

ACINETOBACTER BAUMANNII SUŞLARINDA 1997-2000 YILLARINDA GÖZLENEN ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU, Mustafa BERKTAŞ, Hamza BOZKURT,
M. Güzel KURTOĞLU, Selma GÜLMEZ

ÖZET

1997-2000 yıllarında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının klinik örneklerle dağılımları ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumları ile bu dönemde antibiyotik direnç gelişiminin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Hastaneye başvuran poliklinik hastaları ile yatan hastalardan alınan klinik örnekler, klasik kültür yöntemleri ile incelenmiş ve izole edilen suşların Sceptor Gram-negative ID panel (Becton Dickinson-USA) ile identifikasyonları ve antibiyogramları yapılmıştır.

Yaklaşık dört yıllık dönemde 91 *A.baumannii* suşu izole edilmiştir. Bu suşlardan 28'i idrar, 18'i yara, 13'ü kan, 10'u solunum yolundan, 22'si diğer örneklerden izole edilmiştir.

91 *A.baumannii* suşunda imipeneme % 5, amikasin ve siprofloksasine % 41, tetrasikline % 60, gentamisine % 62, tikarsilin ve trimetoprim-sulfametoksazole % 63, sefotaksime % 67, ampisiline % 76, piperasilin ve seftriaksona % 77 oranında direnç saptanmış, sayı kesinlikle söylemeye elvermese de, 2000 yılının ilk 8 ayında izole edilen suşların daha dirençli olduğu gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: *A.baumannii*, antibiyotik direnci

SUMMARY

Antibiotic resistance in Acinetobacter baumannii strains isolated in 1997-2000 years.

It was aimed to investigate the clinical sources and antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Yüzüncü Yıl University between 1997-2000 years.

Specimens from polyclinic and hospitalized patients were treated by classical methods and identification and antibiotic sensitivity tests were performed by Sceptor Gram-negative ID panel (Becton Dickinson-USA).

In a period of about four years, 91 *A.baumannii* strains were isolated. The clinical sources were urine for 28, wound for 18, blood for 13, respiratory tract secretion for 10 and other specimens for 22 strains.

Resistance to imipenem was found to be 5%, to amikacin and ciprofloxacin 41%, to tetracycline 60%, to gentamicin 62%, to ticarcillin and trimetoprim-sulfamethoxazole 63%, to cefotaxime 67%, to ampicillin 76%, to piperacillin and ceftriaxone 77% in isolated strains. Although the number of isolated strains is low for a certain conclusion, higher resistance rates were observed in strains isolated in the first 8 months of the year 2000.

Key words: *A.baumannii*, antibiotic resistance

GİRİŞ

Acinetobacter türleri aerob, hareketsiz, oksidaz negatif, katalaz pozitif, nonfermentatif kokobasillerdir. Oksidaz testi, diğer nonfermentatif çomaklardan çabuk ve kesin ayrımı sağlayan testtir. *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* türleri arasında en sık rastlanan türdür. Gram boyamada, Gram negatif kokobasiller, sıklıkla dipkok şeklinde görülmektedir. Özellikle salgınlarda *Acinetobacter*'lerin klinik örneklerden doğrudan izolasyonu için diğer mikroorganizmaların üremelerini inhibe eden antibiyotikleri içeren Herellea agar, Holton's agar, Leeds *Acinetobacter* Medium gibi seçici be-

siyerlerinin kullanılmasında yarar vardır. Kanlı agarda 24 saat sonra gelişen koloniler 0.5-2 mm çapında, yarı saydam, opak (pigmentsiz) ve konveks şekillidir. Birçok suş en iyi MacConkey agarda üremekte ve soluk pembe renkte görülmektedir. *Acinetobacter* türlerinin tanımlanmasında esas olan bulgular, sitokrom oksidaz aktivitesinin yokluğu, hareketsizlik ve penisilinlere dirençtir. *A.baumannii* sakkarolitik bir bakteri olup, karbohidratlardan asit oluşturur. % 1 ve % 10 konsantrasyonlardaki laktozdan kısa sürede asit oluşturması tanımlamada önemli bir bulgudur (3,6).

Acinetobacter'ler en sık pnömonilerde (endotrakeal tüpler ve trakeostomilerde), endokarditlerde, menenjitlerde, cilt ve yara infeksiyonlarında, peritonitlerde (periton diyalizlerinde) ve üriner infeksiyonlarda etken olmaktadır. Günümüzde ise özellikle hastanede yatan hastalarda kolonize olmakta, nozokomiyal infeksiyonlardan sorumlu tutulmaktadır. Bunlar da pnömoni, bakteriyemi, üriner sistem infeksiyonları ve sekonder menenjitlerdir. Klinik örneklerde ve hastane infeksiyonlarında en sık rastlanan tür *A.baumannii*'dir. Son yıllarda *Acinetobacter*'lerin aminoglikozidlere direnç oranlarında artış saptanmaktadır. Bu direnç artışı ikinci ve üçüncü jenerasyon sefalosporinler ve trimetoprim-sulfametoksazole karşı da gözlenmektedir. Aminoglikozidler ile tikarsilin veya piperasilinlerin kombinasyonu ciddi infeksiyonlarda etkili bir tedavi yoludur (6).

1970'li yıllarda, *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde ampisilin, ikinci kuşak sefalosporinler, minosiklin, kolistin, karbenisilin ve gentamisin kullanılmıştır. Bazı merkez-

lerde nozokomiyal *Acinetobacter* suşlarının gentamisine % 91 oranında direnç kazandığı, bunun yanında birçok *A.baumannii* suşunun da, ampisilin, karbenisilin, sefotaksim ve kloramfenikole dirençli olduğu saptanmıştır. Tobramisin ve amikasinde de durum aynıdır. Ancak 4-florokinolonların, seftazidim, trimetoprim-sulfametoksazol, doksisisiklin, polimiksin B ve imipenemin halâ birçok nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonunda etkili olduğu, bu nedenle, örneğin imipenemin tedavide uygun bir seçenek olabileceği unutulmamalıdır. Karbenisilin ve aminoglikozidlerin kombinasyonunun bu bakteri üzerine sinerjistik etkisi olduğu gösterilmiştir (1).

Günümüzde çeşitli antibiyotiklere karşı çok hızlı direnç gelişimi söz konusudur. Çalışmada, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Hastanesinde 4 yıllık bir dönemde izole edilen *A.baumannii* suşlarının klinik örneklere göre dağılımları ve antibiyotik direnç paterninde gözlenen değişikliklerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın materyalini, 1997 - Ağustos 2000 arasındaki dönemde laboratuvara gönderilen klinik örnekler oluşturmaktadır. Bu örneklere klasik kültür yöntemleri uygulanmış, izole edilen şüpheli kolonilerin kesin identifikasyonu ve an-

tibiyotiklere duyarlılıkları Sceptor (Becton Dickinson-USA) Gram-negatif ID panellerde yapılmıştır. İzole edilen *A.baumannii* suşları izole edildikleri muayene maddeleri ve yıllara göre gelişen direnç paternleri açısından irdelenmiştir.

BULGULAR

1997 - Ağustos 2000 arasında izole edilen *A.baumannii* suşlarının klinik örneklere dağılımları tablo 1'de, yıllara gö-

re saptanan antibiyotik direnç oranları ise tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. *A.baumannii* izole edilen klinik örneklerin yıllara dağılımı.

Örnek	1997	1998	1999	2000-Ağustos	Toplam
İdrar	4	8	11	5	28
Yara	5	2	6	5	18
Kan	3	6	1	3	13
Solunum yolu	3	3	2	2	10
Parasentez	1	1	2	2	6
Yanık	2	-	2	-	4
BOS	2	1	1	-	4
Göbek	1	2	-	-	3
Kulak	2	1	-	-	3
Vagen	-	1	-	1	2
Toplam	23	25	25	18	91

Tablo 2. 91 *A.baumannii* suşunda yıllara göre antibiyotik direnci (%).

Antibiyotik	1997 n:23	1998 n:25	1999 n:25	2000 (Ağustos) n:18	1997-2000 n:91
Ampisilin	57	92	88	100	84 (76)*
Tikarsilin	57	72	68	83	69 (63)
Piperasilin	61	92	88	100	85 (77)
Sefotaksim	65	80	68	83	74 (67)
Seftriakson	65	96	80	100	85 (77)
İmipenem	4	0	4	17	5 (5)
Gentamisin	57	72	72	72	68 (62)
Amikasin	39	36	48	61	45 (41)
Tetrasiklin	52	68	64	83	66 (60)
Siprofloksasin	35	48	48	50	45 (41)
Trimetoprim-sulfametoksazol	57	76	64	83	69 (63)

*Parantez içindekiler dirençli suş sayıdır.

TARTIŞMA

1990 yılında yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada, *A.baumannii* suşlarının imipenem, amikasin ve ampisilin-sulbaktama duyarlı, diğer beta-laktamlara ve aminoglikozidlere ise çoğul dirençli oldukları saptanmıştır. Bu çalışmada 102 hastadan üretilen 140 suştan, 124'ünün bu antibiyotiklere dirençli, 16'sının ise duyarlı olduğu saptanmıştır (11).

Başka bir çalışmada tanımlanan 156 klinik suşa, agar dilüsyon metodu ile duyarlılık testi yapılmış ve suşların % 1.9'unun ampisiline, % 10.2'sinin piperasiline, % 19.8'inin ise tikarsiline duyarlı olduğu saptanmıştır. Bunun yanında ampisilin-sulbaktama % 84.6 gibi yüksek bir oranda, amoksisilin-klavulanik aside % 14.1, piperasilin-tazobaktama % 37.8, tikarsilin-klavulanik aside % 33.9 olmak üzere daha düşük oranlarda duyarlılık saptanmıştır. Çalışmada ayrıca, ampisilin-sulbaktama yüksek oranda duyarlılık gözlenmesinin nedeninin bir beta-laktam inhibitörü olan sulbaktamın çok iyi in-vitro aktivite göstermesi olduğu ve bu nedenle birçok ilaca direnç gözlenen durumlarda sulbaktamın verilmesinin iyi bir tedavi seçeneği oluşturduğu vurgulanmaktadır (7).

Avrupa'da yapılan bir çalışmada, 1991 ve 1996 yılları arasında izole edilen 1532 *A.baumannii* suşunun çeşitli antibiyotiklere karşı değişen direnç durumu araştırılmış ve direnç oranlarının siprofloksasinde % 54.4'den % 90.4'e, amikasinde % 21'den % 83.7'ye, ampisilin-sulbaktamda % 65.7'den % 84.1'e, seftazidimde % 57.4'den % 86.8'e, tikarsilinde % 70'den % 89.4'e, trimetoprim-sulfametoksazolda % 41.1'den % 88.9'a, imipenemde ise % 1.3'den % 80'e yükseldiği bildirilmiştir (9).

E-test ile çeşitli antibiyotiklerin minimal inhibitör konsantrasyonlarının belirlendiği bir çalışmada; *A.baumannii* suşlarının % 75'inin piperasilin, sefpirom, sefepim, gentamisin ya da amikasin dirençli olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada suşların % 40'ünün seftazidime, % 27'sinin meropenem,

% 53'ünün ise piperasilin-tazobaktama duyarlı olduğu saptanmış ve nozokomiyal infeksiyonlardaki önemi nedeni ile uygun antimikrobiyal ajanlarla tedavi edilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır (10).

Sefalosporinlere karşı çoklu direnç gösteren suşlarda, seftazidimin en etkili, sefoperazonun ise en az etkili ajanlar olduğu saptanmıştır. Bu suşlara karşı aztreonamın genellikle düşük aktivite gösterdiği, imipenemin kısmen etkili bir ajan olduğu, siprofloksasin ve amikasinin sefalosporinlerden daha etkili bir ajan olduğu olduğu bildirilmiştir (4).

Bir başka çalışmada, nozokomiyal *A.baumannii* menenjitli 8 olgunun tedavisinde kullanılan ampisilin-sulbaktamın, olguların 6'sında iyileşmeye neden olduğu, 2 olguda ise başarısız olduğu ve bu olguların ölümle sonuçlandığı görülmüştür. Çalışmada izole edilen tüm suşların seftotaksim, seftriakson, seftazidim, üreidopenisilinlere, siprofloksasin ve gentamisine, 7 suşun ise imipeneme dirençli olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ışığında imipenem ve diğer beta-laktamlara dirençli olgularda ampisilin- sulbaktamla tedavinin etkili olduğu belirtilmektedir (5).

1995 ile 1999 yılları arasında ülkemizde *Acinetobacter* türlerinin çeşitli antibiyotiklere direncinin karşılaştırıldığı benzer bir çalışmada, izole edilen suşların imipenem, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin, gentamisin ve amikasin direnç gelişimleri irdelenmiş olup, 1995 yılında söz konusu antibiyotiklere sırasıyla % 6, % 61, % 78, % 44, % 33 ve % 22 olarak saptanan direnç oranlarının 1999 yılında yine sırasıyla % 63, % 93, % 100, % 97, % 87 ve % 83'lere ulaştığı bildirilmiştir. Bu çalışma dikkate alındığında 4 yıllık bir süreçte geline nokta gerçekten ürkütücüdür (2).

Ankara'da Kasım 1997 - Ekim 1998 arasında 50'si yoğun bakım ünitesinde, 50'si diğer ünitelerde yatan hastalardan izole edilen 100 *Acinetobacter* suşuyla yapılan bir çalışmada da yüksek direnç oranları saptanmış, yoğun bakım üni-

tesinden izole edilen suşlarda denenen bütün antibiyotiklere daha yüksek oranda direnç gözlenmiştir (8).

Acinetobacter suşlarında saptanan ve giderek artan direnç gelişimi özellikle hastanede yatan hastalar için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Gereksiz antibiyotik kullanımı da dirençli *Acinetobacter* türlerinin yayılmasına yardımcı olmaktadır. Yaygın antibiyotik kullanımı sonrasında hastane ortamında çoğul dirençli *Acinetobacter* türleri seleksiyona uğramaktadır. Bu nedenle epidemik *Acinetobacter* infeksiyonlarının engellenmesinde kontrollü antibiyotik kullanımının önemi çok büyüktür (3).

Yukarıda alıntı yapılan çalışmalarda *A.baumannii*'de gittikçe artan oranda direnç geliştiği görülmektedir. Antibiyotik kullanımında yapılan hatalar bu bakteride olduğu gibi diğer

birçok bakterinin de antibiyotiklere direnç oranlarının artmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda da *A.baumannii* suşlarında yüksek oranda antibiyotik direnci saptanmış, sadece 18 suş izole edilmesi istatistikteki bir karşılaştırma için yeterli olmasa da 2000 yılının ilk 8 ayında izole edilen suşlarda direnç oranının artmakta olduğu kanaatine varılmıştır.

Bu bilgiler ışığında, infeksiyon hastahklarının tedavisinde antibiyotik verilmeden önce duyarlılık deneylerinin yapılması ve bunların sonucuna göre uygun dozda ve uygun sürede verilecek antibiyotiklerle tedavinin yapılmasının, bu tür direnç gelişimini engelleyeceği ve tüm infeksiyon ajanlarına karşı verilen mücadelede başarının bu şekilde sağlanabileceği bir kez daha ortaya konulmuştur.

KAYNAKLAR

- 1- Allen DM, Hartman BJ: *Acinetobacter* species, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*, 4. baskı" kitabında s.2009, Churchill Livingstone, Philadelphia (1995).
- 2- Arda B, Yamazhan T, Ulusoy S, Özinel MA: Yoğun bakım ünitelerinde izole edilen *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik duyarlılığındaki dört yıllık değişim (1995 ve 1999), *Hastane İnfeksiyon Derg* 5: 49 (2001).
- 3- Başustaoğlu A, Özyurt M: Nozokomiyal patojen olarak *Acinetobacter*'lerin mikrobiyolojik, klinik ve epidemiyolojik özellikleri, *Hastane İnfeksiyon Derg* 2: 88 (1998).
- 4- Bello H, Gonzales G, Dominguez M, Zemelman R, Garcia A, Mella S: Activity of selected beta-lactams, ciprofloxacin, and amikacin against different *Acinetobacter baumannii* biotypes from Chilean hospitals, *Diagn Microbiol Infect Dis* 28: 183 (1997).
- 5- Jimenez-Mejias ME, Pachon J, Becerril B, Palomino-Nicas J, Rodriguez-Cobacho A, Revuelta M: Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with ampicillin/sulbactam, *Clin Infect Dis* 24: 932 (1997).
- 6- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn Jr WC: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 5. baskı, s.286, Lippincott, New York (1997).
- 7- Lopez-Hernandez S, Alarcon T, Delgado T, de Las Cuevas MC, Lopez-Brea M: In vitro activity of beta-lactam agents and beta-lactamase inhibitors in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*, *Rev Esp Quimioter* 12: 140 (1999).
- 8- Palabıykoğlu İ, Bengisun S: Yoğun bakım ünitesi ve diğer ünitelerde yatan hastalarda izole edilen nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının in vitro antibiyotik duyarlılıkları, *Hastane İnfeksiyon Derg* 3: 107 (1999).
- 9- Ruiz J, Nunez ML, Perez J: Evolution of resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* over a 6-year period, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18: 292 (1999).
- 10- Triantafilo V, Fica A, Silva M, Thompson L: E-test to study small inhibitor concentrations, bacterial diversity and to identify presumptively beta-lactamases in strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* associated with nosocomial infections, *Rev Med Chil* 125: 149 (1997).
- 11- Weingarten CM, Rybak MJ, Jahns BE, Stevenson JG, Brown WJ, Levine DP: Evaluation of *Acinetobacter baumannii* infection and colonization, and antimicrobial treatment patterns in an urban teaching hospital, *Pharmacotherapy* 19: 1080 (1999).