

# MDR-ACINETOBACTER İNFEKSİYONLARINDA EPİDEMİYOLOJİK ANLAMDA GÜNCEL DURUM

Özlem AZAP

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA  
okurtazap@baskent-ank.edu.tr

## ÖZET

Çok ilaca dirençli *Acinetobacter*'lerin etken olduğu hastane enfeksiyonları gün geçtikçe artmaktadır. Genellikle hastanelerde salgınlar şeklinde seyreden bu enfeksiyonlar aynı ülkedeki farklı hastaneleri etkileyebildiği gibi hastaların transferi veya sağlık turizmi nedeniyle ülkeler arasında da geçişe neden olabilmektedir. *Acinetobacter* enfeksiyonlarının hızla yayılmasının ve kontrol altına alınmamasının iki önemli nedeni; *Acinetobacter*'lerin kurulum dahil dış ortam koşullarına dayanıklı olması ve çeşitli mekanizmalar aracılığıyla bir çok ilaca aynı anda direnç kazanabilmesidir. Salgınlara yol açan çok ilaca dirençli *Acinetobacter* suşlarının tüm dünya üzerinde CC1, CC2, CC3 adları verilen üç klonla ilişkili olduğu belirtilmektedir.

**Anahtar sözcükler:** *Acinetobacter* spp., çok ilaca direnç, epidemiyoloji

## SUMMARY

### Current Epidemiologic Status of MDR-*Acinetobacter* Infections

The number of infections caused by *Acinetobacter* is increasing day by day. *Acinetobacter* generally causes outbreaks not only in various hospitals countrywide but also, due to the patient transfer or medical tourism between countries, worldwide. The two main reasons for widespread of *Acinetobacter* infections are *Acinetobacter*'s ability of surviving under even dry conditions and the ability of acquiring resistance against many antimicrobials via various mechanisms. Multidrug resistant *Acinetobacter* outbreak strains usually belong to a limited number of clonal lineages called CC1, CC2, CC3.

**Keywords:** *Acinetobacter* spp., epidemiology, multidrug resistance

*Acinetobacter*, son otuz yıl içinde patojen olup olmadığı sorgulanan bir bakteri olmaktan çıkıp tüm dünyada sık görülen ve kontrol altına alınması zor olan bir hastane enfeksiyonu etkeni haline gelmiştir. Tropikal ülkelerde hastalık yaptığı bilinen *Acinetobacter*, "artık" ılıman iklim kuşağındaki ülkelerde birçok hastanede salgınlara yol açmaktadır<sup>(15)</sup>. "Nosocomial *Acinetobacter*" anahtar kelimeleri ile PubMed'de yapılan literatür taraması sırasında son 20 yılda yapılan yayınların % 25'inin 2005-2006 yıllarına ait olduğu görülmektedir<sup>(15)</sup>. *Acinetobacter* enfeksiyonlarının bu kadar hızla yaygınlaşmasının iki önemli nedeni vardır: Birincisi *Acinetobacter* türlerinin kurulum dahil dış ortam koşullarına dayanıklı olması; ikincisi ise birçok antibiyotige dirençli olabilmesidir. *Acinetobacter* türleri su ve toprakta yaygın olarak bulunduğu gibi, dondurulmuş yiyeceklerde, giysilerde, hasta yataklarında,

ventilatör devrelerinde ve hastane ortamında bulunan daha birçok malzemenin ve yüzeyin üzerinde bulunabilmektedir<sup>(21,10)</sup>. *Acinetobacter*'lerin efluks pompaları, beta-laktamazlar gibi birçok farklı mekanizma ile direnç geliştirdiği bilinmektedir. Klinik olarak en önemlileri karbapenem direncine neden olabilen serin beta-laktamazlar ve metallo-beta-laktamazlardır<sup>(15)</sup>. Ortamda sık bulunan bir bakteri olan *Acinetobacter* mobil genetik elemanlar aracılığıyla kazandığı direnç mekanizmaları sonucunda tedavi seçeneklerinin çok kısıtlı olduğu hatta bazen bulunmadığı enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Örneğin son zamanlarda *Acinetobacter*'lerin bilinen birçok direnç mekanizmasının yanında 45 tane direnç geni veya inserasyon sekans elemanını (insertion sequence element) içeren "direnç adası (resistance island)"nı da edindikleri gösterilmiştir<sup>(20)</sup>. *Acinetobacter* ile

İlgili esas tehlikenin bakterinin virülansından değil birçok direnç mekanizmasını aynı anda edinebilmesinden kaynaklandığı belirtilmektedir<sup>(6)</sup>.

### **Toplumda gelişen infeksiyonlar**

Avustralya ve Asya'da, özellikle alkolizm veya kanser tanısı olan hastalarda, toplumda gelişen pnömoni etkenleri arasında *Acinetobacter* de bulunmaktadır. Orofaringeal kolonizasyonun ağır seyirli pnömoni ile sonuçlanabildiği olgularda mortalite de yüksektir<sup>(2,12)</sup>. Tropikal ülkelerde *Acinetobacter*'in etken olduğu toplum kökenli infeksiyonların görülmesinin nedenleri arasında sıcaklık ve nem gibi faktörler sıralansa da nedenler tam olarak açıklığa henüz kavuşturulamamıştır<sup>(15)</sup>.

### **Askerlerde görülen infeksiyonlar**

Son yıllarda savaş sırasında yaralanan askerlerde *Acinetobacter* infeksiyonlarında hatta çok ilaca dirençli (ÇİD) *Acinetobacter* infeksiyonlarında görülen artış dikkat çekicidir<sup>(5,8,16)</sup>. Askeri personelde savaş sırasında görülen ilk *Acinetobacter* infeksiyonların tarihçesini 1950'li yıllara kadar götürmek mümkündür<sup>(15)</sup>. Ancak 2002-2004 yılları arasında Afganistan'da ve Irak'taki savaşlarda yaralanan askerlerde görülen 85 *Acinetobacter* bakteriyemisi atağından izole edilen suşlarının % 4'ünün tüm antibiyotiklere dirençli olması bu duruma yeni bir boyut getirmiştir<sup>(5)</sup>. Ayrıca bu suşların % 35'i imipeneme dirençlidir<sup>(5)</sup>. Tüm bu veriler gerek empirik tedavi seçiminde gerekse spesifik tedaviyi yönlendirme de güçlükler yol açmaktadır. Bu hastaların izlendiği sağlık merkezlerindeki *Acinetobacter*'i eradike etmek uzun zaman almakta hatta bazen olanaklı olmamaktadır.

### **Doğal afetlerde görülen infeksiyonlar**

Doğal afetler sonrasında yaşanan deneyimler göstermiştir ki yumuşak doku infeksiyonlarının ayırıcı tanısında *Acinetobacter* mutlaka akılda tutulmalıdır. Ülkemizde 1999 yılında yaşanan Marmara Depremi'nden sonra yoğun bakım infeksiyonlarından en sık izole edilen etkenin *Acinetobacter* olduğu bildirilmiştir<sup>(17)</sup>. İkibiniki yılında Bali'de yaşanan terörist saldırıdan sonra İsviçre'deki bir yoğun bakım ünitesi-

ne transfer edilen hastalarla başlayan *Acinetobacter* infeksiyonları daha sonra o hastanede tekrarlayan salgınlara yol açmıştır<sup>(22)</sup>. İkibindört yılında Güneydoğu Asya'da yaşanan tsunami sonrası Almanya'ya tedavi için gönderilen ve genel durumları kritik olan 17 hastadan alınan kan, yara, solunum sekresyonu, idrar gibi klinik örneklerin % 20'sinde ÇİD *Acinetobacter* üremesi tespit edilmiştir<sup>(13)</sup>.

### **Sağlık bakımı ilişkili infeksiyonlar**

Dünyada durum: ÇİD *Acinetobacter* infeksiyonları hastanelerde daha çok salgınlar şeklinde görülmektedir. Bunun iki önemli nedeni yukarıda da belirtildiği gibi dış ortam koşullarına dayanıklılık ve hastanelerde kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı hızla direnç geliştirebilmeleridir. Bindokuzyüzdoksan ile 2004 yılları arasında yayınlanan makalelerde *Acinetobacter*'e bağlı 86 salgına ilişkin veriler mevcuttur. Bu yayınlardan elde edilen verilere göre salgınların % 59'u yoğun bakım ünitelerinde görülmüştür<sup>(6)</sup>. *Acinetobacter* infeksiyonu ve kolonizasyonu için risk faktörleri yüksek APACHE II skoru, prematürite, cerrahi girişim öyküsü, mekanik ventilasyon, geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi, hastanede uzun süreli yatış olarak sıralanmaktadır<sup>(6)</sup>. Çevresel kontaminasyonun saptandığı cihazlar ve alanlar; aspiratörler, lavabolar, yataklar, yastıklar, çarşaf, yatak başları, karyolalar, perdeler, ventilatörler, infüzyon pompaları, böbrek küvetler, bandajlar, resüsitasyon sırasında kullanılan gereçler olarak özetlenebilir<sup>(6)</sup>. Sağlık çalışanlarının bulaştıkları rolleri araştırıldığında hekim ve hemşirelerin % 3-23'ünün ellerinde *Acinetobacter* tespit edilmiştir. Bu taşıyıcılığın genellikle geçici kolonizasyon şeklinde olduğu belirtilmektedir<sup>(3,9)</sup>.

*Acinetobacter* infeksiyonları bir hastanede farklı ünitelerdeki salgınlar şeklinde olduğu gibi birçok farklı merkezde de salgınlara yol açabilmektedir. Örneğin Fransa'da 2003 yılı Temmuz ayı ile 2004 yılı Mayıs ayları arasında 55 farklı sağlık merkezinde toplam 290 infekte veya kolonize olgu tespit edilmiştir<sup>(6)</sup>. New York'ta Temmuz-Eylül 1999 döneminde 15 farklı merkezden izole edilen toplam 419 *Acinetobacter* suşu izole edilmiştir. Bu suşların % 53'ü imipeneme dirençli iken % 12'si tüm antimikro-

biyallere dirençli olarak rapor edilmiştir<sup>(11)</sup>.

Çok ilaca dirençli diğer bakteriler gibi *Acinetobacter*'ler de sınır tanımamakta ve ülkeden ülkeye de hızla yayılmaktadır. Örneğin Yunanistan'daki bir trafik kazası sonrası o ülkedeki bir hastanede izlenen iki hastada karbapeneme bağlı olarak gelişen infeksiyonlar nedeniyle Belçika'da bir hastanede büyük bir salgın meydana gelmiştir<sup>(4)</sup>. Bu örnekleri çoğaltmak mümkündür<sup>(18)</sup>.

İlginç verilerden biri de Fransa'dan ve ABD'den bildirilen iki çalışmada ortaya konan "mevsimsellik"tir. Fransa'dan bildirilen çalışmada 3 yıllık bir dönemde görülen 656 *Acinetobacter* infeksiyonunun en sık Temmuz-Eylül döneminde görüldüğü bildirilmiştir<sup>(6)</sup>. ABD'de 10 yıllık veriler incelenmiş ve kan dolaşım yolu infeksiyonları ve pnömoniler başta olmak üzere infeksiyonların Temmuz-Ekim döneminde diğer aylara göre daha sık olduğu bildirilmiştir<sup>(19)</sup>.

*Acinetobacter*'lerin etken olduğu salgınların moleküler analizi yapıldığında klonalite ön plana çıkmaktadır. Avrupa'daki hatta dünyadaki salgınların "EU klon I, II, III" isimli 3 klon ile meydana geldiği saptanmıştır. Son yıllarda bu klonlar "international clonal complexes" in karşılığı olarak CC1, CC2, CC3 olarak adlandırılmaktadır<sup>(7)</sup>.

### Türkiye'de durum

İkibinaltı yılında Türkiye'den yayınlanan bir çalışmada ÇİD *Acinetobacter* suşlarının neden olduğu kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen 41 suşun % 80'inin 3 genotipe ait olduğu gösterilmiş ve özellikle yoğun bakım ünitesinde çapraz geçişin önemi vurgulanmıştır<sup>(1)</sup>. İkibindokuz yılında yayınlanan bir çalışmada ise bir üniversite hastanesinde hastane infeksiyonlarından izole edilen toplam 66 suşun % 44'ünün imipeneme dirençli bulunmuştur. ÇİD *Acinetobacter* suşlarının 2 epidemik klondan kaynaklandığı belirtilmiştir<sup>(19)</sup>.

### KAYNAKLAR

1. Alp E, Esel D, Yıldız O, Voss A, Melchers W, Doğanay M. Genotypic analysis of *Acinetobacter* bloodstream infection isolates in a Turkish university hospital, *Scand J Infect Dis* 2006;38(5):335-40. <http://dx.doi.org/10.1080/00365540500488907> PMID:16709534
2. Anstey NM, Currie BJ, Hassell M, Palmer D, Dwyer B, Seifert H. Community acquired bacteremic *Acinetobacter* pneumonia in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the thorax in at-risk groups, *J Clin Microbiol* 2002;40(2):685-6. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.2.685-686.2002> PMID:11825997 PMCID:153418
3. Bayuga S, Zeana C, Sahni J, Della-Latta P, el-Sadr W, Larson E. Prevalence and antimicrobial patterns of *A.baumannii* on hands and nares of hospital personnel and patients: the iceberg phenomenon again, *Heart Lung* 2002;31(5):382-90. <http://dx.doi.org/10.1067/mhl.2002.126103>
4. Bogaerts P, Naas T, Wybo I et al. Outbreak of infection by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the carbapenemase OXA-58 in Belgium, *J Clin Microbiol* 2006;44(11):4189-92. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00796-06> PMID:16957031 PMCID:1698292
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Acinetobacter baumannii* infections among patients at military medical facilities treating injured U.S. service members 2002-2004, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53(45):1063-6. PMID:15549020
6. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in healthcare facilities, *Clin Infect Dis* 2006;42(5):692-9. <http://dx.doi.org/10.1086/500202> PMID:16447117
7. Gogou V, Pournas S, Giannouli M et al. Evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages: a 10 year study in Greece (2000-09), *J Antimicrob Chemother* 2011;66(12):2767-72. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr390> PMID:21933784
8. Hawley JS, Murray CK, Griffith ME et al. Susceptibility of *Acinetobacter* strains isolated from deployed U.S. military personnel, *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(1):376-8. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00858-06> PMID:17043112 PMCID:1797659
9. Huang YC, Su LH, Wu TL et al. Outbreak of *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a neonatal intensive care unit: clinical implications and genotyping analysis, *Pediatr Infect Dis* 2002; 21(12):1105-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200212000->

- 00004  
PMid:12488658
10. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systemic review, *BMC Infect Dis* 2006;6:130-7. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-6-130> PMid:16914034 PMCID:1564025
  11. Landman D, Quale JM, Mayorga D et al. Citywide clonal outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, New York: The preantibiotic era has returned, *Arch Intern Med* 2002;162(13):1515-20. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.162.13.1515> PMid:12090889
  12. Leung WS, Chu CM, Tsang KY, Lo FH, Lo KF, Ho PL. Fulminant community acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome, *Chest* 2006;129(1):102-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.1.102> PMid:16424419
  13. Maegle M, Gregor S, Steinhausen B et al. The long distance tertiary air transfer and care of tsunami victims: injury pattern and microbiological and physiological aspects, *Crit Care Med* 2005;33(5):1136-40. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000163269.42524.50> PMid:15891349
  14. McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR. Seasonal variation in *Acinetobacter* infection: 1987-1996. Nosocomial infection surveillance system, *Clin Infect Dis* 1999;29(5):1133-7. <http://dx.doi.org/10.1086/313441> PMid:10524953
  15. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection, *N Engl J Med* 2008;358(12):1271-81. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra070741> PMid:18354105
  16. Murray CK, Yun HC, Griffith ME, Hospental DR, Tong MJ. *Acinetobacter* infection: what was the true impact during the Vietnam conflict? *Clin Infect Dis* 2006;43(3):383-4. <http://dx.doi.org/10.1086/505601> PMid:16804856
  17. Oncul O, Keskin O, Acar HV et al. Hospital acquired infections following the 1999 Marmara earthquake, *J Hosp Infect* 2002;51(1):47-51. <http://dx.doi.org/10.1053/jhin.2002.1205> PMid:12009820
  18. Rogers BA, Aminzadeh Z, Hayashi Y, Paterson DL. Country-to-country transfer of patients and the risk of multi-resistant bacterial infection, *Clin Infect Dis* 2011;53(1):49-56. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir273> PMid:21653302
  19. Sesli Çetin E, Durmaz R, Tetik T, Otlu B, Kaya S, Çalışkan A. Epidemiologic characterization of nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections in a Turkish University hospital by pulse field gel electrophoresis, *Am J Infect Control* 2009;37(1):56-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2008.01.010> PMid:18834735
  20. Vila J, Pachon J. *Acinetobacter baumannii* resistant to everything: what should we do? *Clin Microbiol Infect Dis* 2011;17(7):955-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03566.x> PMid:21722248
  21. Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24(4):284-95. <http://dx.doi.org/10.1086/502205> PMid:12725359
  22. Zanetti G, Blanc DS, Federli I et al. Importation of *Acinetobacter baumannii* into a burn unit: a recurrent outbreak of infection associated with widespread environmental contamination, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(6):723-5. <http://dx.doi.org/10.1086/517956> PMid:17520548

*Genel Oturum 4 sunularından*

## **ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNİN YÖNETİMİ**

Yöneten: **Halis AKALIN**

- Kollateral hasar ve antibiyotik direnci  
**Burçin ŞENER**
- Antibiyotik direncinin klinik ve ekonomik sonuçları  
**Esin ŞENOL**