

## YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ VE DİĞER ÜNİTELERDE YATAN HASTALARDAN İZOLE EDİLEN *ACINETOBACTER BAUMANNII* SUŞLARINDA İN-VİTRO ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Hörü GAZİ\*, Süheyla SÜRÜCÜOĞLU\*, Semra KURUTEPE\*, Emine İNMEZ\*, Gönül DİNÇ\*\*,  
Beril ÖZBAKKALOĞLU\*

\* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MANİSA

\*\* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, MANİSA

### ÖZET

Ocak 2000-Aralık 2004 döneminde yoğun bakım ünitesi ve yoğun bakım dışı ünitelerden izole edilen 402 *Acinetobacter baumannii* suşunun antibiyotiklere direnci NCCLS'in önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. İzole edilen suşların % 20.9'u amikasin, % 29.9'u netilmisin, % 36.3'ü meropenem, % 40.5'i imipenem, % 57.2'si siprofloksasine, % 66.4'ü piperasilin-tazobaktam, % 69.4'ü seftazidime, % 69.7'si ampisilin-sulbaktam, % 71.1'i gentamisine, % 82.6'sı seftriaksona ve % 84.6'sı aztreonama dirençli bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesinden ve diğer servislere izole edilen suşlardaki direnç oranları karşılaştırıldığında netilmisin ve amikasin dışındaki diğer antibiyotiklere direnç oranları yoğun bakım ünitelerinde daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak elde edilen direnç oranlarının *A.baumannii*'nin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde dikkate alınması gerektiği düşünülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** *Acinetobacter baumannii*, antimikrobiyal direnç, yoğun bakım üniteleri

### SUMMARY

#### In Vitro Antibiotic Susceptibilities in Nosocomial *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Intensive Care Unit and other Clinics

The antibiotic resistance of 402 *Acinetobacter baumannii* strains isolated from intensive care unit and other clinics between January 2000 to December 2004 was determined by disk diffusion method according to NCCLS procedures. The resistance rates of the strains against studied antibiotics were found as follows; 20.9 % for amikacin, 29.9 % for netilmicin, 36.3 % for meropenem, 40.5 % for imipenem, 57.2 % for ciprofloxacin, 66.4 % piperacillin-tazobactam, 69.4 % for ceftazidime, 69.7 % for ampicillin-sulbactam, 71.1 % for gentamicin, 82.6 % for ceftriaxone and 84.6 % for aztreonam. When the resistances of isolates from intensive care unit were compared with those obtained from other hospital units, a significantly higher levels of resistance were found for the isolates obtained from the intensive care unit except netilmicin and amikacin. It was concluded that these results should be taken into consideration for treatment of the infections caused by *A. baumannii*.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, antimicrobial resistance, intensive care units

---

**Yazışma adresi:** Hörü Gazi. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MANİSA  
Tel.: (0236) 233 19 20/1316  
e-posta: horugazi@hotmail.com

Alındığı tarih: 20.06.2005, revizyon kabulü: 15.07.2005

## GİRİŞ

Tüm dünyada olduğu gibi, Türkiye’de de hastane infeksiyonları tedavi maliyetlerini artırarak, kişi, kurum ve ülkeye ekonomik yük getirmekte, morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır<sup>(12)</sup>.

*Pseudomonas* ve *Acinetobacter* cinsi bakteriler, hastane infeksiyonu etkenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) ise, bu infeksiyonların en sık görüldüğü ve antibiyotiklerin en yaygın kullanıldığı birimlerdir<sup>(1)</sup>.

Antimikrobiklerin yoğun ve kontrolsüz kullanımı dirençli suşların sayısını ve dağılımını artırmaktadır. Özellikle son yıllarda bu bakterilerle gelişen infeksiyonlarda çoğul antibiyotik direnci önemli bir sorun haline gelmiştir<sup>(5,13)</sup>. Bu nedenle tedavi protokollerini belirlemek amacı ile her hastane kendi izolatlarını düzenli olarak saptamalı ve rutin antimikrobiyal tedavide yer alan antibiyotiklere karşı direnç oranlarını belirlemelidir.

Bu çalışmada, hastanemizde sorun olan *A.baumannii* suşlarının ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiklere direnç durumunun belirlenmesi ve yıllar içindeki değişimin izlenmesi amaçlanmıştır. Klinisyene yardımcı olmak amacı ile YBÜ’den ve diğer servislerden izole edilen suşlardaki direnç oranları ayrı olarak değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nin değişik kliniklerinde Ocak 2000 - Aralık 2004 tarihleri arasında yatan hastalardan izole edilmiş 402 *A.baumannii* suşu alınmıştır. Bakterilerin tiplendirilmesinde klasik bakteriyolojik yöntemler ve yarı otomatize biyokimyasal identifikasyon kitleri (BBL Crystal E/NF, Becton Dickinson, USA) kullanılmıştır.

**Tablo 2:** *A.baumannii* izolatlarında yıllara göre antibiyotik direnci [n (%)].

Antibiyotik	2000 n=58	2001 n=50	2002 n=91	2003 n=92	2004 n=111	Toplam N=402
<b>Aminglikozidler</b>						
Gentamisin	43 (74.1)	30 (60.0)	50 (54.9) ↓ <sup>3</sup>	63 (68.5)	4 <sup>1</sup> 100 (90.1) ↑ <sup>4</sup>	286 (71.1)
Netilmisin	12 (20.7)	14 (28.0)	3 <sup>3</sup> ↓8 (8.8) ↓ <sup>4</sup>	17 (18.5)	4 <sup>1</sup> 69 (62.2) ↑ <sup>4</sup>	120 (29.9)
Amikasin	12 (20.7)	13 (26.0)	4 <sup>1</sup> ↓4 (4.4) ↓ <sup>4</sup>	2 (2.2) ↓ <sup>4</sup>	4 <sup>1</sup> 53 (47.7) ↑ <sup>4</sup>	84 (20.9)
<b>Beta-laktamlar</b>						
Piperasilin-tazobaktam	45 (77.6)	4 <sup>1</sup> ↓11 (22.0) ↓ <sup>4</sup>	4 <sup>1</sup> 69 (75.8)	58 (63.0)	84 (75.7)	267 (66.4)
Ampisilin-sulbaktam	36 (62.1)	37 (74.0)	75 (82.4) ↑ <sup>1</sup>	4 <sup>1</sup> ↓38 (41.3) ↓ <sup>4</sup>	4 <sup>1</sup> 94 (84.7) ↑ <sup>3</sup>	280 (69.7)
Seftazidim	42 (72.4)	31 (62.0)	1 <sup>1</sup> ↑73 (80.2) ↑ <sup>2</sup>	3 <sup>1</sup> ↓55 (59.8)	78 (70.3)	279 (69.4)
Seftriakson	48 (82.8)	36 (72.0)	78 (85.7)	70 (76.1)	2 <sup>1</sup> ↑100 (90.1)	332 (82.6)
Aztreonam	48 (82.8)	37 (74.0)	75 (82.4)	80 (87.0)	100 (90.1)	340 (84.6)
<b>Karbapenemler</b>						
İmipenem	11 (19.0) ↓ <sup>3</sup>	18 (36.0)	39 (42.9)	26 (28.3) ↓ <sup>1</sup>	4 <sup>1</sup> 69 (62.2) ↑ <sup>4</sup>	163 (40.5)
Meropenem	9 (15.5) ↓ <sup>3</sup>	17 (34.0)	37 (40.7)	2 <sup>1</sup> ↓21 (22.8) ↓ <sup>2</sup>	4 <sup>1</sup> 62 (55.9) ↑ <sup>4</sup>	146 (36.3)
<b>Kinolon</b>						
Siprofloksasin	32 (55.2)	20 (40.0) ↓ <sup>1</sup>	45 (49.5)	57 (62.0)	76 (68.5) ↑ <sup>1</sup>	230 (57.2)

Soldaki oklar bir önceki yıla göre, sağdakiler son sütündeki beş yılın ortalama sonuçlarına göre anlamlı derecede düşük (↓) ve yüksek (↑) direnç oranlarını ve onların yanındaki sayılar farkın anlamlılık derecesini göstermektedir. Anlamlılık derecesi 1: p<0.05, 2: p<0.02, 3: p<0.01, 4: p<0.001’dir. Ok olmayan sonuçlarda anlamlı fark yoktur (p>0.05).

Suşlara gentamisin, netilmisin, amikasin, piperasilin-tazobaktam, ampisilin-sulbaktam, seftazidim, seftriakson, aztreonam, imipenem, meropenem ve siprofloksasinin in-vitro etkinliği National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)’in önerilerine göre Mueller-Hinton agarında (Oxoid, USA) disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır<sup>(8)</sup>. İzole edilen suşlarda, çoklu antibiyotik direncini saptamak için aynı anda en az bir aminoglikozid+beta-laktam, aminoglikozid+kinolon, kinolon+beta-laktam, karbapenem+kinolon, karbapenem+aminoglikozid, kinolon+beta-laktam+aminoglikozid, karbapenem+aminoglikozid+beta-laktam, karbapenem+aminoglikozid+kinolon grubu antibiyotiklere direnç oranları araştırılmıştır. Kontrol suşu olarak *P. aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (SPSS Incorporated, Chicago) programında Fisher’in ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır.

## BULGULAR

Ocak 2000 - Aralık 2004 tarihleri arasında izole edilen 402 *A.baumannii* suşunun servislere ve örneklere göre dağılımı tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1:** İzole edilen *A.baumannii* suşlarının servislere ve örneklere dağılımı [n (%)].

Servis	Solunum yolu	Kan	İdrar	Yara	Toplam
YBÜ	125 (31.1)	150 (37.3)	4 (1.0)	9 (2.2)	288 (71.6)
Diğer	18 (4.5)	42 (10.4)	20 (5.0)	34 (8.5)	114 (28.4)
Toplam	143 (35.6)	192 (47.8)	24 (6.0)	43 (10.7)	402

Test edilen suşların % 20.9'u amikasine, % 29.9'u netilmisine, % 36.3'ü meropeneme, % 40.5'i imipeneme, % 57.2'si siprofloksasine, % 66.4'ü piperasilin-tazobaktama, % 69.4'ü seftazidime, % 69.7'si ampisilin-sulbaktama, % 71.1'i gentamisine, % 82.6'sı seftriaksona ve % 84.6'sı aztreonama dirençli bulunmuştur (Tablo 2).

Amikasin ve netilmisin dışındaki diğer antibiyotiklere direnç oranları YBÜ'lerinden izole edilen suşlarda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3).

**Tablo 3:** *A.baumannii* suşlarında servislere göre antibiyotik direnci [(%)].

Antibiyotik	YBÜ n=288	Diğer n=114	p
<b>Aminoglikozidler</b>			
Gentamisin	214 (74.3)	72 (63.2)	< 0.05
Netilmisin	87 (30.2)	33 (28.9)	> 0.05
Amikasin	62 (21.5)	22 (19.3)	> 0.05
<b>Beta-laktamlar</b>			
Piperasilin-tazobaktam	209 (72.7)	58 (50.9)	< 0.001
Ampisilin-sulbaktam	219 (76.0)	61 (53.5)	< 0.001
Seftazidim	227 (78.8)	52 (45.6)	< 0.001
Seftriakson	257 (89.2)	75 (65.8)	< 0.001
Aztreonam	259 (89.9)	81 (71.1)	< 0.001
<b>Karbapenemler</b>			
İmipenem	133 (46.2)	30 (26.3)	< 0.001
Meropenem	119 (41.3)	27 (23.7)	< 0.01
<b>Kinolon</b>			
Siprofloksasin	178 (61.8)	52 (45.6)	< 0.01

Hem YBÜ'den (% 72.7-89.9) hem de diğer servislerden (% 45.6-71.1) izole edilen suşlarda en yüksek direnç oranları beta-laktam grubu antibiyotiklere, en düşük direnç oranları ise YBÜ'de gentamisin dışındaki aminoglikozidlere, diğer servislerden izole edilen suşlarda ise karbapenemlere karşı saptanmıştır.

Direnç oranlarını yıllara göre değerlendirdiğimizde (Tablo 2); 2002 suşlarında piperasilin-tazobaktam ve seftazidim, 2004 suşlarında ise aminoglikozidler, ampisilin-sulbaktam, seftriakson ve karbapenemlere direnç oranlarında bir önceki yıla göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir. Beş yılın ortalama direnç oranlarına göre ise 2002 yılında ampisilin-sulbaktam ve seftazidim, 2004 yılında tüm aminoglikozid ve karbapenem grubu antibiyotiklerde, ampisilin-sulbaktam ve siprofloksasinde direnç oranlarında artış izlenmiştir. Buna karşılık 2001 yılında piperasilin-tazobaktam, 2002 yılında netilmisin ve amikasin, 2003 yılında ampisilin-sulbaktam, seftazidim ve meropeneme bir önceki yıla göre; 2000 yılında karbapenemlere, 2001 yılında piperasilin-tazobaktam ve siprofloksasine, 2002 yılında aminoglikozidlere, 2003 yılında amikasin, ampisilin-sulbaktam ve karbapenemlere beş yılın ortalamasına göre düşük direnç oranları saptanmıştır.

Bu çalışmada, iki veya üç gruptan ilaca birden direnç oranları YBÜ'den ve diğer servislerden izole edilen

*A.baumannii* suşlarında sırasıyla % 31.3-72.6 ve % 17.5-58.8 olarak saptanmıştır (Tablo 4). Tüm gruplar için çoğul antibiyotik direnç oranları YBÜ'lerinden izole edilen suşlarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.

**Tablo 4:** *A.baumannii* izolatlarında servislere göre çoğul antibiyotik direnci [n(%)].

Antibiyotik grupları	YBÜ n=288	Diğer n=114	Toplam n=402	P**
AG*+ Beta-laktam	209 (72.6)	67 (58.8)	276 (68.7)	<0.02
AG+Kinolon	144 (50.0)	42 (36.8)	186 (46.3)	<0.05
Kinolon+Beta-laktam	176 (61.1)	52 (45.6)	228 (56.7)	<0.01
Karbapenem+Kinolon	107 (37.2)	21 (18.4)	128 (31.8)	<0.001
Karbapenem+AG	110 (38.2)	25 (21.9)	135 (33.6)	<0.01
Kinolon+Beta-laktam+AG	142 (49.3)	42 (36.8)	184 (45.8)	<0.05
Karbapenem+AG+Beta-laktam	110 (38.2)	24 (21.1)	134 (33.3)	<0.01
Karbapenem+AG+Kinolon	90 (31.3)	20 (17.5)	110 (27.4)	<0.01

\*AG: aminoglikozid, \*\* YBÜ ve diğerleri arasındaki farkın anlamlılığı.

## TARTIŞMA

Tüm dünyada olduğu gibi, Türkiye'de de son yıllarda *A.baumannii* suşları sıklıkla ve çoğul dirençli olarak izole edilmeye başlanmıştır. Antimikrobiyal dirençteki bu hızlı artış *A. baumannii* enfeksiyonu şüphesi ile yatan hastalarda klinisyenlerin empirik tedavi seçeneklerini giderek azaltmaktadır<sup>(4,6)</sup>. Bu çalışmada, izole edilen suşların % 20-30'u amikasine ve netilmisine; yaklaşık olarak % 40'ı karbapenemlere; % 57'si siprofloksasine, üçte ikisinden fazlası beta-laktamlara dirençli bulunmuştur. Amikasin ve netilmisin dışındaki diğer antibiyotiklere direnç oranları YBÜ'de, diğer servis suşlarına göre daha yüksek bulunmuştur. Ülkemizin farklı hastanelerinde yapılan çalışmalarda *A.baumannii* izolatlarında değişik direnç oranları bildirilmiştir. Ankara'da, Akan<sup>(8)</sup> YBÜ ve diğer ünitelerden izole edilen 277 *A.baumannii* suşunun % 31.2'sini netilmisine, % 53.6'sını imipeneme, % 59.8'ini amikasine, % 59.9'unu tobramisine, % 74'ünü siprofloksasine, % 78'ini gentamisin'e, % 79.5'ini ampisilin-sulbaktama, % 84.8'ini tikarsiline, % 87.3'ünü piperasilin-tazobaktama, % 88.1'ini seftazidime ve % 92.1'ini piperasiline dirençli olarak bildirmiştir. Çalışmamızda olduğu gibi Akan da direnç oranlarını YBÜ'lerinde genel olarak daha yüksek bulmuştur. Benzer olarak Palabıyıkoğlu ve ark.<sup>(9)</sup> da YBÜ izolatlarında direnç oranlarını daha yüksek olarak bildirmişlerdir. Bu direnç yüksekliği YBÜ'de antibiyotiklerin profilaktik ve empirik olarak daha yaygın kullanılmasının önemli bir etken olduğunu düşündürmektedir.

Çeşitli antibiyotiklere karşı yıllar içindeki direnç değişiminin belirlenmesi amacıyla İzmir'de Arda ve ark.<sup>(3)</sup> tarafından yapılan bir çalışmada, *A.baumannii* suşlarında antibiyotik direnç oranları 1995 ve 1999 yıllarında imipenem

için % 6 ve % 63, seftazidim için % 61 ve % 93, piperasilin-tazobaktam için % 78 ve % 100, siprofloksasin için % 44 ve % 97, gentamisin için % 33 ve % 87, amikasin için % 22 ve % 83 olarak bildirilmiştir. Benzer durum çalışmamızda da saptanmış, değişik yıllarda bazı iniş-çıkışlar görülse de 2004 suşlarındaki antibiyotiğe direnç oranları önceki 4 yılda alınan 44 sonucun 40'ından daha yüksek bulunmuştur. Özellikle aminoglikozid, karbapenem ve kinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç artışının, bu antibiyotiklerin empirik tedavide sık kullanılmalarının bir sonucu olabileceği düşünülmüştür.

Günümüzde non-fermentatif Gram negatif bakteriler için en önemli sorun çoğul antibiyotik direncine sahip olmaları nedeniyle tedavide yaşanan güçlüklerdir<sup>(7,10)</sup>. Özellikle YBÜ'de çoğul dirençli mikroorganizmaların enfeksiyon etkeni olarak daha fazla görülmesi, bu hasta gruplarında kombine antibiyotik kullanımının önemini artırmaktadır<sup>(11)</sup>. Bu çalışmada *A.baumannii* suşlarında % 40 oranlarında iki veya üç gruptan ilaca birden direnç saptanması, kombine antibiyotik tedavisinin dikkatle seçilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Özellikle aminoglikozid ve beta-laktam grubu antibiyotik kombinasyonlarına (% 68.7) karşı direnç oranlarının daha yüksek olması, karbapenem ve kinolon grubu antibiyotiklerin (% 31.8) çoğul dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının sağaltımında daha uygun olacağını göstermektedir.

Sonuç olarak, *A.baumannii* enfeksiyonlarında empirik tedavi seçeneklerindeki azalma enfeksiyon kontrol önlemleri ile antibiyotik politikalarının yeniden gözden geçirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca direnç paternlerinin aralıklı olarak izlenmesinin bu bakterilere bağlı gelişen enfeksiyonların empirik tedavisinin belirlenmesinde yararlı olacağı düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Akalın H: Çoğul dirençli Gram negatif bakteriler, "Doğanay M, Ünal S (eds): "Hastane Enfeksiyonları" kitabında s. 269, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2000).
2. Akan OA: Antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* isolates: data from İbni Sina Hospital for the year 2002, Mikrobiyol Bult 2003; 37(4):241-6.
3. Arda B, Yamazhan T, Ulusoy S, Özinel MA: Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik duyarlılığındaki dört yıllık değişim (1995 ve 1999), Hastane İnfeksiyon Derg 2001;5(1):49-53.
4. Arıç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T: Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, ANKEM Derg 2004;18(3):145-8.
5. Bernards AT, Harinck HI, Dijkshoorn L, van der Reijden TJ, van den Broek PJ: Persistent *Acinetobacter baumannii* ? Look inside your medical equipment, Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25(11):1002-4.
6. Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Friedland JR, Sahm DF: Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001, Antimicrob Agent Chemoter 2003;47(5):1681-8.
7. Landman, D, Quale JM, Mayorga D, Adedeji A, Vangala K, Ravishankar J, Flores C, Brooks S: Citywide clonal outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, NY: The preantibiotic era has returned, Arch Intern Med 2002;162(13):1515-20.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, Approved Standard M 100-S9, NCCLS, Villanova Pa (1999).
9. Palabıykoğlu İ, Bengisun JS: Yoğun bakım ünitesi ve diğer ünitelerde yatan hastalardan izole edilen nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının in vitro antibiyotik duyarlılıkları, Hastane İnfeksiyon Derg 1999;3(2):107-10.
10. Shokrylanbaran N, Tatman-Otkun M: Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde antibiyotik sinerjizmi, İnfeksiyon Derg 2002; 16(4):463-70.
11. Tatman-Otkun M, Gürcan Ş, Özer B, Shokrylanbaran N: Annual trends in antibiotic resistance of nosocomial *Acinetobacter baumannii* strains and the effect of synergistic antibiotic combinations, New Microbiol 2004;27(1):21-8.
12. Wilke A: Hastane enfeksiyonları ve süreyansın önemi, Flora 1998;3 (1):11-5.
13. Wu TL, Ma L, Chang JC, Su LH, Chu C, Leu HS, Siu LK: Variable resistance patterns of integron-associated multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in a surgical intensive care unit, Microb Drug Resist 2004;10(4):292-9.