

LİNEZOLİD + RİFAMPİSİN KOMBİNASYONU İLE TEDAVİ EDİLEN METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*'UN NEDEN OLDUĞU BEYİN APSESİ OLGUSU

A CASE OF CEREBRAL ABSCESS DUE TO METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* WHICH IS TREATED WITH LINEZOLID + RIFAMPIN COMBINATION

Oğuz Reşat SİPAHI¹, İnanç ÇAĞIRAN², Taşkın YURTSEVEN², Meltem İŞİKGÖZ TAŞBAKAN¹, Bilgin ARDA¹, Alper TÜNGER³, Sercan ULUSOY¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir. (oguz.resat.sipahi@ege.edu.tr)

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir.

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

ÖZET

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), tüm beyin apseleri göz önüne alındığında nispeten nadir bir etken olmakla birlikte, son yıllarda özellikle cerrahi sonrası gelişen beyin apselerinde daha sık gözlenmektedir. Bu olguların antibakteriyel tedavisindeki ilk seçenek vankomisinidir. Bu raporda, moksifloksasin + vankomisin ve vankomisin + rifampisin kombinasyonlarına yanıt vermeyen, ancak linezolid + rifampisin ile tedavi edilebilen bir MRSA beyin apsesi olgusu sunulmuştur. Elli bir yaşında kadın hasta subaraknoid kama ve orta serebral arter bifurkasyon düzeyinde anevrizma nedeniyle ameliyat olduktan 40 gün sonra yara yerinden pürülan akıntı gelişmesi üzerine hastaneye yatırılmıştır. Ateşi olmayan ve nörolojik muayene dahil, fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmayan hastanın bilgisayarlı tomografisinde "supratentorial kesitlerde sağ frontoparietal bölgede kalınlığı yaklaşık 1 cm'ye ulaşan subdural ampiyem ile uyumlu görünüm" saptanması üzerine yara yeri revizyonu amacıyla opere edilmiştir. Ampirik tedavi olarak moksifloksasin başlanan hastanın, ameliyat materyalinde MRSA üremesi üzerine tedaviye vankomisin (4 x 500 mg, IV) eklenmiştir. Konvansiyonel yöntemlerle tanımlanan izolat, disk difüzyon yöntemiyle yapılan antibiyotik duyarlılık testinde, levofloksasin, linezolid, rifampin, vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur. İki haftalık sürede tedaviye yanıt alınamayan hastada moksifloksasin kesilerek rifampin (300 mg 1 x 2) eklenmiştir. Vankomisin ve rifampin tedavisinin 10. gününde radyolojik olarak serebrit bulgularının da saptanması üzerine vankomisin tedavisi de kesilmiş ve linezolide (2 x 600 mg, IV) geçilmiştir. Tedaviye klinik olarak yanıt veren hastada kontrol tomografilerinde gerileme olması üzerine bu tedavi rejimine altı hafta süreyle devam edilmiştir. Tedavi sırasında herhangi bir hematolojik, böbrek veya karaciğer toksisitesi gelişmemiş; hastanın bir yıllık izlem süresinde ise relaps görülmemiştir. Sonuç olarak olgumuz, vankomisine yanıtız beyin apseleri olgularında linezolidin alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Beyin apsesi, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, MRSA, linezolid.

ABSTRACT

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a rare cause of cerebral abscesses, however it is a relatively more common etiologic agent in post-neurosurgical abscesses and the main antibacterial therapy option is vancomycin. In this report, a case of brain abscess due to MRSA which did not respond neither to moxifloxacin + vancomycin nor vancomycin + rifampin combination therapies, and merely treated by linezolid + rifampin combination, has been presented. Fifty-one years old female patient who was operated 40 days ago for subarachnoid bleeding and aneurysm in middle cerebral artery bifurcation, was hospitalized due to purulent leakage from the operation area. She did not have fever and her physical examination, including the neurologic system, was normal. Computerized tomography revealed an approximately 1 cm lesion compatible with subdural empyema and cerebral abscess in the right frontoparietal area in supratentorial sections. The patient was operated for wound revision and moxifloxacin was initiated. Since the operation materials revealed MRSA growth, vancomycin (4 x 500 mg, IV) was added to the treatment. The isolate was identified by conventional methods, and antibiotic susceptibility test performed by disk diffusion method showed that it was susceptible to levofloxacin, linezolid, rifampin, vancomycin and teicoplanin. Since no clinical response was obtained in two weeks, moxifloxacin was switched to rifampin (300 mg 1 x 2). On the 10th day of vancomycin + rifampin therapy, radiological findings showed development of cerebritis and therefore vancomycin was changed with linezolid (2 x 600 mg, IV). The control CT of the patient revealed regression of the brain lesion and linezolid + rifampin treatment continued for six weeks. The patient did not develop any hematological, liver or renal toxicity during the therapy and the radiological findings regressed. No relapse were detected in the one year follow-up period. This case suggested that linezolid might be a treatment alternative in the therapy of vancomycin-refractory MRSA brain abscess.

Key words: Brain abscess, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA, linezolid.

GİRİŞ

Beyin apseleri, bakteri, mantar veya protozoonların neden olduğu, beyin parankimi içerisinde yerleşim gösteren süpüratif enfeksiyonlardır. En sık görülen etken streptokoklardır; ancak penetran travmalar sonrasında gelişen enfeksiyonlarda cilt florasında bulunan stafilokoklar da etken olabilir. Tüm dünyada stafilokoklardaki metisilin direnci önemli bir sağlık sorunudur. Aslında metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), tüm beyin apseleri göz önüne alındığında nispeten nadir bir etken olmakla beraber, son yıllarda özellikle cerrahi sonrası gelişen beyin apselerinde daha sık gözlenmektedir. Olguların tıbbi tedavisi için başlıca kullanılan antibakteriyel vankomisin¹⁻⁴. Son yıllarda kullanıma giren linezolid ise, oksazolidinonlar sınıfından yeni bir antibakteriyel ajandır. MRSA da dahil olmak üzere geniş gram-pozitif bakteriyel aktiviteye sahiptir. Linezolid esas olarak bakterisidal bir ajan olmamasına rağmen, menenjit ve endokardit gibi endikasyonlarda başarıyla kullanıldığına dair olgu sunumları ve serileri bulunmaktadır^{4,5}.

Bu yazıda vankomisin + moksifloksasin ve vankomisin + rifampisin kombinasyonlarına yanıt vermeyen, ancak linezolid + rifampisin ile tedavi edilebilen bir MRSA beyin apsesi olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Elli bir yaşında kadın hasta Ağustos 2006 tarihinde subaraknoid kanama ve orta serebral arter bifurkasyon düzeyinde anevrizma nedeniyle kraniyotomi ve kliplene

ameliyatı olduktan 40 gün sonra yara yerinden akıntı gelişmesi üzerine hastaneye yatırılmıştır. Ateşi olmayan ve nörolojik muayene dahil, fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmayan hastanın bilgisayarlı tomografisinde "supratentorial kesitlerde sağ frontoparietal bölgede kalınlığı yaklaşık 1 cm'ye ulaşan subdural ampiyem/apse ile uyumlu görünüm" saptanması üzerine yara yeri revizyonu amacıyla opere edilmiştir. Ampirik tedavi olarak moksifloksasin başlanan hastanın operasyon materyalinde MRSA üremesi üzerine, tedaviye vankomisin (4 x 500 mg, IV) eklenmiştir. MRSA tanımlaması konvansiyonel yöntemlerle yapılmış; antibiyotik duyarlılık testi için disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Sonuçlar "Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)" önerilerine⁶ göre değerlendirilmiş ve izolat levofloksasin, linezolid, rifampin, vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur. Vankomisin ve moksifloksasin tedavisinin ikinci haftasında radyolojik olarak progresyon olması üzerine moksifloksasin, rifampin (300 mg 1x 2) ile değiştirilmiştir. Ancak hastanın 10 gün sonra çekilen kontrol tomografisinde herhangi bir gerileme olmaması ve tabloya radyolojik olarak sebrebit bulgularının da eklenmesi üzerine vankomisin tedavisi de kesilerek linezolide (2 x 600 mg, IV) geçilmiştir. Tedaviyi klinik olarak yanıt veren hastada kontrol tomografilerinde gerileme olması üzerine bu tedavi rejimine altı hafta süre ile devam edilmiştir. Tedavi sırasında herhangi bir hematolojik, böbrek veya karaciğer toksisitesi gelişmemiştir. Hastanın radyolojik bulguları gerilemiş ve bir yıllık izlemde herhangi bir relaps gelişmemiştir.

TARTIŞMA

Beyin apseleri, beyin dokusu içerisinde yerleşim gösteren serbest veya kapsüllü enfeksiyon odaklarıdır. Klasik bulgu ve belirtilerinin olmaması, erken tanı ve tedaviyi etkilemektedir. Baş ağrısı en sık görülen semptomdur. Kesin tanı için radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Özellikle bilgisayarlı tomografinin kullanılması, beyin apselerine bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmışsa da, halen önemli bir mortalite sebebidir^{7,8}.

Beyin apselerinin %30-50'sinden streptokoklar sorumludur. Özellikle anaerop streptokoklar, pnömokoklar, *Bacteroides* ve *Proteus* türleri sık karşılaşılan diğer etkenlerdir. MRSA, beyin apselerinin etiolojisinde nispeten nadir rastlanan bir etken olup, çeşitli serilerde tüm beyin apselerinin %0.6-4.3'ünden sorumlu olduğu bildirilmekte; bu olguların büyük çoğunluğunda da enfeksiyonun olgumuza benzer şekilde cerrahi sonrası ortaya çıktığı belirtilmektedir^{1-3,8}.

Beyin apselerinin tedavisi için seçilen antibiyotik, bakterisidal etki göstermeli, apse materyali içine penetre olmalı ve parenteral yolla verilmelidir⁸. Olguların antibakteriyel tedavisinde, klinik etkinliğe yönelik randomize kontrollü çalışmalara dayanan bir kanıt olmasa da, metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonlarında vankomisin en önemli tedavi seçeneğidir. Bu konudaki tercih çoğunlukla olgu serilerine dayanmaktadır^{7,8}. Yanıtsız olgularda, bizim olgumuzda olduğu gibi beyin omurilik sıvısı (BOS)'na nispeten iyi geçen antibiyotiklerle kombinasyon tedavisi denenebilir. Bu kombinasyonlarla başarısız olunan olgularda ise linezolid alternatif olarak kullanılabilir.

Linezolid, oksazolidinon sınıfı antibiyotiklerin klinik kullanıma giren ilk örneğidir. Çok ilaca dirençli enterokoklara, pnömokoklara ve metisiline dirençli olanlar dahil stafilokoklara etkilidir. MRSA pnömonilerinde ve yumuşak doku enfeksiyonlarında etkili olduğu bildirilmiştir^{5,9}. İlacın BOS'a geçişi de mükemmeldir (BOS/kan oranı > 1) ve bakterisidal olmamasına rağmen MRSA menenjitlerinde ve endokarditlerinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır^{10,11}. Beyin apselerinin tedavisi konusunda linezolid ile vankomisini karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamış; bununla birlikte linezolidin tavşanda MRSA menenjit modelinde vankomisinden daha az etkin olmadığı rapor edilmiştir¹². Literatürde linezolid ile tedavi edilmiş MRSA'ya bağlı beyin apsesi olgusu son derece az sayıdadır^{10,11,13}. Bu olgu bildiğimiz kadarıyla Türkiye'den yayınlanan ilk olgudur. Olgumuzun vankomisine yanıtız olması, vankomisinin BOS'a geçişinin düşük olmasından kaynaklanabilir¹⁴. Başka bir olasılık ise, suşun vankomisin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerinin yüksek olması olabilir. *S.aureus* enfeksiyonlarında, vankomisin MİK değeri arttıkça mikrobiyolojik yanıt oranı azalmaktadır. Moise ve arkadaşları¹⁵, *S.aureus* bakteriyemisi olan hastalarda yaptıkları çalışmada, vankomisin MİK değerinin 0.5, 1 ve 2 mg/l olması durumunda, vankomisin ile mikrobiyolojik eradikasyon oranlarını sırasıyla %77, %71 ve %21 olarak bildirmişlerdir. Olgumuzda ne yazık ki bu olasılığı doğrulamak amacıyla suşun MİK değerlerinin çalışılması mümkün olmamıştır. Sonuç olarak olgumuz, vankomisine yanıtız beyin apsesi olgularında linezolidin bir kurtarma tedavisi seçeneği olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sharma R, Mohandas K, Cooke RP. Intracranial abscesses: changes in epidemiology and management over five decades in Merseyside. *Infection* 2009; 37: 39-43.
2. Sichizya K, Fieggen G, Taylor A, Peter J. Brain abscesses-the Groote Schuur experience, 1993-2003. *S Afr J Surg* 2005; 43: 79-82.
3. Roche M, Humphreys H, Smyth E, et al. A twelve-year review of central nervous system bacterial abscesses; presentation and aetiology. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 803-9.
4. Sipahi OR. Economics of antibiotic resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6: 523-39.
5. Usluer G, Unal S. Linezolid. *Flora* 2005; 10(Ek 4): 3-16.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 16th Informational Supplement. M100-S16, 2006. CLSI, Wayne, PA.
7. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS (eds). The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 2009, 39th ed. Antimicrobial Therapy, Inc, Sperryville, VA.
8. Deda H. Epidural apse, subdural ampiyem ve beyin apsesi, s: 1447-53. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds), *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2008, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
9. Efe S, Sınırtaş M, Ozakin C. In vitro susceptibility to linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus* strains. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43: 639-43.
10. Cunha BA, Krol V, Kodali V. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) mitral valve acute bacterial endocarditis (ABE) in a patient with Job's syndrome (hyperimmunoglobulin E syndrome) successfully treated with linezolid and high-dose daptomycin. *Heart Lung* 2008; 37: 72-5.
11. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 296-308.

12. Calik S, Turhan T, Yurtseven T, Sipahi O, Buke C. Vancomycin versus linezolid in the therapy of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 16-19 May 2009. Helsinki. P 1023.
13. Naesens R, Ronsyn M, Druwé P, Denis O, Ieven M, Jeurissen A. Central nervous system invasion by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Med Microbiol 2009; 58 (Pt 9): 1247-51.
14. Sipahi OR, Arda B, Yurtseven T, et al. Vancomycin versus teicoplanin in the therapy of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) meningitis. Int J Antimicrob Agents 2005; 26: 412-5.
15. Moise PA, Sakoulas G, Forrest A, Schentag JJ. Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 2582-6.