

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ACINETOBACTER CİNSİ BAKTERİLERİN KEMOTERAPÖTİKLERE İN-VİTRO DUYARLILIKLARI

Bekir KOCAZEYBEK, Hüseyin ÇAKAN, Emine KÜÇÜKATEŞ

ÖZET

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 100 *Acinetobacter* suşunun tür tanısı ve çeşitli kemoterapötiklere in-vitro duyarlılıkları Sceptor (Becton-Dickinson) cihazında incelenmiştir. Suşların 65'i *A.lwoffii*, 35'i *A.baumannii* olarak idantifiye edilmiş, en etkili antibiyotiklerin amikasin ve siprofloksasin olduğu, onları imipenemin izlediği saptanmıştır. Etkinlikte 3. sırada olmasına rağmen imipeneme 13 suшта direnç gelişmesi dikkati çekmiştir.

SUMMARY

In-vitro sensitivity to chemotherapeutics of Acinetobacter strains isolated from various specimens.

In-vitro sensitivity to various chemotherapeutics of 100 *Acinetobacter* strains isolated from various clinical specimens were determined by Sceptor (Becton-Dickinson). Sixty five strains were identified as *A.lwoffii* and 35 as *A.baumannii*. The most effective antibiotics were found to be amikacin and ciprofloxacin, which were followed by imipenem. Although it is in the 3rd rank in efficiency, the imipenem resistance in 13 strains was found to be important.

GİRİŞ

Acinetobacter türleri hastaneler ve özellikle Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ)'nde yatan ve bağımsızlığı azalmış hastalarda önemi gittikçe artan infeksiyon etkenleri arasındadır (4). Gelişigüzel antibiyotik kullanımı ve özellikle cerrahi branşlarda bilinçsiz ve rastgele antibiyotik profilaksisi son yıllarda hastane infeksiyonu etkenleri sıralamasında *Acinetobacter*'leri önemli bir patojen haline getirmiştir (8,15). Hastaneler ve özellikle YBÜ'lerde antibiyotiklere karşı bakterilerde gözlenen direnç artışı yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanan hastane infeksiyonlarına neden olmaktadır (8).

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 1996 ile Temmuz 1997 tarihleri arasında İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü ve Florence Nightingale Hastanesi Kardiyoloji ve Kalb-Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Üniteleri ile servislerden gönderilen örneklerden izole non-fermentatif, Gram negatif kokobasil şeklinde, oksidaz ve hareket negatif, katalaz pozitif suşlar toplanmıştır. Toplanan 100 suşun izole edildiği klinik örnekler tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. *Acinetobacter* suşlarının izole edildiği klinik örnekler.

Klinik örnek	Sayı (= %)
Kan	58
Aspirasyon kateter ucu	34
Periton sıvısı	4
CVP line ucu	1
Plevra sıvısı	1
Perikard sıvısı	1
Aort kapağı	1
Toplam	100

Suşların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık paternleri otomatik Sceptor cihazında (Becton-Dickinson) Gram negatif breakpoint+ID panelinde yapılmıştır. Cihazda kullanılan antibiyotiklerin konsantrasyonları ve direnç sınırları NCCLS kriterlerine göre değerlendirilmiş (Tablo 2) ve *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 kontrol suşu olarak kullanılmıştır.

BULGULAR

İzole edilen 100 *Acinetobacter* suşunun 65'i *Acinetobacter lwoffii*, 35'i *Acinetobacter baumannii* olarak belirlenmiş, diğer türler saptanmamıştır.

Suşların 21 kemoterapötik maddeye duyarlılık durumu Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Denenen antibiyotik konsantrasyonları ve direnç sınırları, sayı= % olarak duyarlılık sonuçları.

Antibiyotik	Konsantrasyon	Direnç sınırı (µg/ml)	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Amikasin	16,32,64	16	95	0	5
Amoksisilin-klavulanik asit	8/4, 16/8	8/4	62	0	38
Ampisilin	8,16,32	8	73	0	27
Ampisilin-sulbaktam	8/4, 16/8, 32/16	8	78	0	22
Aztreonam	8,16,32	8	25	0	75
Sefazolin	8,16	8	14	0	86
Sefoperazon	16,32,64	8	30	4	66
Sefotaksim	8,32,64	16	8	0	92
Sefotetan	16,32	8	15	3	82
Seftazidim	8,16,32	16	9	4	87
Seftriakson	8,16,32	8	10	12	78
Sefuroksim	4,8,16	4	6	0	94
Siprofloksasin	1,2,4	1	88	0	12
Gentamisin	4,8	4	81	0	19
Imipenem	4,8	4	87	0	13
Piperasilin	16,32,64	16	38	3	59
Tetrasiklin	4,8	4	78	0	22
Tikarsilin	16,64,128	16	76	0	24
Tikarsilin-klavulanik asit	16/2, 64/2	16/2	71	0	29
Tobramisin	4,8,16	4	63	0	37
Trimetoprim-sulfa.	2/38	2/38	19	0	81

TARTIŞMA

Pnömoni, trakeobronşit gibi en fazla görülen klinik tablolar ile üriner sistem infeksiyonları, septisemi ve endokarditten sorumlu olabilen *Acinetobacter*'ler hastane kaynaklı endemi veya hastane epidemisi oluştururlar (3,4,7,12). Araştırmamızda hastane kaynaklı 100 *Acinetobacter* suşunun 65'i *A.lwoffii*, 35'i *A.baumannii* olarak tanımlanmıştır. Diğer iki tür *A.johansonii* ve *A.hemolyticus* izole edilmemiştir. Literatür bilgileri, çalışma sonucumuzdan farklı olarak hastane kaynaklı *A.baumannii* suşlarının, *A.lwoffii* suşlarına göre daha fazla izole edildiğini göstermektedir (1,3,4,7,8,10,12). Sonuçlarımızın farklı olması, suşların çoğunluğunu topladığımız Kardiyoloji Enstitüsü Kalb ve Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesinde 1994'e kadar fazlaca izole edilmeyen *A.lwoffii* suşunu kalp kapağında ve kanında taşıyan bir hastanın diğer hastalara odak oluşturabilecek şekilde uzun süre yatması ve bu suşun üniteye yayılması ile açıklanabilir. Nitekim daha sonra yoğun bakım ünitesinde aynı antibiyotik paternini gösteren *A.lwoffii* suşları değişik hastaların değişik örneklerinden izole edilmiştir.

Çalışmamızda izole edilen *Acinetobacter* suşlarına en etkili antibiyotikler olarak % 95 etkinlik ile amikasin, % 88 ile siprofloksasin ve % 87 ile imipenem saptanmıştır. 3. kuşak sefalosporinlere ortalama % 81 oranında direnç gözlenirken, aminoglikozitlere ortalama % 20 oranında direnç saptanmıştır. İspanya'da yapılan bir çalışmada 177 klinik örnekten izole edilen *Acinetobacter* suşlarına en etkili antibiyotiklerin % 99 etkinlik ile karbapenem grubu antibiyotikler olduğu bildirilmiştir (2). Gür ve arkadaşlarının (5) ülkemizde 9 merkez ile yaptıkları çalışmada 87 *Acinetobacter* suşuna en etkili antibiyotik olarak imipenem bulunurken, aynı sonucu Tansel ve arkadaşları (13) da hastane kaynaklı *Acinetobacter* suşlarında almışlardır. Araştırma sonucumuz bu iki çalışmanın sonucundan farklı bulunmuş, imipenem etkinlikte üçüncü sırayı almış, imipeneme direnç oranı % 13 ile diğer iki çalışmaya göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca araştırmamızda saptanan imipenem dirençli suşların çoğunluğu *A.lwoffii* olup, antibiyotik duyarlılık paternleri 1994 yılında izole ettiğimiz suşun antibiyotik duyarlılık sonuçlarına benzerlik göstermiştir. İmipenem genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) oluşturan bakterilere karşı en etkili antibiyotik olarak kabul edildiğinden bilinçsiz, yaygın ampirik kullanıma bağlı gelişen imipenem direncinde önemli olan direnç mekanizmasının bakterinin dış membran proteinlerinden Opr D'nin eksikliğinin olduğu ileri sürülmektedir (5,9,11).

Suşlarımızın çoğunluğunda üçüncü kuşak sefalosporin ve aztreonam direnci, klavulanik asit ve imipenem duyarlılığı gözlenmiştir. *Acinetobacter*'lerde beta-laktam antibiyotiklere karşı alınan sonuçlar, bu suşlarda direncin ESBL yapımına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Aminoglikozidlerden amikasin, tobramisın ve gentamisinin kullanıldığı çalışmamızda *Acinetobacter*'lere amikasinin etkinliği tobramisinden daha yüksek bulunmuştur. Öztürk ve arkadaşlarının (10) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yaptıkları çalışmada aminoglikozidlerden amikasin en etkili antibiyotik olarak belirlenirken, Gür ve arkadaşları (5) ise 9 değişik merkezden izole edilen 87 *Acinetobacter* suşunda sadece % 56 oranında amikasin etkinliği belirlemişlerdir. Balkanlı (1) İstanbul Tıp Fakültesi'nde 16 *Acinetobacter* suşu ile yaptığı çalışmada ise tobramisini en etkili antibiyotik olarak saptamıştır. *Acinetobacter*'le-

re karşı aminoglikozid etkinliğinin değişik merkezlerde değişik oranlarda bulunması aminoglikozid modifiye edici enzimlerin hastane, bölge ve hatta ülkelere göre değişkenlik göstermesiyle açıklanmaktadır (6,14). Suşları topladığımız merkezde tobramisin direnç oranının amikasinine göre yüksek olması tobramisinin 10 yıla yakın profilaksi amacı ile yaygın kullanımına bağlanabilir. Ayrıca plazmide bağımlı inaktivasyon enzimleri ile gelişen direncin kanamisinin, gentamisinin ve tobramisinin klinik uygulamadaki yerini kısıtladığı, amikasinin ise bu enzimlere en az duyarlı olduğu, bundan dolayı amikasin direncinin diğer aminoglikozidlere göre fazla gelişmediği bildirilmektedir (16).

Sonuçlarımız, Yoğun Bakım Ünitesinde invaziv araç gereç kullanımı ile immünite basılanmasına bağlı infeksiyonlarda klinik önemi günden güne artan *Acinetobacter* suşlarında yeni kuşak sefalosporinlere karşı direncin yüksek olduğunu, daha önemlisi ESBL sentezi durumunda en etkili antibiyotik olarak kullanılması önerilen imipeneme, yaygın kullanımına bağlı olarak, yüksek oranda direnç geliştirebileceğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Balkanlı O: Muayene maddelerinden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının alt türlere ayrılması ve çeşitli antibiyotik ve kemoterapötik maddelere duyarlılığının incelenmesi, *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul (1989).
- 2- Garcia A M I, Alarcon T, Lopez B M: Emergence of resistant isolates of *Acinetobacter calcoaceticus*, *A.baumannii* complex in a Spanish hospital over a five-year period, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15: 512 (1996).
- 3- Glew R H, Moellering R C, Kunz L J: Infections with *Acinetobacter calcoaceticus*. Clinical and laboratory studies, *Medicine* 56: 79 (1977).
- 4- Graevenitz V A: *Acinetobacter alcaligenes*, *Moraxella* and other nonfermentative Gram-negative bacteria, "Murray R P, Baron J E, Pfaller A M, Tenover C F, Tenover H R (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6. baskı" kitabında s. 520, ASM Press, Washington (1995).
- 5- Gür D, Ünal S: Yoğun Bakım Ünitelerinde izole edilen Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *Flora* 3: 153 (1996).
- 6- Joseph D C Y, Robert C, Moellering J R: Antibacterial agents, "Murray R P, Baron J E, Pfaller A M, Tenover C F, Tenover H R (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6. baskı" kitabında s. 187, ASM Press, Washington (1995).
- 7- Kocazeybek B, Küçükates E, Bilal S, Çakan H, Mert A, Sarıoğlu T, Güzelsoy B: *Acinetobacter lwoffii*'ye bağlı bir endokardit olgusu, *İnfeksiyon Derg* 10: 75 (1996).
- 8- Koneman E W, Allen D, Janda W M, Schreckenberger P C, Winn W C: Nonfermentative Gram-negative bacilli, *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 4. baskı kitabında s. 185, J B Lippincott Co, Philadelphia (1992).
- 9- Livingstone D, Gill M J, Wise R: Mechanisms of resistance to the carbapenems, *J Antimicrob Chemother* 35: 1 (1995).
- 10- Öztürk R, Köksal F, Eroğlu C, Samastı M: *Acinetobacter* cinsi bakterilerin antimikrobik maddelere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 9: 121 (1995).

- 11- Quinn J P: Clinical significance of extended spectrum beta-lactamases, *Eur J Clin Microbiol Dis* 13 (Suppl 1): 39 (1994).
- 12- Rubin S J, Granato P A, Wasilovskas B L: Glucose-nonfermenting Gram negative bacteria, "Balows A, Hausler W J, Shadomy H J (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 4. baskı" kitabında s. 330, Am Soc Microbiol, Washington (1985).
- 13- Tansel Ö, Uzel S, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S: Hastane kaynaklı Acinetobacter suşlarının dağılımları ve antibiyotiklere duyarlılıkları, 5. *Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre kitabı, s. 47, İstanbul (1995).
- 14- Topçu Willke A: Aminoglikozidler, "Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M (eds): *Enfeksiyon Hastalıkları*" kitabında s. 143, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (1996).
- 15- Verbist L: Epidemiology and sensitivity of 8625 ICU and hematology/oncology bacterial isolates in Europe, *Scand J Infect Dis* 91 (Suppl): 14 (1993).
- 16- Young E J: Antibiotic resistance patterns during aminoglycoside restriction, *Am J Med Sci* 290: 223 (1985).