

ACINETOBACTER SUŞLARININ İZOLE EDİLDİĞİ HASTALARDAKİ HAZIRLAYICI FAKTÖRLER VE SUŞLARIN ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI*

Rahmet ÇAYLAN, Kemalettin AYDIN, İftihar KÖKSAL,
Serkan VOLKAN

ÖZET

Acinetobacter cinsi bakteriler, immün yetmezlikli ve düşük hastalarda ciddi hastane infeksiyonlarına neden olabilen fırsatçı patojenlerdir. Bu çalışmada, hastanemizde *Acinetobacter* suşlarının sıklığı, infeksiyona hazırlayıcı faktörler ve antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır. 1996 yılında izole edilen Gram negatif çomakların %8.4'ünü (n: 158) *Acinetobacter* suşları oluşturmuştur. Bu suşların %33'ü cerrahi yoğun bakım ünitesinde, %24'ü cerrahi dallarda, %30'u dahili bölümlerde, %12'si pediatri yoğun bakım birimi ve pediatri bölümünde yatan hastalara ait materyallerden izole edilmiştir. *Acinetobacter* suşlarının izole edildiği 110 hastanın %95'inde periferik vasküler kateter, %92'sinde önceden antibiyotik kullanımı, %83'ünde birden fazla hazırlayıcı faktör saptanmıştır. *Acinetobacter* suşlarının 81'i Sceptor (BD) paneli ile incelenmiş ve 60'ı *A.baumannii*, 21'i *A.lwoffii* olarak tanımlanmıştır. *Acinetobacter* suşları imipeneme %95, sefoperazon-sulbaktama %58, siprofloksasine %47, ofloksasine %39, netilmisine %43, amikasinine %36, gentamisine %27, seftazidim ve sefotaksime %23, seftriaksona %21, sefoperazon ve trimetoprim-sulfametoksazole %20 oranında duyarlı bulunmuştur.

SUMMARY

Predisposing factors in patients from whom Acinetobacter strains were isolated and the antibiotic susceptibility of isolates.

Acinetobacter appears to be an opportunistic pathogen that may cause serious nosocomial infections in immunocompromised or debilitated host. In this study, the frequency of *Acinetobacter* infections in hospital departments, predisposing factors for the infection and the antibiotic susceptibility of *Acinetobacter* strains were investigated. In 1996, 8.4% (n:158) of isolated Gram negative bacilli were identified as *Acinetobacter* strains. Of these strains, 33% were isolated from the patients at the surgical intensive care unit, 24% surgical units, 30% internal medicine unit and 12% pediatric intensive care unit and pediatric unit. Out of 110 patients infected by *Acinetobacter*, 95% had peripheral vascular catheter, 92% had been given antibiotic therapy, 83% had multifactorial risks. Sixty of 81 strains identified by Sceptor (AB) were found to be *A.baumannii* and 21 to be *A.lwoffii*. Ninetyfive percent of *Acinetobacter* strains were sensitive to imipenem, 58% to cefoperazon-sulbactam, 47% to ciprofloxacin, 39% to ofloxacin, 43% to netilmicin, 36% to amikacin, 27% to gentamicin, 23% to ceftazidime and cefotaxime, 21% to ceftriaxone, and 20% to cefoperazone and trimethoprim-sulfamethoxazole.

* 12. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (2-7 Haziran 1997, Antalya).

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon.

GİRİŞ

Son yirmi yıl içerisinde, özellikle yoğun bakım ünitelerinde, *Acinetobacter* suşlarının neden olduğu nozokomiyal infeksiyon oranlarında belirgin artış olmuştur. *Acinetobacter* suşları, özellikle immünsüprese hastalarda ve yoğun bakım servislerinde yatan hastalarda pnömoni, akciğer absesi, menenjit, sepsis, üriner sistem infeksiyonu, sinüzit ve yara infeksiyonu gibi birçok nozokomiyal infeksiyona neden olabilmektedir (8,9,17). Ülkemizde de son yıllarda yapılan çalışmalarda *Acinetobacter*'lerin sık izole edilen bakteriler arasında yer aldığı görülmektedir (7,15). Bu bakterilerin Gram negatif infeksiyonların tedavisinde sıkça kullanılan beta-laktam, kinolon ve aminoglikozid gibi antibiyotiklere yüksek oranda dirençli olmaları dikkat çekicidir (2,7,11,16).

Çalışmamızda; hastanemizin değişik servislerinde yatmakta olup, nozokomiyal infeksiyonu olduğu düşünülen hastalardan alınan muayene maddelerinden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının dağılımı ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının saptanması ile *Acinetobacter* izolasyonu yapılmış olan olgulardaki predispozan faktörlerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1996 yılında çeşitli klinik örneklerden izole edilen Gram negatif bakteriler değerlendirilmeye alınmıştır. İzole edilen Gram negatif bakterilerin non-fermentatif olanları belirlenmiş, klasik metodlar, üreme özelliği ve Sceptor paneli ile *Acinetobacter* olduğu tesbit edilen 158 suş incelemeye alınmıştır. Suşların olanaklıklar nedeniyle sadece 81'i Sceptor MIC ID paneli ile tanımlanmıştır.

Acinetobacter suşlarının imipenem, siprofloksasin, ofloksasin, sefoperazon-sulbaktam, seftazidim, sefotaksim, seftriakson, sefoperazon, TMP-SMX, netilmisin, amikasin, gentamisin gibi antibiyotiklere duyarlılıkları, Mueller-Hinton agarda disk difüzyon yöntemi (NCCLS) ve Sceptor MIC paneli ile araştırılmıştır.

BULGULAR

1996 yılında izole edilen 1868 Gram negatif çomakların %30'unun (561/1868) non-fermentatif bakteri olduğu ve bunların %28'inin (158/561) *Acinetobacter* cinsinden olduğu belirlenmiştir (Tablo 1). Tüm Gram negatif bakterilerin %8.4'ünü (158/1868) oluşturan *Acinetobacter* suşlarının tamamı yatan 110 hastaya ait materyallerden izole edilmiştir.

Tablo 1. 1996 yılında izole edilen Gram negatif çomaklar.

Bakteri	Sayı	%
<i>Escherichia coli</i>	444	23.7
<i>Klebsiella</i> spp.	438	23.4
<i>Pseudomonas</i> spp.	397	21.2
<i>Enterobacter</i> spp.	362	19.3
<i>Acinetobacter</i> spp.	158	8.4
<i>Proteus</i> spp.	42	2.2
<i>Serratia</i> spp.	7	0.3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5	0.2
<i>Citrobacter</i> spp.	5	0.2
Diğer	10	0.5
Toplam	1868	

158 *Acinetobacter* suşunun %33'ü cerrahi yoğun bakım ünitesinde, %30'u dahili servislerde, %24'ü cerrahi servislerde, %12'si ise pediatri ve pediatri yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. 158 *Acinetobacter* suşunun izole edildiği servisler.

Servis	Sayı	%
Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi	52	33
Dahili Bölümler	48	30
Cerrahi Branşlar	38	24
Pediyatrik Yoğun Bakım Ünitesi ve Pediatri Bölümü	20	12

Acinetobacter suşlarının izole edildiği klinik materyalin çeşitliliği incelendiğinde; %28'inin cerahat, yanık veya yara materyali, %25'inin üst solunum yolu sekresyonları, %24'ünün idrar, %10'unun kan, %5'inin kateter ucu, dializ kanülü, cut-down kateteri, %3'ünün beyin-omurilik sıvısı ve %2.5'inin periton lavaj sıvısı olduğu görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3. 158 *Acinetobacter* suşunun izole edildiği klinik materyal.

Materyal	Sayı	%
Cerahat, yanık, yara kültürü	45	28
Üst solunum yolu sekresyonları	40	25
İdrar	39	24
Kan	17	10
Kateter ucu (dializ kanülü, cut-down kateteri)	8	5
Beyin-omurilik sıvısı	5	3
Periton lavaj sıvısı	4	2.5

Olanaksızlıklar nedeniyle tür tanısı Sceptor paneli ile yapılabilen sadece 81 suşun %74'ü (60/81) *A. baumannii*, %26'sı (21/81) *A. lwoffii* olarak saptanmıştır.

Acinetobacter suşlarının izole edildiği 110 hasta alta yatan hastalık, uygulanan invaziv girişim ve daha öncesinde antibiyotik kullanımı açısından incelendiğinde; %95'inde periferik vasküler kateter uygulaması, %92'sinde daha önceden antibiyotik kullanımı mevcutken %83'ünde birden fazla hazırlayıcı faktör bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. *Acinetobacter* suşlarının izole edildiği 110 hastada hazırlayıcı faktörler.

Hazırlayıcı faktör	Sayı	%
Periferik vasküler kateter	105	95
Daha önceden antibiyotik kullanımı	101	92
Üriner kateter	48	44
Entübasyon/trakeostomi	46	42
Cerrahi girişim	40	36
Multipl travma	25	23
Diabetes mellitus	14	13
Dializ	12	11
Nötropeni	6	5
Birden fazla hazırlayıcı faktör	92	83

İzole edilen 158 *Acinetobacter* suşunun disk difüzyon yöntemi ile antibiyotiklere duyarlılıkları incelendiğinde, üçüncü kuşak sefalosporinlere, TMP-SMX'e, gentamisine yüksek oranda direnç bulunduğu, imipenemin en etkili antibiyotik olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. 158 *Acinetobacter* suşunda antibiyotiklere duyarlı bulunan suş sayısı ve oranı.

Antibiyotik	Sayı	%
İmipenem	151	95
Sefoperazon-sulbaktam	92	58
Seftazidim	37	23
Sefotaksim	37	23
Seftriakson	33	21
Sefoperazon	32	20
Siprofloksasin	75	47
Ofloksasin	62	39
TMP-SMX	32	20
Netilmisin	68	43
Amikasin	57	36
Gentamisin	43	27

TARTIŞMA

Acinetobacter suşları, toprak ve suda yaygın olarak bulunabilen, insanda deri ve müköz membranlara, intestinal kanala kolonize olabilen fırsatçı bakterilerdir. Bu fırsatçı bakteriler özellikle yoğun bakım servislerinde yatan ve immün sistemi baskılanmış hastalarda gittikçe artan oranlarda hastane infeksiyonlarına neden olarak hastanede yatış süresinin uzamasına, tedavi maliyetinin ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır (8,9,12).

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara uygulanan invaziv girişimler ve antibiyotik kullanımı, *Acinetobacter* suşlarının kolonize olmasına ve infeksiyonlara neden olmasına zemin hazırlamaktadır (12,13,16). Çalışmamızda *Acinetobacter* suşlarının izole edildiği hastaların %95'inde periferik vasküler kateter, %92'sinde önceden başlanılmış olan antibiyotik kullanımı mevcuttu. Hastaların %83'ünde birden fazla hazırlayıcı faktör birlikte bulunuyordu. Tüm bunlar, yatan hastalardan izole edilen Gram negatif bakteriler içindeki %8.4 oranındaki *Acinetobacter* suşlarına bağlı infeksiyonların yüksekliğini açıklamaktadır. Normalde, *Acinetobacter* suşları boğazda hastalık etkeni olarak kabul edilmemesine rağmen, çalışmaya dahil ettiğimiz suşların %25'i üst solunum yolu sekresyonlarından alınan kültürlerden izole edilmiştir. Bu suşların izole edildiği hastalar dahili bölümlerde yatan immünsüprese, hematolojik maligniteli nötropenik veya yoğun bakımda primer hastalığı nedeniyle trakeotomi açılmış olan sepsis tablosundaki hastalar olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamızdaki *Acinetobacter* suşlarının duyarlılıkları incelendiğinde; üçüncü kuşak sefalosporinlere %20-23 oranında oldukça düşük duyarlılık saptanmıştır. Bu düşük duyarlılık oranları ülkemizdeki diğer hastanelerde yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Evrensel ve ark. (7)'nin %51.6'sı *Acinetobacter* suşlarından oluşan, *Pseudomonas* spp. dışı Gram negatif non-fermentatif bakterilerin duyarlılıklarını inceledikleri çalışmada, üçüncü kuşak sefalosporinlere %63-91, Tansel ve ark. (15)'nin çalışmasında da seftriaksona %93 oranında direnç saptanmıştır. Bu sonuçlar sonuçlarımız ile büyük bir uyumluluk içindedir. Ayrıca Ling ve ark. (11) ile Tilley ve Roberts (16)'in çalışmalarında da üçüncü kuşak sefalosporinlere %89'lara varan direnç bildirilmiştir.

Sonuçlarımızdaki, sefoperazon+sulbaktam kombinasyonuna duyarlılığın diğer üçüncü kuşak sefalosporinlere göre yüksek bulunması, sulbaktamın *Acinetobacter* suşlarına karşı in-vitro intrinsek bakterisidal aktivitesi ile açıklanabilir (11,14). Penisilinlere karşı gelişen direncin, TEM tipi enzimlerle açıklanmasının yanında, *Acinetobacter*'lerin geniş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) enzimi üretmeleri, diğer β -laktam antibiyotiklere karşı yüksek direnci açıklamaktadır (11,17). *Acinetobacter* suşlarında %81'e varan oranlarda β -laktamaza bağlı β -laktam antibiyotik direnci bildiren çalışmalar mevcuttur (10). Üçüncü kuşak sefalosporinlerdeki yüksek direnç, *Acinetobacter* suşlarımızın muhtemelen ESBL ürettiklerini düşündürmektedir.

Akalın ve Baykan (1)'in *Acinetobacter* suşları için gentamisin kullanılabılır antibiyotik olduğunu vurgulayan çalışmalarından yıllar sonra, aynı hastanede Akan ve ark. (2)'nin yaptığı ikinci bir çalışma ile, gentamisin direncinin %2'den %38.4'e çıktığının vurgulanmış olması ve bizim çalışmamızda da %73'lük direnç varlığı, aminoglikozidlerden özellikle gentamisin bu infeksiyonlarda ilk tercihlerden çıkarılması gerektiğini düşündürmektedir (1,2). Ayrıca İstanbul Tıp Fakültesi hastanesinden Tansel ve ark. (15) ile Erciyes Tıp Fakültesi hastanesinden Evrensel ve ark. (7)'nin çalışmalarında da aminoglikozidlere, özellikle gentamisine, %80'e varan direnç bildirilmektedir. Ülkemizde sonuçlar böyle iken diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda gentamisin direnci %15-30 düzeylerinde bildirilmektedir (5,11,16). Çalışmamızda gentamisinden başka netilmisin ve amikasin gibi aminoglikozidlere de yüksek oranda direnç belirlenmiştir. Bu yüksek direnç, aminoglikozidlerin yoğun kullanımı sonucu *Acinetobacter* suşlarının aminoglikozid modifiye edici enzimlere sahip olmaları ile de açıklanabilir (3,11,14,17).

Çalışmamızda saptanan %53 siprofloksasin direnci, yurtdışı çalışmalardaki direnç oranlarına göre yüksek olmasına rağmen, ülkemizde yapılmış olan çalışmalardaki, Evrensel ve ark. (7)'nin bildirdiği %67, Tansel ve ark. (15)'nin %53 siprofloksasin direnci ile benzerlik göstermektedir (7,15). Bu sonuçlar ülkemizin değişik hastanelerinde izole edilen *Acinetobacter* suşlarındaki siprofloksasin direncinin dikkate alınması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Yapılan çalışmalarda *Acinetobacter* suşlarının %70'inin çoğul dirençli olduğu, çoğunlukla imipenem ve aminoglikozidlere duyarlı buldukları gösterilmiştir. Yurtiçi ve yurtdışı tüm çalışmalarda imipenem ve meropenem duyarlılığı %93-100 arasında bildirilmektedir (6,7,11,14,15,18). Suşlarımızın %95 oranında imipeneme duyarlı olması literatür ile uyum göstermektedir. Birçok çalışmada *Acinetobacter* suşlarının hastanede kazanıldığı ve mevsimsel özellik taşımadığı gösterilmiştir. Ayrıca bu suşlar üzerinde yapılan tiplendirme çalışmalarında suşların farklı kalıpta olduğu ve bir homojenite göstermediği bildirilmektedir (4,13). Çalışmamızdaki suşların da farklı kalıpta olduğu düşünülmekle birlikte, bunun kesin belirlenmesi için genetik seviyede duyarlı identifikasyon sistemleri ile salgın suşlarının tanımlanması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasında faydalı olacaktır.

Sonuç olarak, hastane enfeksiyonlarına neden olarak, mortalite artışı ile birlikte maliyet artışına da neden olabilen *Acinetobacter* enfeksiyonlarından korunmak için ciddi önlemlerin alınması gerekmektedir. İmmünsüprese, nötropenik, hematolojik maligniteli ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımı ve invaziv girişimlerin engellenmesinin, *Acinetobacter* suşlarının kolonizasyonunu ve buna bağlı olarak gelişen enfeksiyonları önleyeceği düşünülebilir. *Acinetobacter* suşlarının neden olduğu enfeksiyonlarda, ilk tercih edilecek antibiyotiğin imipenem olduğu ise çalışmamızın ortaya koyduğu diğer bir sonuçtur.

KAYNAKLAR

- 1- Akahn HE, Baykan M: Fermentasyon yapmayan Gram negatif bakterilerin kültürlerine dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bült* 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- Buisson Y, Nhieu GTV, Ginot L, Bouvet P, Schill H, Driot L, Meyran M: Nosocomial outbreaks due to amikacin-resistant tobramycin-sensitive *Acinetobacter* species: correlation with amikacin usage, *J Hosp Infect* 15: 83 (1990).
- 4- Christie C, Mazon D, Hierholzer WJ, Patterson JE: Molecular heterogeneity of *Acinetobacter baumannii* isolates during seasonal increase in prevalence, *Infect Control Hosp Epidemiol* 16: 590 (1995).
- 5- Endtz HP, vanDijk WC, Verbrugh HA, The Mastin Study Group: Comparative in-vitro activity of meropenem against selected pathogens from hospitalized patients in the Netherlands, *J Antimicrob Chemother* 39:149 (1997).
- 6- Erdeniz H, Derbentli Ş: Klinik örneklerden izole edilen Gram negatif çomak şeklindeki bakterilerde antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 9: 90 (1995).
- 7- Evrensel N, Duvan S, Sümerkan B, Fazlı ŞA: Klinik örneklerden izole edilen Gram negatif nonfermentatif bakterilerin tiplendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi, *Flora* 2: 35 (1997).
- 8- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C: Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay, *Am J Med* 94: 281 (1993).

- 9- Graser Y, Klare I, Halle E, Gantenberg R, Buchholz P, Jacobi HD, Schönian G: Epidemiological study of an *Acinetobacter baumannii* outbreak by using polymerase chain reaction fingerprinting, *J Clin Microbiol* 31: 2417 (1993).
- 10- Joly-Guillo ML, Valee E, Bergogne-Bérézin E, Philippon A: Distribution of β -lactamases and phenotype analysis in clinical strains of *A. calcoaceticus*, *J Antimicrob Chemother* 22: 597 (1988).
- 11- Ling MJ, Tony KC, Cheng AF, Norrby SR: Susceptibilities to 23 antimicrobial agents and beta-lactamase production of blood culture isolates of *Acinetobacter* spp. in Hong Kong, *Scand J Infect Dis (Suppl)* 101: 21 (1996).
- 12- Mulin B, Talon D, Viel JF, Vincent C, Leprat R, Thouverez M, Michel Briand Y: Risk factors for nosocomial colonization with multiresistant *Acinetobacter baumannii*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14: 569 (1995).
- 13- Seifert H, Strate A, Pulverer G: Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality, *Med Baltimore* 74: 340 (1995).
- 14- Suh B, Shapiro T, Satishchandran V, Truant AL: In vitro activity of beta-lactamase inhibitors against clinical isolates of *Acinetobacter* species, *Diagn Microbiol Infect Dis* 21: 111 (1995).
- 15- Tansel Ö, Uzel S, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S: Hastane kaynaklı *Acinetobacter* suşlarının dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılığı, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 23: 47 (1995).
- 16- Tilley PAG, Roberts FJ: Bacteremia with *Acinetobacter* species: Risk factors and prognosis in different clinical settings, *Clin Infect Dis* 18: 896 (1994).
- 17- Tony KC, Ling JM, Cheng AFB, Norrby SR: A retrospective study of clinical characteristics of *Acinetobacter* bacteremia, *Scand J Infect Dis (Suppl)* 101: 26 (1996).
- 18- Ulusoy S, Özinel MA, Tokbay A: İmipenem'in çeşitli bakterilere karşı in-vitro etkinliğinin araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 7: 137 (1993).