

2004-2006 YILLARINDA İZOLE EDİLEN ACINETOBACTER BAUMANNII SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Barış GÜLHAN, Tuncer ÖZEKİNCİ, Selahattin ATMACA, Heval BİLEK

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

ÖZET

Çalışmada 2004-2006 yıllarında infeksiyon etkeni olarak izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik dirençlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. İzole edilen suşlarda MİK değerlerine göre 2004 ve 2006 yıllarında meropenem % 7 ve % 25, amikasin % 59 ve % 59, seftazidime % 80 ve % 88, siprofloksasine % 54 ve % 82, sefepime % 83 ve % 87, gentamisine % 78 ve % 87, ko-trimoksazole % 73 ve % 78 oranında direnç tespit edilmiştir. Meropenem ve siprofloksasine 2004'e göre 2006'da direnç artışı anlamlı bulunmuştur. İmipenem direnci ise sadece 2006 yılı için değerlendirilmiş ve oran % 24 olarak bulunmuştur. *A.baumannii* suşlarına en etkili antibiyotiklerin imipenem ve meropenem olduğu saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: *Acinetobacter baumannii*, antibiyotik direnci

SUMMARY

Antibiotic Resistance of *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated in 2004-2006 Years

The aim of this study is to detect the antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from clinical specimens in years 2004-2006 as infection agents. According to the MIC values, the rates of resistant strains in 2004 and 2006 were as follows; 7 % and 25 % to meropenem, 59 % and 59 % to amikacin, 80 % and 88 % to ceftazidime, 54 % and 82 % to ciprofloxacin, 83 % and 87 % to cefepime, 78 % and 87 % to gentamicin, and 73 % and 78 % to co-trimoxazole, respectively. The increase in resistance rates for meropenem and ciprofloxacin in 2006 was found significant. The imipenem resistance was only evaluated for 2006 and the rate was found to be 24 %. The most efficient antibiotics were found as imipenem and meropenem for *A.baumannii* strains.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, antibiotic resistance

GİRİŞ

Acinetobacter türleri infeksiyon etkeni olarak klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında üretilen Gram negatif nonfermentatif mikroorganizmalar arasında *Pseudomonas aeruginosa*'dan sonra ikinci sırada yer almaktadır⁽¹³⁾. Yüksek morbidite ve mortalite tablolarının yanı sıra bu mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı çoğul direnç kazanması ve çevresel yüzeylerde yaşama kapasitesinin yüksek olması hastane kaynaklı infeksiyonlar hakkında artan bir endi-

şeye neden olmaktadır. Özellikle karbapenem direncini de içeren çoğul dirençli *Acinetobacter* türleri ile nozokomiyal salgınlar bildirilmiştir⁽¹³⁾. İzole edilen bir çok suş çoğul direnç göstermesine rağmen, karbapenemler hâlâ bu suşlar için en etkili antimikrobiyal ajanlar olarak gösterilmektedir^(5,13).

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik direnç durumlarının ve son yıllar içinde direnç değişimi olup olmadığının belirlenmesi amacı ile yapılmıştır.

Yazışma adresi: Barış Gülhan, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

Tel.: (0412) 248 80 01/4094

e-posta: barisgulhan@gmail.com

Alındığı tarih: 13.02.2007; revizyon kabulü: 07.03.2007

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2004-Aralık 2006 arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden 205 *A.baumannii* suşu izole edilmiştir.

Klinik örnekler klasik kültür yöntemleri ile incelenmiş, izole edilen suşların identifikasyon ve antibiyogramları PHOENIX UNMIC/ID Panel (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Spark, Md, USA) ile yapılmıştır. Çalışılan antibiyotikler ve bu antibiyotiklerin duyarlılık ve direnç sınırlarını bildiren MİK değerleri Tablo 1'de verilmiş olup orta duyarlı olan suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir⁽¹⁰⁾. 2004 ve 2006 yılında elde edilen direnç oranları iki bağımsız oranı karşılaştırmada kullanılan oran testi ile istatistiki olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Ocak 2004-Aralık 2006 arasında izole edilen 205 *A.baumannii* suşunun elde edildiği klinik örneklerin dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

A.baumannii olarak izole edilen suşların 33'ü (% 16) poliklinik, 172'si (% 84) klinikteki hastalardan elde edilmiştir (Tablo 3).

İzole edilen *A.baumannii* suşlarının MİK değerleri göz önüne alındığında yıllara göre antibiyotik direnç oranları Tablo 4'te verilmiştir. 2004 ve 2006 yıllarında elde edilen direnç oranlarının istatistiki olarak karşılaştırılmasında sadece meropenem ve siprofloksasinde istatistiki olarak anlamlı ($p<0.05$) bir direnç artışı belirlenmiştir. İmipenem direnci ise sadece 2006 yılında

Tablo 1: Çalışılan antibiyotikler ve MİK ($\mu\text{g/ml}$) sınırları.

Antibiyotikler	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Amikasin	≤ 16	32	≥ 64
Gentamisin	≤ 4	8	≥ 16
Sefepim	≤ 8	16	≥ 32
Seftazidim	≤ 8	16	≥ 32
Siprofloksasin	≤ 1	2	≥ 4
İmipenem	≤ 4	8	≥ 16
Meropenem	≤ 4	8	≥ 16
Ko-trimoksazol	$\leq 2/38$	-	$\geq 4/76$

Tablo 2: 205 *A.baumannii* suşunun izole edildiği örnekler.

Örnek	Sayı (%)
Yara	81 (40)
İdrar	50 (24)
Kan	40 (20)
Dren	12 (6)
Trakeal aspirat	6 (3)
Plevra sıvısı	4 (2)
Kateter	4 (2)
Balgam	3 (2)
Boğaz salgısı	2 (1)
Trakeostomi, BOS, Vajinal akıntı (1'er adet)	3 (2)

Tablo 3: Örnekleri gönderen klinikler.

Klinik	Sayı
Ortopedi Kliniği	29
Plastik Cerrahi Kliniği	16
Yenidoğan Kliniği	15
Nöroşirurji Kliniği	12
Nefroloji Kliniği	11
Yoğun Bakım Servisleri	10
Yanık Ünitesi	10
Nöroloji Kliniği	9
Genel Cerrahi Kliniği	9
Üroloji Kliniği	8
Diğer Klinikler	43
Toplam	172

Tablo 4. İzole edilen *A.baumannii* suşlarında yıllara göre antibiyotik direnci [n (%)].

Antibiyotikler	2004	2005	2006	p^*	Toplam
Suş sayısı	41	96	68		205
Meropenem	3 (7)	12 (13)	17 (25)	$p<0.05$	32 (16)
Amikasin	24 (59)	63 (66)	40 (59)	$p>0.05$	127 (62)
Seftazidim	33 (80)	84 (88)	60 (88)	$p>0.05$	177 (86)
Siprofloksasin	22 (54)	75 (78)	56 (82)	$p<0.05$	153 (75)
Sefepim	34 (83)	85 (89)	59 (87)	$p>0.05$	178 (87)
Gentamisin	32 (78)	86 (90)	59 (87)	$p>0.05$	177 (86)
Ko-trimoksazol	30 (73)	83 (86)	53 (78)	$p>0.05$	166 (81)
İmipenem	-	-	16 (24)		16 (24)

* p : 2004-2006 yılı suşlarında direnç farkı anlamlılığı

araştırıldığından istatistiki olarak bir karşılaştırma söz konusu olmamıştır. *A.baumannii* suşlarında çoğul antibiyotik direnci de önemli bir sorundur. Tablo 5'de değişik antibiyotik kombinasyonlarına karşı suşlardaki direnç oranları gösterilmiştir.

Tablo 5: Değişik antibiyotik kombinasyonlarına karşı *A.baumannii* suşlarındaki direnç yüzdeleri [n (%)].

Antibiyotik kombinasyonları	2004 n: 41	2005 n: 96	2006 n: 68	Toplam n: 205
Meropenem-amikasin	2 (5)	10 (10)	13 (19)	25 (12)
Meropenem-siprofloksasin	2 (5)	12 (13)	17 (25)	31 (15)
Meropenem-siprofloksasin-amikasin	1 (2)	9 (9)	12 (18)	22 (11)
Meropenem-amikasin-sefepim	2 (5)	10 (10)	13 (19)	25 (12)
Amikasin-siprofloksasin	17 (41)	56 (58)	38 (56)	111 (54)
Amikasin-siprofloksasin-sefepim	16 (39)	55 (57)	38 (56)	109 (53)
Siprofloksasin-sefepim	22 (54)	75 (78)	56 (82)	153 (75)

TARTIŞMA

Özellikle kuruluğa karşı bir çok bakteriden daha dayanıklı olan *Acinetobacter* türleri 1980'li yıllardan bu yana hastane infeksiyonlarında çoğul dirençli etkenler olarak izole edilmeye başlanmıştır^(7,16). Ayrıca bu suşların yatak çarşafı, perdeler, hasta dosyaları, kapı kolları gibi ortamlarda uzun süre canlı kalabilmelerinin hastane infeksiyonları açısından önemli bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür⁽¹⁶⁾.

Acinetobacter suşlarının izole edildiği örneklerin dağılımı çeşitli çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Çolpan ve ark.⁽⁶⁾'nın Ankara'da yaptıkları çalışmada örneklerin % 36.1'i aspirat, % 25'i kan, % 22.2'si idrar, % 8.3'ü dekübitis yara yeri, % 8.3'ü ise cerrahi yara; İstanbul'da Aygün ve ark.⁽³⁾'ün çalışmasında 50 örnekten 38'i solunum sistemi materyali, 10'u kan, 2'si yara materyali; Düzce'de Yavuz ve ark.⁽¹⁷⁾'nin çalışmasında örneklerin % 27'si trakeal aspirat, % 21'i idrar, % 16'sı balgam, % 13'ü yara yeri materyali, % 8'i kan olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada ise 205 örneğin 81'i (% 40) yara, 50'si (% 24) idrar, 40'ı (% 20) kan örneği olarak tespit edilmiştir.

Acinetobacter'ler düşük virulanslarına karşın bir çok antibiyotik grubuna çok hızlı bir şekilde direnç geliştirmektedirler^(1,12). Ülkemizde de hem yoğun bakım hastalarından izole edilen izolatlarla yapılan çok merkezli çalışmalarda hem de bölgesel çalışmalarda giderek artan antibiyotik dirençleri gösterilmiştir^(7-9,11,15).

Antibiyotik direnç durumu ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Tablo 6'da yapılan bazı çalışmalar ve antibiyotiklere karşı direnç yüzdeleri verilmiştir.

İstanbul'da Aygün ve ark.⁽³⁾ suşlarını seftazidime % 2, sefepime % 14, imipeneme % 66, meropeneme % 64, gentamisine % 12, amikasinine % 30, ko-trimoksazole % 8 oranında duyarlı bulmuştur. Yine İstanbul'da Ardıç ve ark.⁽²⁾ suşlarını imipeneme % 77, meropeneme % 74, siprofloksasine % 50, seftazidim ve gentamisine % 35, amikasinine karşı ise % 59 oranında duyarlı bulmuştur.

Bu çalışmada bulunan antibiyotik dirençleri yurdumuzun diğer bölgelerinde bulunan

Tablo 6: Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda *A.baumannii* suşlarında saptanan antibiyotik direnç yüzdeleri.

Çalışmalar	İmipenem	Meropenem	Amikasin	Seftazidim	Siprofloksasin	Sefepim	Gentamisine	Ko-trimoksazol
(Van) Gündüçoğlu ve ark. ⁽⁹⁾ (1999)	4	-	48	-	48	-	72	64
(Edirne) Tatman Oktun ve ark. ⁽¹⁵⁾ (1994-2000)*	0	-	45	71	36	62	-	-
(İstanbul) Ayıldız ve ark. ⁽⁴⁾ (2000)	3	-	53	68	64	-	72	69
(Van) Gündüçoğlu ve ark. ⁽⁹⁾ (2000)	17	-	61	-	50	-	72	83
(Ankara) Çolpan ve ark. ⁽⁶⁾ (2002)	39	-	94.5	100	81	100	92	-
(Düzce) Yavuz ve ark. ⁽¹⁷⁾ (2003-2004)*	17	-	61	82	75	66	81	84
(Manisa) Gazi ve ark. ⁽⁸⁾ (2004)	-	55.9	47.7	70.3	68.5	-	90.1	-
(İsparta) Sesli Çetin ve ark. ⁽¹⁴⁾ (2004)	42.8	-	66.6	85.7	76	-	47.6	-
(İzmir) Özkalay ve ark. ⁽¹¹⁾ (2004)	15.7	-	43.1	73.6	47.3	63.1	-	-
(Diyarbakır) Bu çalışma (2006)	24	25	59	88	82	87	87	78

*Bu yıllar arasında izole edilen suşlardaki ortalama direnç oranları.

direnç oranlarıyla uyumlu bulunmuştur. Çalışmada 2004 ve 2006 yıllarındaki antibiyotik direnç değişimleri göz önüne alındığında meropenem ve siprofloksasin için istatistiki olarak anlamlı direnç artışı tespit edilmiş, çalışılan diğer antibiyotikler için istatistiki olarak anlamlı bir direnç artışı belirlenmemiştir. Meropenem ve imipenem en etkili antibiyotikler olarak bulunmuş, bunu amikasin izlemiştir. Bununla birlikte 2006 yılında izole edilen suşlarda karbapenem grubu antibiyotiklere direnç oranları (imipenem % 24, meropenem % 25) dikkat çekicidir. Özellikle karbapenem grubuna karşı direncin anlamlı olarak artması ürkütücüdür.

Çalışmada *A.baumannii* suşlarında çoğul antibiyotik direnci de gösterilmiştir. Bu yüzden ampirik tedavide ilaç seçiminin oldukça güç olduğu ve titizlik gerektirdiği söylenebilir. Çoğul direnç oranlarına bakıldığında karbapenem-kinolon (meropenem-siprofloksasin % 15 direnç) ve karbapenem-aminoglikozid (meropenem-amikasin % 12 direnç) kombinasyonlarının çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarının sağaltımında daha etkili olabileceği söylenebilir. Bunların yanısıra tigesiklin ve kolistin gibi yeni veya yeniden kullanılan antibiyotiklerle ilgili ülkemizde yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bu yüzden *A.baumannii* suşlarının bu tür antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının araştırılması da yerinde olacaktır.

Sonuç olarak *A.baumannii* suşlarının kuruluşu dayanaklılıklarının önemi özellikle hastane infeksiyonları açısından unutulmamalı, dirençli suşların yayılımını önlemek amacı ile dikkatli antibiyotik kullanım politikaları belirlenmeli, yıllar içinde antibiyotik direnç oranları izlenmeli ve dirençli suşların ortaya çıkmasına engel olunmaya çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Appleman MD, Belzberg H, Citron DM et al: In vitro activities of nontraditional antimicrobials against multiresistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in an intensive care unit outbreak, *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(4):1035-40.
2. Ardic N, Özyurt N, 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.
3. Aygün G, Dikmen Y, Mete B ve ark: Yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkeni olarak belirlenen *Acinetobacter baumannii* kökenlerinin antibiyotik duyarlılığı, *ANKEM Derg* 2002;16(1):85-8.
4. Ayyıldız A, Kocazeybek B, Arıtürk S: Değişik klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2002;16(1):1-3.
5. Bahar H, Esen N: *Acinetobacter* ve diğer gram negatif nonfermentatif basiller, "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M: İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 2.baskı" kitabında s.1618-9, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2002).
6. Çolpan A, Güngör Ş, Baykam N, Dokuzoğuz B: Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik direnç durumlarının karşılaştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2002;16(1):55-8.
7. Demirtürk N, Demirdal T: Antibiyotiklerde direnç sorunu, *Kocatepe Tıp Derg* 2004;5(2):17-21.
8. Gazi H, Sürücüoğlu S, Kurutepe S, İnmez E, Dinç G, Özbakkaloğlu B: Yoğun bakım ünitesi ve diğer ünitelerde yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında in-vitro antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2005;19(3):115-8.
9. Güdücüoğlu H, Berktaş M, Bozkurt H, Kurtoğlu MG, Gülmez S: *Acinetobacter baumannii* suşlarında 1997-2000 yıllarında gözlenen antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2002;16(1):36-9.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Approved Standard M7-A6. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 6th ed., NCCLS, Wayne, PA (2003).
11. Özkalay N, Ağuş N, Cengiz A, Taneri N: *Acinetobacter* kökenlerinin antibiyotik duyarlılığındaki on yıllık değişim, *ANKEM Derg* 2006;20(Ek 1):8.
12. Perilli M, Felici A, Oratore A et al: Characterization of the chromosomal cephalosporinases produced by *Acinetobacter lwoffii* and *Acinetobacter baumannii* clinical isolates, *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(3):715-9.
13. Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Weyant RS, Hollis DG: *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and other nonfermentative Gram-negative rods, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 8. baskı" kitabında s. 750-1, ASM Press, Washington, DC (2003).
14. Sesli Çetin E, Kaya S, Cicioğlu Arıdoğan B, Demirci M, Arkan S, Pakbaş İ: Ocak 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç durumları, *ANKEM Derg* 2005;19(Ek 1):52.
15. Tatman-Otkun M, Gürcan Ş, Özer B, Türe M: Nozokomial *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde 1994'den 2000'e yıllık antibiyotik direnç değişimi, *ANKEM Derg*

- 2003;17(1):1-6.
16. Wendt C, Dietze B, Dietz E, Rüdén H: Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces, *J Clin Microbiol* 1997;35(6):1394-7.
17. Yavuz MT, Şahin İ, Behçet M, Öztürk E, Kaya D: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2006;20(2):107-10.