Damar içi tedaviye yanıtız/dirençli *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* menenjitlerinde gentamisin (4-8 mg), netilmisin (150 mg'a kadar) ve amikasin (5-50 mg) gibi aminoglikozidler ya da kolistin (5 mg ya da 75.000 U) ile intratekal tedavi uygulanabilir^[8,14,61]. Primer tedaviye yanıt alınamayan gram-pozitif bakteri menenjitlerinde ise vankomisin (5-50 mg) ya da teikoplanin (50 mg'a kadar) intratekal olarak kullanılabilir. Intratekal antibiyotik tedavisi kararı verirken bu uygulamaya ait verilerin olgu sunumu ya da serilerine ait olduğu, herhangi bir antibiyotiğin intratekal uygulaması için endikasyonu

olmadığı, epileptik atak gibi yan etkilerin gelişebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Verilecek antibiyotik miktarı, ortalama 150 mL BOS'da MİK değerinin yaklaşık 20 katı konsantrasyon elde etmeye yönelik hesap yapılarak da elde edilebilir^[8].

SONUÇ

Hastane kökenli bakteriyel menenjitlerin tedavisinde kullanılan ilaçların BOS'a geçiş oranları düşüktür. MRSA ile gelişen menenjitlerin tedavisinde halen ön planda önerilen vankomisinle başarısızlık durumunda, linezolid, teikoplanin veya gram-pozitif bakterilere karşı hızlı bakterisidal etkili olan daptomisin alternatif/kurtarma tedavisinde kullanılabilir. Özellikle MİK değeri 2 mg/L olan olgularda vankomisinle başarı oranı oldukça düşük olduğundan linezolid ön planda kullanılabilir.

Gram-negatif bakterilerle gelişen menenjitlerde ise tedavi, bakterinin duyarlılık paternine göre yönlendirilmelidir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten kökenlerde meropenem, karbapenem dirençli kökenlerde kolistin ile bakteri türüne göre tigesiklin, sulbaktam, intratekal veya intravenöz aminoglikozid kullanılabilir.

VRE menenjitlerinde linezolid ya da daptomisin ya da tigesiklinli kombinasyonlar eldeki tedavi seçenekleridir.

KAYNAKLAR

1. Arman D. Nozokomiyal santral sinir sistemi enfeksiyonları ve şant enfeksiyonları. Köksal İ, Çakar N, Arman D (editörler). Yoğun Bakım Enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005: 197-222
2. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS Jr, Swartz MN. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328: 21-8.
3. Leib SL, Tauber MG. Acute and chronic meningitis. In: Cohen J, Powderly WG (eds). *Infectious Diseases*. 2nd ed. USA: Elsevier, 2003: 251-66.
4. Weisfelt M, Van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases. *J Hosp Infect* 2007; 66: 71-8.
5. Palabiyikoglu I, Tekeli E, Cokca F, Akan O, Unal N, Erberktas I, Lale S, Kiraz S. Nosocomial meningitis in a university hospital between 1993 and 2002. *J Hosp Infect* 2006; 62: 94-7.
6. Sacar S, Turgut H, Toprak S, Cirak B, Coskun E, Yilmaz O, Tekin K. A retrospective study of central nervous system shunt infections diagnosed in a university hospital during a 4-year period. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 43.
7. Forster DH, Daschner FD. Acinetobacter species as nosocomial pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 73-7.
8. Van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 146-54.
9. Ertem S. Akut bakteriyel menenjit: Etiyoloji ve epidemiyoloji. Eraksoy H, Yenen OS (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji 2000*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 1-5.
10. Yamazhan T, Arda B, Taşbakan M, Gökengin D, Ulusoy S, Serter D. Akut pürülan menenjitli 94 olgunun analizi. *Klimik Dergisi* 2004; 17: 95-8.
11. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Bennett JE, Dolin R, Mandell GL (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. New York: Churchill Livingstone, 2010: 1189-230.
12. Saba R, İnan D, Günseren F, Özçelik FT, Mamikoğlu L. Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde nozokomiyal menenjitler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2000; 4: 47-50.
13. Pintado V, Meseguer MA, Fortun J, Cobo J, Navas E, Quereda C, Corral I, Moreno S. Clinical study of 44 cases of Staphylococcus aureus meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 864-8.
14. Arda B, Yamazhan T, Sipahi OR, İşlekel S, Buke C, Ulusoy S. Meningitis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): review of 10 cases. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 414-8.
15. Sipahi OR, Bardak S, Turhan T, Arda B, Pullukcu H, Ruksen M, Aydemir S, Dalbasti T, Yurtseven T, Zileli M, Ulusoy S. Linezolid in the treatment of methicillin-resistant staphylococcal post-neurosurgical meningitis: a series of 17 cases. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 757-64.
16. Aguilar J, Urday-Cornejo V, Donabedian S, Perri M, Tibbetts R, Zervos M. Staphylococcus aureus meningitis: case series and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 117-25.
17. Wang KW, Chang WN, Huang CR, Tsai NW, Tsui HW, Wang HC, Su TM, Rau CS, Cheng BC, Chang CS, Chuang YC, Liliang PC, Tsai YD, Lu CH. Post-neurosurgical nosocomial bacterial meningitis in adults: microbiology, clinical features, and outcomes. *J Clin Neurosci* 2005; 12: 647-50.
18. Dizbay M, Güzel TÖ. Nozokomiyal santral sinir sistemi enfeksiyonlarında mortaliteyi etkileyen faktörler. *ANKEM* 2011; 25: 6-11.
19. Naz H, Aykın N, Çağlan Çevik F. Hastane kökenli santral sinir sistemi enfeksiyonları: 15 olgunun değerlendirilmesi. *ANKEM* 2009; 23: 82-5.
20. Bulut C, Tekiner A, Yetkin MA, Hatipoğlu ÇA, Bayar MA, Tülek N. Beyin cerrahi girişimleri sonrası gelişen hastane kökenli menenjitlerin değerlendirilmesi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2005; 9: 218-24.

21. Erdem I, Hakan T, Ceran N, Metin F, Akcay SS, Kucukercan M, Berkman MZ, Goktas P. Clinical features, laboratory data management and the risk factors that affect the mortality in patients with postoperative meningitis. *Neurol India* 2008; 56: 433-7.
22. Schlesinger LS, Ross SC, Schaberg DR. *Staphylococcus aureus* meningitis: a broad-based epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66: 148-56.
23. Jensen AG, Espersen F, Skinhoj P, Rosdahl VT, Frimodt-Moller N. *Staphylococcus aureus* meningitis. A review of 104 nationwide, consecutive cases. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1902-8.
24. Fong IW, Ranalli P. *Staphylococcus aureus* meningitis. *QJM* 1984; 53: 289-99.
25. Kim JH, Van der Horst C, Mulrow CD, Corey GR. *Staphylococcus aureus* meningitis: review of 28 cases. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 698-706.
26. Gordon JJ, Harter DH, Phair JP. Meningitis due to *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 1985; 78: 965-9.
27. Falco V, Almirante B, Pahissa A, Gasser I, Fernandez-Perez F, Martinez-Vazquez JM. Meningitis caused by *Staphylococcus aureus*. Analysis of 16 cases. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 208-11.
28. Lerche A, Rasmussen N, Wandall JH, Bohr VA. *Staphylococcus aureus* meningitis: a review of 28 consecutive community-acquired cases. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 569-73.
29. Pintado V, Pazos R, Jimenez-Mejías ME, Rodriguez-Guardado A, Gil A, García-Lechuz JM, Cabellos C, Chaves F, Domingo P, Ramos A, Perez-Cecilia E, Domingo D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis in adults: a multicenter study of 86 cases. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 10-7.
30. Huang WC, Lee CH, Liu JW. Clinical characteristics and risk factors for mortality in patients with meningitis caused by *Staphylococcus aureus* and vancomycin minimal inhibitory concentrations against these isolates. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43: 470-7.
31. Tülek N, Fişgın NT. Akut bakteriyel menenjitler. Topçu-Wilke A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1390-422.
32. Greenlee JE, Carroll KC. Cerebrospinal fluid in central nervous system infections. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM (eds). *Infections of the Central Nervous System*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 5-30.
33. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 41st ed. 2011: 79-84.
34. Tunkel AR, Hartman BR. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *IDSA guidelines*. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-84.
35. Ulusoy S, Arda B. Dirençli stafilocok enfeksiyonları ve sağaltımı. Yüce A, Çakır N (editörler). *Hastane Enfeksiyonları*. İzmir: Güven Kitabevi, 2003: 49-65.
36. Liu C, Bayer A. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e18-55.
37. Chaudhuri P, Martinez-Martin P, Kennedy PG, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, Steiner I; EFNS Task Force. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008; 15: 880.
38. Sipahi OR, Arda B, Yurtseven T, Sipahi H, Özgiray E, Suntutur BM, Ulusoy S. Vancomycin versus teicoplanin in the therapy of experimental methicillin-resistant (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 412-5.
39. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 296-308.
40. Sipahi O, Bardak-Ozdemir S, Turhan T, Arda B, Ruksen M, Pullukcu H, Aydemir S, Dalbasti T, Yurtseven T, Sipahi H, Zileli M, Ulusoy S. Vancomycin versus linezolid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis: a retrospective cohort study. 22nd ed. London, United Kingdom: ECCMID 2012.
41. Riser MS, Bland CM, Rudisill CN, Bookstaver PB. Cerebrospinal fluid penetration of high-dose daptomycin in suspected *Staphylococcus aureus* meningitis. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1832-4.
42. Cottagnoud P, Pfister M, Acosta F, Cottagnoud M, Flatz L, Kühn F, Müller HP, Stucki A. Daptomycin is highly efficacious against penicillin-resistant and penicillin- and quinolone-resistant pneumococci in experimental meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3928-33.
43. Kelesidis T, Humphries R, Ward K, Lewinski MA, Yang OO. Combination therapy with daptomycin, linezolid, and rifampin as treatment option for MRSA meningitis and bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 71: 286-90.
44. Elvy J, Porter D, Brown E. Treatment of external ventricular drain-associated ventriculitis caused by *Enterococcus faecalis* with intraventricular daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 461-2.
45. Jaspan HB, Brothers AW, Campbell AJ, McGuire JK, Browd SR, Manley TJ, Park D, Weissman SJ. Multidrug-resistant *Enterococcus faecium* meningitis in a toddler: characterization of the organism and successful treatment with intraventricular daptomycin and intravenous tigecycline. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 379-81.
46. Le J, Bookstaver PB, Rudisill CN, Hashem MG, Iqbal R, James CL, Sakoulas G. Treatment of meningitis caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: high-

- dose and combination daptomycin therapy. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 2001-6.
47. Gerber P, Stucki A, Acosta F, Cottagnoud M, Cottagnoud P. Daptomycin is more efficacious than vancomycin against a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in experimental meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 720-3
48. Bardak-Ozdemir S, Turhan T, Sipahi O, Arda B, Pullukcu H, Yamazhan T, Tasbakan M, Sipahi H, Ulusoy S. Daptomycin versus vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis in experimental rabbit model. 22nd ed. London, United Kingdom: ECCMID 31 March-3 April, 2012.
49. Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, Lipman J, Li J, Nation R, Paterson DL. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 245-55.
50. Altunçekiç A, Arman D. *Acinetobacter cinsi bakterilerin mikrobiyolojisi, direnç mekanizmaları ve çoklu dirençli suşlarda tedavi*. Arman D, Ünal S (editörler). Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009: 123-36.
51. Kendirli T, Aydın Hİ, Hacıhamdioğlu D, Gülgün M, Unay B, Akın R, Lenk MK, Gökçay E. Meningitis with multi drug resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *J Hosp Infect* 2004; 56: 328.
52. Sipahi OR, Pullukçu H, Taşbakan M, Yamazhan T, Arda B, Dalbastı T, Turhan T, Aydemir Ş, Ulusoy S. Meropenem ile tedavi başarısızlığı sonrası ampicilin/sulbaktam ile başarılı bir şekilde tedavi edilen *Acinetobacter baumannii* menenjitli bir olgu. *ANKEM* 2006; 20: 236-8.
53. Sayın Kutlu S, Saçar S, Süzer T, Cevahir N, Okke D, Dirgen Caylak S, Turgut H. Successful treatment of a patient with multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with high dose ampicillin-sulbactam. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42: 353-8.
54. Ho YH, Wang LS, Chao HJ, Chang KC, Su CF. Successful treatment of meningitis caused by multi drug resistant *Acinetobacter baumannii* with intravenous and intrathecal colistin. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40: 537-40.
55. Jimenez-Mejias ME, Pichardo-Guerrero C, Marquez-Rivas FJ, Martín-Lozano D, Prados T, Pachon J. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 212-4
56. Falagas ME, Bliziotis IA, Tam VH. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 9-25.
57. Wadi JA, Rub MA. Multidrug resistant *Acinetobacter nosocomial* meningitis treated successfully with parenteral tigecycline. *Ann Saudi Med* 2007; 27: 456-8.
58. Sipahi OR, Bardak S, Ozgiray E, Yurtseven T, Pullukcu H, Arda B, Ulusoy S. Multidrug resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii* meningitis treated with tigecycline. 3rd ed. Eurasia Congress of Infectious Diseases. Baku, Azerbaijan, 2009.
59. Fang G, Weiss W. Comparative efficacy of GAR-936 (GAR), a novel glycolcycline, alone and in combination with vancomycin against penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRPS) experimental meningitis in rabbits. 4th ed. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000, Toronto, Canada.
60. Yin LY, Lazzarini L, Li F. Comparative evaluation of tigecycline and vancomycin, with and without rifampicin, in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis in a rabbit model. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 995-1002.
61. Buke C, Sipahi OR, Yurtseven T, Zileli M. High dose of intrathecal netilmicin in the treatment of nosocomial *Acinetobacter baumannii* meningitis. *J Infect* 2005; 51: 420-2.

Yazışma Adresi /Address for Correspondence

Uzm. Dr. Selin BARDAK ÖZCEM

Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Lefkoşa-Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

E-posta: selinbar@yahoo.com