

# KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ACINETOBACTER CİNSİ BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIĞI

İlknur KALELİ<sup>1</sup>, Nural CEVAHİR<sup>1</sup>, Hüseyin TURGUT<sup>2</sup>

## ÖZET

Klinik örneklerden izole edilen 74 *Acinetobacter* suşunun çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları NCCLS kriterlerine göre disk difüzyon yöntemiyle incelenmiş, duyarlı suşların oranı imipeneme % 88, siprofloksasine % 31, gentamisin ve trimetoprim-sulfametoksazole % 18, amikasin % 16, seftazidime % 15, amoksisilin-klavulanata % 9, sefotaksim ve seftriaksona % 5, sefoperazona % 3 olarak saptanmıştır. Tüm izolatlar kloramfenikol ve sefalotine dirençli bulunmuştur. *Acinetobacter* infeksiyonlarında en etkili antibiyotiğin imipenem olduğu, sefalosporinlere, aminoglikozitlere, trimetoprim-sulfametoksazole, kloramfenikole, siprofloksasine ve amoksisilin-klavulanata ise yüksek oranda direnç olduğu sonucuna varılmıştır.

## SUMMARY

*Antibiotic susceptibilities of Acinetobacter species isolated from clinical specimens.*

The antibiotic susceptibility of 74 *Acinetobacter* strains were determined according to NCCLS recommendations by disk diffusion method. The ratios of susceptible strains were found as 88 % for imipenem, 31 % for ciprofloxacin, 18 % for gentamicin and trimethoprim-sulfamethoxazole, 16 % for amikacin, 15 % for ceftazidime, 9 % for amoxicillin-clavulanic acid, 5 % for cefotaxime and ceftriaxone, 3 % for cefoperazone. All isolates were resistant to chloramphenicol and cephalothin. It was concluded that the most effective antibiotic for *Acinetobacter* was imipenem and that this bacterium showed a significant degree of resistance to cephalosporins, aminoglycosides, trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin and amoxicillin-clavulanic acid.

## GİRİŞ

*Acinetobacter* türleri doğada toprak ve sularda yaygın olarak bulunur. Toplumun yaklaşık % 25'inin deri florasında yer aldığı bildirilmektedir (10). Bu mikroorganizmalar insanda pnömoni (özellikle endotrakeal tüp veya trakeostomisi olanlarda), endokardit, menenjit, deri ve yara infeksiyonları, peritonit (peritoneal diyaliz yapılmış hastalarda) ve üriner sistem infeksiyonlarına neden olur. *Acinetobacter* cinsi bakterilerin hastanede yatan hastalarda kolonizasyonda ve infeksiyonda belirgin rol oynadığı bildirilmekte, bakteriyemi, üriner sistem infeksiyonları ve sekonder menenjiti içeren çeşitli nozokomiyal infeksiyonlardan sorumlu tutulmaktadır. *Acinetobacter* türleri özellikle yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda ventilatöre bağlı pnömonilerden sıklıkla izole edilmektedir (5,12).

Bu çalışmada *Acinetobacter* cinsi bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına çeşitli kliniklerden gelen yatan hastalara ait örneklerden izole edilen 74 *Acinetobacter* spp. suşu çalışmaya alınmıştır. Örnekler % 5 koyun kanlı agara ve EMB agara ekilmiş, 35°C'de 24 saatlik inkubasyondan sonra koloni morfolojisi, oksidaz ve katalaz aktivitesi, Gram boyanma ve biyokimyasal özellikleri incelenmiştir. İdentifikasyon işlemleri API 20 NE kiti ile desteklenmiştir. Antibiyotik duyarlılığı için 0.5 Mc Farland bulanıklığında hazırlanan bakteri süspansiyonları Mueller Hinton agara yayılmış, amikasin, amoksisilin-klavulanat, sefoperazon, sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefalotin, siprofloksasin, gentamisin, imipenem, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), kloramfenikol duyarlılıkları NCCLS kriterlerine göre disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir (14). Orta derecede duyarlı suşlar dirençli olarak değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Yetmişdört *Acinetobacter* suşunun izole edildiği muayene maddelerinin gönderildiği klinikler tablo 1'de, muayene maddeleri veya alındığı bölgeler tablo 2'de gösterilmiştir. Suşların 54'ü (% 73) *A. baumannii*, 20'si (% 27) *A. lwoffii* olarak idantifiye edilmiştir.

Tablo 1. Muayene maddelerinin gönderildiği klinikler.

Klinik	Sayı	(%)
Yoğun Bakım Ünitesi	35	(47)
Pediyatri	10	(14)
Beyin Cerrahisi	8	(11)
Ortopedi	7	(9)
İnfeksiyon Hastalıkları	7	(9)
İç Hastalıkları	4	(5)
Diğer	3	(4)

Tablo 2. İzolasyon yapılan örnek veya bölgeler.

	Sayı	(%)
Trakea	23	(31)
Yara	21	(28)
Kan	8	(11)
İdrar	7	(9)
Balgam	6	(8)
BOS	3	(4)
Göbek	3	(4)
Diğer*	3	(4)

\* Göz, torasentez sıvısı, diren.

Suşların antibiyotik duyarlılık sonuçları tablo 3'de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi suşların 65'i (% 88) imipeneme duyarlı bulunmuş, sefalotin ve kloramfenikole duyarlı suşa rastlanmamış, denenen diğer antibiyotiklere duyarlı suş oranı % 3 ile % 31 arasında değişmiştir.

Tablo 3. 74 *Acinetobacter* suşunun antibiyotik duyarlılıkları.

Antibiyotik	Duyarlı		Orta duyarlı		Dirençli	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Amoksisilin-klav.	7	(9)	26	(35)	41	(55)
İmipenem	65	(88)	1	(1)	8	(11)
Sefoperazon	2	(3)	3	(4)	69	(93)
Sefotaksim	4	(5)	3	(4)	67	(91)
Seftazidim	11	(15)	7	(9)	56	(76)
Seftriakson	4	(5)	10	(14)	60	(81)
Sefalotin	0	(0)	0	(0)	74	(100)
Gentamisin	13	(18)	1	(1)	60	(81)
Amikasin	12	(16)	1	(1)	61	(82)
Kloramfenikol	0	(0)	0	(0)	74	(100)
Siprofloksasin	23	(31)	0	(0)	51	(69)
TMP-SMX	13	(18)	0	(0)	61	(82)

## TARTIŞMA

*Acinetobacter* türleri son zamanlarda nozokomiyal infeksiyonların en önemli etkenleri arasına girmiştir. Antibiyotik tedavisinin kullanıldığı, cerrahi girişimin yapıldığı hastalarda ve yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalanlarda kolonizasyonlara ve infeksiyonlara neden olmaktadır (8). Çalışmamızda suşların % 47'si yoğun bakım bölümündeki hastalara aittir. Tansel ve ark.'nın (18) çalışmasında ise suşların % 32'si yoğun bakımdan, % 32'si cerrahi birimlerden izole edilmiştir. Çaylan ve ark.'nın (6) çalışmalarında da benzer şekilde suşların % 33'ü cerrahi yoğun bakım ünitesindeki hastalardan izole edilmiştir. Bu çalışmada *Acinetobacter* suşlarının izole edildiği hastaların % 95'inde periferik vasküler kateter, % 92'sinde önceden başlanmış antibiyotik tedavisi olduğu belirtilmiştir (6). Ayats ve ark. (4) *Acinetobacter*'lere bağlı salgınlarda majör rezervuarın hastanın kendi vücut bölgeleri olduğunu göstermişlerdir. Yoğun bakım hastalarında haftalık kültürler alınarak kolonizasyonun erken saptanması ve hızla uygun bariyer metotlarının alınmasının infeksiyonları önlemede önemli olduğu belirtilmiştir (4).

*Acinetobacter* infeksiyonları 1970'lerde ampisilin, ikinci kuşak sefalosporinler, minosiklin, karbenisilin, kolistin ve gentamisin ile tedavi edilmekte iken, bugün bu antibiyotiklerin çoğuna direnç olduğu belirtilmektedir (3). *Acinetobacter* suşlarının penisilin, ampicilin, sefalotine ve çoğu suşlarının kloramfenikole universal olarak dirençli olduğu bildirilmiştir (12). Çalışmamızda kloramfenikol ve sefalotine karşı % 100 oranında direnç olduğu saptanmıştır. Özyurt ve ark.'nın (15) çalışmasında da tüm suşlar kloramfenikole dirençli bulunmuştur.

Çalışmamızdaki *Acinetobacter* suşlarının 3. kuşak sefalosporinlere duyarlılıkları incelendiğinde seftazidime % 85, sefotaksime ve seftriaksona % 95, sefoperazona % 97 oranında direnç saptanmıştır. Ülkemizde 3. kuşak sefalosporinlere benzer şekilde oldukça yüksek direnç oranları bildirilmiştir. Sonuçlar en yakın tam sayılar olarak alındığında Tansel ve ark. (18) seftriaksona % 93; Karapınarlı ve ark. (11) sefotaksime % 95, seftriaksona % 92, seftizoksime % 92, seftazidime % 50; Seber ve ark. (17) sefuroksime % 100, seftazidime % 26, sefotaksime % 83, seftriaksona % 95 direnç saptamışlardır. Çaylan ve ark. (6) *Acinetobacter* suşlarında 3. kuşak sefalosporinlere % 20-23 oranında duyarlılık saptamış-

lardır. Özyurt ve ark. (15) seftazidime % 24 duyarlılık bulmuşlardır. Gales ve ark. (7), *A. baumannii* suşlarına en etkili sefalosporinin seftazidim olduğunu, fakat bu ajana dahi ancak % 9 oranında duyarlılık saptadıklarını bildirmişlerdir.

Aminoglikozidler, *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılmakta iken son yıllarda bu antibiyotiklere oldukça yüksek oranlarda direnç bildirilmektedir. Birçok merkezde gentamisine % 90'lara varan direnç geliştiği belirtilmiştir (3). Tobramisin ve amikasine karşı da direnç artmaktadır. Aminoglikozitlere bağlı bakteriyel direnç ribozomal direnç, membran geçirgenliğinde azalma, aminoglikozitleri modifiye edici enzimlere bağlı olarak gelişen direnç olmak üzere başlıca 3 mekanizma ile olmaktadır. Bunlar içinde en yaygın olanı aminoglikozid modifiye edici enzimlerle olan dirençtir (19). Aminoglikozid antibiyotikleri modifiye eden enzimlerin dağılımı ülkeden ülkeye, hatta hastaneden hastaneye değişmektedir. Bu da antibiyotik kullanımı sonucu oluşan seleksiyon baskısı ile farklı enzimlerin daha yaygın oluşuna bağlanmaktadır (9). Bu enzimlerin çoğunun transpozonlarda kodlandığı gösterilmiştir (3). Hacettepe Üniversitesi'nde 1980 yılında 93 *Acinetobacter* suşunun % 98'inin gentamisine duyarlı olduğu bulunmuş ve uygun antibiyotik olarak önerilmişken (1), Akan ve ark. (2) yine aynı hastanede 1993 yılında gentamisine % 38 oranında direnç bulmuştur. Çalışmamızda amikasine % 84, gentamisine % 82 oranında direnç saptanmıştır. Seber ve ark. (17) amikasine % 39, gentamisine % 96 oranında; Karapınarlı ve ark. (11) amikasine % 54, gentamisine % 87 oranında direnç saptamışlardır. Özyurt ve ark. (15) amikasine % 46, gentamisine % 17, Tansel ve ark. (18) amikasine % 52, gentamisine % 21 oranında duyarlılık saptamışlardır. Gales ve ark. (7) amikasine % 16 oranında duyarlılık bildirmişlerdir.

Çalışmamızda trimetoprim-sulfametoksazole % 82 oranında direnç saptanmıştır. Karapınarlı ve ark. (11) % 77, Özyurt ve ark. (15) % 99 oranında direnç saptamışlardır. Çaylan ve ark. (6) % 20, Tansel ve ark. (18) % 17 oranında duyarlılık tesbit etmişlerdir. *Acinetobacter* suşlarının trimetoprim-sulfametoksazole oldukça dirençli olduğu, antibiyotik duyarlılık testleri yapılmadan bu antibiyotiğin kullanılmaması gerektiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda siprofloksasine % 69 oranında direnç saptanmıştır. Seber ve ark. (17) bizimkinden yüksek (% 74), Karapınarlı ve ark. (11) (% 53), Özyurt ve ark. (15) (% 52), Tansel ve ark. (18) (% 53) ise daha düşük direnç bulmuşlardır. Bu sonuçlar ülkemizde siprofloksasine karşı oldukça yüksek direnç geliştiğini göstermektedir. Kinolonlara karşı direnç gelişimin engellenmesi için tedavi endikasyonlarının çok dikkatli seçilmesi yanında diğer antibiyotiklerle kombinasyon veya dönüşümlü uygulama önerilmektedir (20).

*Acinetobacter*'lerde beta-laktam antibiyotiklere direnç en sık beta-laktamaz enzim üretimiyle olur (13). Ülkemizde Vahaboğlu ve ark. (21) 8 Üniversite hastanesinden izole edilen 72 *Acinetobacter* suşunun 33'ünde (% 46'sında) PER 1 tip beta-laktamaz enzimi saptamışlardır. Beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotikler, beta-laktamaz üreten suşlarla oluşan infeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (16). Çalışmamızda amoksisilin-klavulanata % 91 oranında direnç saptanmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Seber ve ark. (17) % 100, Tansel ve ark. (18) % 99 ve Özyurt ve ark. (15) % 96 oranında direnç bulmuşlardır. Karapınarlı ve ark. (11) ise bizimkinden daha düşük (% 53) direnç tespit etmişlerdir. Pandey ve ark. (16) *Acinetobacter* suşlarında amoksisilin-klavulanata % 86 direnç saptadıklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda en etkili antibiyotiğin imipenem olduğu bulunmakla birlikte, bu antibiyotiğe dahi % 12 oranında direnç olduğu görülmüştür. Seber ve ark. (17) % 35, Karapınarlı ve ark. (11) % 18, Tansel ve ark. (18) % 3 oranında direnç bildirirken, Özyurt ve ark.'nın (15) çalışmasında direnç saptanmamıştır. Bu sonuçlarla *Acinetobacter* infeksiyonu tedavi-

sinde en etkili antibiyotiğin imipenem olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak; hastane infeksiyon etkenleri arasında önemli bir yere sahip olan *Acinetobacter* suşlarının özellikle yoğun bakım hastalarından sıklıkla izole edildiği görülmüştür. Bu suşların 3. kuşak sefalosporinlere, aminoglikozitlere, kinolonlara, amoksisilin-klavulanata, trimetoprim-sulfametoksazol ve kloramfenikole oldukça dirençli olduğu saptanmıştır. Bugün için en duyarlı antibiyotik imipenem olmakla birlikte, bu antibiyotiğe de direnç gelişmeye başlamıştır. Bu etkenle kolonizasyon ve infeksiyonlardan korunmak için gereksiz antibiyotik kullanımından ve invaziv girişimlerden kaçınmak gerektiği düşünülmüştür.

#### KAYNAKLAR

- 1- Akalın HE, Baykan M: Fermentasyon yapmayan Gram-negatif bakterilerin kültürlerine dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bül* 14:21 (1980).
- 2- Akan ÖA, Belek AS, Ergüven S: Pseudomonas dışı nonfermentatif Gram-negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 23:21 (1993).
- 3- Allen DM, Hartman BJ: *Acinetobacter* species, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4. baskı" kitabında s. 2009, Churchill Livingstone, New York (1995).
- 4- Ayats J, Corbella X, Ardanuy C, Dominquez MA, Ricart A, Ariza J, Martin R, Linares J: Epidemiological significance of cutaneous, pharyngeal, and digestive tract colonization by multiresistant *Acinetobacter baumannii* in ICU patients, *J Hosp Infect* 37:287 (1997).
- 5- Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM: *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*, 9. baskı, s. 386, Mosby Co. St Louis (1994).
- 6- Çaylan R, Aydın K, Köksal I, Volkan S: *Acinetobacter* suşlarının izole edildiği hastalardaki hazırlayıcı faktörler ve suşların antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 12:63 (1998).
- 7- Gales AC, Sader HS, Sinton S, Santos OP, Mendes KM: In vitro activity of ampicillin-sulbactam against clinical multiresistant *Acinetobacter baumannii* isolates, *J Chemother* 8:416 (1996).
- 8- Graevenitz AV: *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Moraxella* and other nonfermentative Gram-negative bacteria, "Murray PP, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6. baskı" kitabında s. 520, ASM, Washington (1995).
- 9- Gür D: Bakterilerde antibiyotiklere direnç, "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları*" kitabında s. 183, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (1996).
- 10- Holmes B, Howard BJ: Non fermentative Gram-negative bacteria, "Howard BJ, Keiser JF, Smith TF, Weissfeld AS, Tilton RC (eds): *Clinical and Pathogenic Microbiology*, 2. baskı" kitabında s. 358, Mosby Co, Washington (1993).
- 11- Karapınarlı K, Akgüneş A, Öncel K, Kurultay N, Türker M: Hastane enfeksiyonu etkeni olarak soyutlanan 39 *Acinetobacter* suşunun antibiyotiklere duyarlılığı, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Özet kitabı s. 12-227, Belek-Antalya, 4-9 Ekim (1998).
- 12- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 5. baskı, s. 286, Lippincott, New York (1997).
- 13- Ling JM, Tony KC, Cheng AF, Norrby SR: Susceptibilities to 23 antimicrobial agents and  $\beta$ -lactamase production of blood culture isolates of *Acinetobacter* species in Hong Kong, *Scand J Infect Dis (Suppl)* 101:21 (1996).
- 14- NCCLS: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test*, 6. baskı, Approved Standard, NCCLS Document M2-A6, 17 (No. 1) (1997).

- 15- Özyurt M, Albay A, Kısa Ö, Başustaoğlu A, Gün H: Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 12:365 (1998).
- 16- Pandey A, Kapil A, Sood S, Goel V, Das B, Seth P: In vitro activities of ampicillin-sulbactam and amoxicillin-clavulanic acid against *Acinetobacter baumannii*, *J Clin Microbiol* 11:3415 (1998).
- 17- Seber E, Sarıgüzel Sar N, Durmaz Çetin B, Yetişkul F, Tuncer F, Eren A: Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Gram-negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılığının E test ile araştırılması, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Özet kitabı s. 12-223, Belek-Antalya, 4-9 Ekim (1998).
- 18- Tansel Ö, Uzel S, Özüt, H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S: Hastane kaynaklı *Acinetobacter* suşlarının dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılığı, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 23:47 (1995).
- 19- Topçu AW: Aminoglikozitler, "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları*" kitabında s. 143, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (1996).
- 20- Topçu AW: Kinolonlar, "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları*" kitabında s. 157, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (1996).
- 21- Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G, Coşkun F, Yaman A, Kaygusuz A, Leblebicioğlu H, Balık İ, Aydın K, Otkun M: Widespread detection of PER 1 type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study, *Antimicrob Agents Chemother* 41:2265 (1997).