

ACINETOBACTER BAUMANNII İZOLATLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ: 2002 YILI İBNİ SİNA HASTANESİ VERİLERİ

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *ACINETOBACTER BAUMANNII* ISOLATES:
DATA FROM IBNI SINA HOSPITAL IN THE YEAR 2002

Özay ARIKAN AKAN*

ÖZET: *Acinetobacter* türleri hastane enfeksiyonlarında önemli rol oynayan bakterilerdir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde kolonize olarak enfeksiyonlara yol açarlar. Çoklu antibiyotik direnci bu bakterilerde son yıllarda karşımıza çıkan önemli bir sorundur. Bu çalışmada, 2002 yılı içerisinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina hastanesinde yatmakta olan erişkin hastalardan izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının beta-laktam, aminoglikozid, beta-laktamaz inhibitörlü beta-laktamlar ve karbapenem grubu antibiyotiklere karşı duyarlılık durumunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, 99'u kan, 71'i apse, 26'sı idrar ve 81'i alt solunum yolu örneklerinden olmak üzere toplam 277 izolat dahil edilmiştir. Suşların çalışılan antibiyotiklere karşı direnç oranları; netilmisine %31.2, sulbaktam-sefoperazona %44.6, imipeneme %53.6, amikasinine %59.8, tobramisine %59.9, siprofloksasine %74, gentamisine %78, tikarsilin-klavulanik aside %78.3, sulbaktam-ampisiline %79.5, kotrimoksazole %82.3, tikarsiline %84.8, piperasilin-tazobaktama %87.3, seftazidime %88.1 ve piperasiline %92.1 olarak saptanmıştır. İzolatların hastane bölümlerine göre karşılaştırılması sonunda, en az direncin saptandığı netilmisin ve sulbaktam-sefoperazon dışında, reanimasyon bölümünden elde edilen suşlarının diğer bölümlerden elde edilen suşlara göre anlamlı oranda dirençli olduğu belirlenmiştir. Hastanemizde izole edilen *A.baumannii* suşlarında in-vitro antibiyotik direncinin yüksek olması, kontrollü antibiyotik kullanımının ve enfeksiyon kontrol kurallarının uygulanmasının önemini vurgulamak açısından dikkat çekicidir.

Anahtar sözcükler: *Acinetobacter baumannii*, antibiotic resistance.

ABSTRACT: *Acinetobacter spp.* have a special role in nosocomial infections. They usually colonize intensive care units and cause infections. Multiple antibiotic resistance is observed to be an important problem in *Acinetobacter* isolates in recent years. The aim of this study was to evaluate the susceptibilities of 277 *Acinetobacter baumannii* strains (99 blood, 71 abcess, 26 urine, 81 lower respiratory tract isolates) isolated from adult patients hospitalized in Ankara University İbni Sina Hospital during one year period in 2002. The resistance rates of the strains

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı, Ankara.

against studied antibiotics were found as follows; 31.2% for netilmicin, 44.6% for sulbactam-cefoperazone, 53.6% for imipenem, 59.8% for amikacin, 59.9% for tobramycin, 74% for ciprofloxacin, 78% for gentamicin, 78.3% for ticarcillin-clavulanate, 79.5% sulbactam-ampicillin, 82.3% for cotrimoxazole, 84.8% for ticarcillin, 87.3% for piperacillin-tazobactam, 88.1% for ceftazidime and 92.1% for piperacillin. When the isolates obtained from the reanimation unit were compared with the isolates obtained from the other hospital units, a significantly high level of resistance was found from the isolates obtained from the reanimation unit except netilmicin and sulbactam/cefoperazone. The high rate of in-vitro antibiotic resistance of the *A.baumannii* strains indicated the importance of controlled antibiotic usage and appliance of hospital infection control measures.

Key words: Acinetobacter baumannii, antibiotic resistance.

G İ R İ Ş

Acinetobacter türlerinin özellikle nemli ortamlarda yerleşerek enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. Hastane enfeksiyonlarına neden olan Gram negatif basiller arasında gittikçe artan bir öneme sahip olan bu türlerin yol açtığı enfeksiyonların bir özelliği de, çoklu ve artan antibiyotik direnci nedeniyle tedavi güçlüğü yaratmalarıdır^{1,2}.

Bu çalışmada, İbni Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden izole edilen *A.baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılık durumunun belirlenmesi ve dirençli suşların kliniklere göre dağılımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREK ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarına 1 Ocak-31 Aralık 2002 tarihleri arasında servislerde yatan erişkin hastalardan gönderilen kültürlerden izole edilen 277 suş dahil edildi. Seçilen bakterilerin klinik olarak anlamlı örneklerden izole edilmiş olmasına dikkat edildi. Kantitatif olarak çalışılan kültürlerde anlamlı sayının üzerindeki üremeler veya mikroskopik olarak enfeksiyonu desteklenen örnekler çalışmaya alındı, kolonizasyon etkeni olarak düşünülen bakteriler kapsam dışında tutuldu. Aynı hastaya ait birden fazla üreme olduğu durumlarda, invaziv enfeksiyonu gösteren bir tek suş çalışmaya alındı, ardışık üreme durumlarında ise izolasyonlar arasında en az yedi gün olmasına dikkat edildi.

Örnekler laboratuvarında standart mikrobiyolojik yöntemler ile muamele edildi³. Bakterilerin ileri tiplendirmesi ve antibiyogramları mini API (bioMerieux, Fransa) ile yapıldı. Çalışılan antibiyotikler; amikasin, gentamisin, netilmisin, tobramisin, seftazidim, piperasilin, piperasilin-tazobaktam, tikarsilin, tikarsilin-klavulanik asit, kotrimoksazol, siprofloksasin, imipenem, sulbaktam-sefoperazon ve sulbaktam-ampisilin idi. Kullanılan standart antibiyogram panelinde olmayan sulbaktam-ampisilin ve sulbaktam-sefoperazon, National Committee for Control of Laboratory Standards (NCCLS) önerilerine uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile çalışıldı⁴.

Değerlendirmede dirençli ve orta duyarlı suşlar birarada değerlendirildi. Servislere göre antibiyotik direncinin kıyaslanmasında ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmanın gerçekleştirildiği bir yıl içinde izole edilen *A.baumannii* suşlarının, örnek tiplerine ve örneklerin gönderildiği bölümlere göre dağılımı Tablo I'de görülmektedir.

Tablo I: *A.baumannii* Suşlarının İzole Edildiği Örnek Tipleri ve Bölümlere Göre Dağılımı

Bölümler	Örnek Tipleri				Toplam
	Kan	ASY*	Apse	İdrar	
Cerrahi bölümler	6	4	20	8	38
Dahili bölümler	8	9	9	8	34
Hematoloji-Onkoloji	24	4	5	4	37
Reanimasyon ünitesi	61	64	37	6	168
Toplam	99	81	71	26	277

* ASY: Alt solunum yolu örnekleri (trakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj, balgam).

Çalışmada, in-vitro koşullarda direnç oranının en düşük olduğu antibiyotiklerin netilmisin (%31.2) ve sulbaktam-sefoperazon (%44.6) olduğu, beta-laktam grubuna direnç oranlarının %80'in üzerinde saptandığı ve imipenem direncinin %74 olduğu görülmüştür (Tablo II).

Tablo II: *A.baumannii* İzolatlarının Antibiyotiklere Direnç Oranları

Antibiyotik (Çalışılan Bakteri Sayısı)	Direnç Oranı (%)
Amikasin (277)	59.8
Gentamisin (277)	78.0
Netilmisin (173)	31.2
Tobramisin (277)	59.9
Seftazidim (277)	88.1
Piperasilin (277)	92.1
Tikarsilin (277)	84.8
Tikarsilin-klavulanik asit (263)	78.3
Piperasilin-tazobaktam (277)	87.3
Kotrimoksazol (277)	82.3
Siprofloksasin (277)	74.0
İmipenem (277)	53.6
Sulbaktam-ampisilin (260)	79.5
Sulbaktam-sefoperazon (260)	44.6

İzolatların hastane bölümlerine göre duyarlılık dağılımı incelendiğinde, reanimasyon ünitesine ait suşların, diğer bölümlere oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek dirence sahip oldukları belirlenmiştir. Bunun tek istisnası netilmisin ve sulbaktam-sefoperazon olmuştur (Tablo III).

Tablo III: Reanimasyon Ünitesi İle Hastanenin Diğer Bölümlerine Ait İzolatların Antibiyotiklere Karşı Direnç Oranlarının Karşılaştırılması

Antibiyotik	Reanimasyon Ünitesi İzolatlarının Direnç Oranı (%)	Diğer Bölümlere Ait İzolatlarının Direnç Oranı (%)	P Değeri
Amikasin	65.5	50.9	0.0155
Gentamisin	82.1	71.6	0.0357
Netilmisin	31.1	31.3	0.975
Tobramisin	66.7	49.5	0.0048
Seftazidim	94.6	78.0	0.0003
Piperasilin	97.6	83.5	0.0002
Tikarsilin	94.0	70.6	0.0002
Tikarsilin-klavulanik asit	87.0	64.4	0.0001
Piperasilin-tazobaktam	94.0	76.9	0.0001
Kotrimoksazol	88.7	72.5	0.0009
Siprofloksasin	79.2	66.1	0.0145
İmipenem	63.7	38.0	0.0001
Sulbaktam-ampisilin	87.4	67.0	0.0091
Sulbaktam-sefoperazon	46.9	41.0	0.64

TARTIŞMA

Hastane enfeksiyonları, hastaneye yatan hastaların %5-25'inde ortaya çıkan, morbidite ve mortalitesi yüksek olduğundan özel bir öneme sahip enfeksiyonlardır. Etken olan bakteriler hastaneler arası değişiklik gösterirlerse de, Gram negatif basiller ilk sıralarda yer almaktadır^{5,6}. *Acinetobacter* türlerinin sıklığı da gözardı edilemeyecek kadar fazladır. Bu enfeksiyonların en sık görüldüğü servisler yoğun bakım üniteleridir. Ülkemizde yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmalarda bu bakterilerin önemi gösterilmiştir^{7,8}. Bu enfeksiyonlarda; intravenöz kateter kullanımı, mekanik ventilasyon uygulamaları, altta yatan önemli hastalıklar, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, total parenteral ve enteral beslenme, trakeostomi, uzun süreli hospitalizasyon ve kontamine sıvılar risk faktörleri olarak belirlenmiştir. *Acinetobacter* türleri öncelikle cansız yüzeylere yapışabilme özelliği nedeniyle yara dokusu, solunum yolları, gastrointestinal sistem ve ciltte kolonizasyon yaparlar. Bunu, mortalitesi ortalama %30-50 arasında belirtilmiş olan enfeksiyonlar izler. Mortalitede rol oynayan faktörlerden birisi de uygunsuz antibiyotik kullanımıdır^{5,9}.

Acinetobacter enfeksiyonlarının tedavisinde, beta-laktam antibiyotikler, karbapenemler, aminoglikozidler ve kinolon türevleri kullanılabilir. Günümüzde izole edilen bakterilerin çoğu sefalosporinazlar, "efflux" pompaları ve dış membran geçirgenliğinde azalma gibi kompleks mekanizmalarla, kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklere bile direnç kazanmışlardır¹⁰⁻¹². Çalışmamızda, *Acinetobacter* suşlarının aminoglikozidlere direnci %60-80 arasında değişen oranlarda saptanmış, en az direnç oranının %31.2 ile netilmisine karşı olduğu görülmüştür. Bunun nedeni, netilmisinin hastanemizde az tüketilen bir antibiyotik olması olabilir. Sonuçlarımız,

ülkemizde yapılan ve yoğun bakım ünitelerini de içine alan çalışmalarda aminoglikozidlere karşı bildirilen sonuçlara benzer veya biraz düşüktür^{7,8,13,14}. Beta-laktam antibiyotiklere karşı saptadığımız direnç oranları ise %80-90 arasında olup, reanimasyon ünitesinde bu oranlar %90'ı aşmaktadır.

Antibiyotiklere dirençli *Acinetobacter* suşları için elimizdeki önemli bir silah, karbapenem grubudur. Karbapenem grubu antibiyotikler, antibakteriyel spektrumlarının geniş olması, amfilik özellikleri nedeniyle bakteri membranlarından hızla geçebilmeleri, Amp C ve geniş spektrumlu beta-laktamazlara (ESBL) dirençli olmaları nedeniyle, çoklu dirençli Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında ilk sırada kullanılan antibiyotiklerdir. İn-vitro olarak duyarlı bulunan olan suşlar tedaviye iyi yanıt verirler. Bu gruba karşı direnç, porin değişimleri veya karbapenemleri hidrolize eden karbapenemazların varlığı, aktif pompa sistemlerinin indüklenmesi gibi mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır^{11,15-17}. Karbapenemazlar, diğer beta-laktamazlardan yapı ve hedef açısından farklı enzimler olup, *S. maltophilia* ve bazı *Bacteroides* suşlarında görülmektedirler. Bazı *Acinetobacter* suşlarında da bu tür enzimlere rastlanmaktadır¹⁵. Yurt dışında birçok merkezde imipeneme karşı hala düşük düzeyde direnç oranı saptanırken, ülkemizde Gram negatif bakterilerde imipenem direnci %20 ile özellikle yoğun bakım ünitelerinde %60-70'lere ulaşmaktadır^{13,14,18-20}. Bizim çalışmamızda da, yoğun bakım ünitelerinde imipenem direnci %64 iken yoğun bakım dışı servislerde %38 olarak belirlenmiştir. Bilinen tüm antibiyotiklere karşı direnç durumunda, tedavide tek seçenek olarak elimizde polimiksin B veya sulbaktam kalmaktadır. İn-vitro sinerji testleri çaresiz durumlarda tedavide yol gösterici olabilir. Sulbaktamın diğer beta-laktamaz inhibitörlerine (klavulanik asit ve tazobaktam) kıyasla intrinsik olarak *Acinetobacter* türlerine etkili olduğu gösterilmiştir²¹⁻²⁴. Sulbaktam, trimetoprim-sulfametoksazol ile birlikte kullanılabilir²⁵. Çalışmamızda sulbaktam-sefoperazon diğer antibiyotiklere oranla daha etkili görünürken sulbaktam-ampisilin duyarlılığının daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bunun direnç mekanizmaları ile açıklanması güçtür ve ileri incelemeler ile teyidi gerekmektedir.

Acinetobacter türlerinin direnç oranlarının yüksekliği, ileri dönemde bu bakteri enfeksiyonlarında tedavinin sorun olacağının bir göstergesidir. Bu enfeksiyonların tedavisinde, yeni antibiyotik politikalarını belirlemek kadar enfeksiyon kontrol politikalarını da belirlemek gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bergogne-Berezin E, Tower K: *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens, microbiological, clinical and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996, 9: 148-165.
2. Towner KJ: Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp. J Med Microbiol 1997, 24: 584-602.
3. Konemann EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (Eds): Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 1992, 4th ed. JB Lippincott Company, Philadelphia.
4. National Committee for Control of Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 1990, 4th ed. Approved Standard M2-A4, NCCLS, Villanova, Pa.
5. Rubinstein E, Levy I: *Acinetobacter* spp. and other non-fermentative pathogens causing nosocomial bacteremias. Clin Microbiol Infect 1999, 5: 29-32.

6. Yalçın AN: Nozokomiyal Gram negatif çomak infeksiyonları. Klimik Derg 2000, 13: 23-25.
7. Gür D, Ünal S ve ark: Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. Flora 1996, 3: 153-159.
8. Aygün G, Utku T, Dikmen Y ve ark: Yoğun Bakım Ünitesinde kan kültüründen izole edilen mikroorganizmalar. Flora 2002, 7: 94-98.
9. Clisneros JM, Reyes MJ, Pachon J, et al: Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, clinical findings and prognostic features. Clin Infect Dis 1996, 22: 1026-1032.
10. Chastre J, Trouillet JL: Problem pathogens (*Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*). Semin Respir Infect 2000, 15: 287-298.
11. Gülay Z: Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve çözüm önerileri: Beta-laktamlara ve karbapenemlere direnç. Hastane İnfeksiyonları Derg 2001, 5: 210-229.
12. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. 2000, 3th ed. Churchill Livingstone, New York.
13. Arda B, Yamazhan T, Ulusoy S, Özinel MA: Yoğun bakım ünitelerinde izole edilen *Paeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik duyarlılığındaki dört yıllık değişim (1995-1999). Hastane İnfeksiyonları Derg 2001, 5: 49-53.
14. Atay T, Biçmen M, Gülay Z: Kan kültürlerinden izole edilen Gram negatif nonfermentatif çomaklar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2002, 16: 108.
15. Bal Ç: Beta-laktamazlar: Güncel durum. Flora 2003, 8: 111-123.
16. Livermore DM, Woodford N: Carbapenemases: A problem waiting? Curr Opin Microbiol 2000, 3: 489-495.
17. Hancock REW: Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and non-fermentative Gram-negative bacteria. Clin Infect Dis 1998, 27 (Suppl 1): 93-99.
18. Mendes C, Hsiung A, Kiffer C, et al and Mystic Study Group: Evaluation of the in vitro activity of 9 antimicrobials against bacterial strains isolated from patients in intensive care units in Brazil. Mystic Antimicrobial Surveillance Program. Braz J Infect Dis 2000, 4: 236-244.
19. Özgüneş N, Aydın ÖŞ, Ergen P, Ceylan N, Özsoy A, Aydın H: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik direnci. SSK Göztepe Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği. Ankem Derg 2002, 16: 110.
20. Öksüz S, Genç L, Günel S, Öngen B, Gürler N: 2002 yılında kan kültüründen izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere direnç durumu. Ankem Derg 2003, 17: 89.
21. Urban C, Go E, Marino N, et al: Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype *anitratus*. J Infect Dis 1993, 167: 448-451.
22. Jimenez-Mejias ME, Pachon J, Becerril B, et al: Treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with ampicillin/sulbactam. Clin Infect Dis 1997, 24: 932-935.
23. Stein A, Raoult D: Colistin: An antimicrobial for the 21st century. Clin Infect Dis 2002, 35: 901-902.
24. Go ES, Urban C, Burns J, et al: Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. Lancet 1994, 344: 1329-1332.
25. Giamarellos-Bourboulis EJ, Karnesis L, Giamarellou H: Synergy of colistin with rifampin and trimetoprim-sulfamethoxazole on multidrug resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. Diagn Microbiol Infect Dis 2002, 44: 250-263.