

HASTANE İNFEKSİYONU ETKENİ OLARAK ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *ACINETOBACTER BAUMANNII* İZOLATLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI*

Süreyya GÜL YURTSEVER*, N.Nazif ALTINER**, Sibel EL***, Fatma Leyla ÇETİN****,
Emine PİŞMİŞOĞLU****, Sevim UZUN****

*İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR
**İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Dahiliye Kliniği, İZMİR
***İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İZMİR
****İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Kontrol Komitesi Hemşiresi, İZMİR

ÖZET

Acinetobacter baumannii giderek artan antibiyotik direnç oranlarıyla büyük bir sorun oluşturmaktadır. Bu çalışmada hastanemizde 2007 yılında takip edilen hastalardan hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen 120 *A.baumannii* suşunun antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Suşların 54'ü yara yerinden, 21'i idrardan, 26'sı hemokültürden, 19'u trakeal aspirattan izole edilmiştir. Suşların sıklıkla yoğun bakımlardan gönderilmiş olan örneklerden izole edildiği görülmüştür. Suşlara en etkili antibiyotik % 87 etkinlik oranı ile sefoperazon/sulbaktam olmuş bunu % 76 ile netilmisin, % 65 ile imipenem izlemiştir. Sonuç olarak hastane kaynaklı *A.baumannii* tedavisi güç infeksiyonlara neden olan bir patojendir ve tedavi antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre planlanmalıdır. Ampirik tedavi yaklaşımı duyarlılık oranları göz önünde bulundurularak yapılan protokollere uygun şekilde yapılırsa direnç gelişim hızı azalacaktır.

Anahtar sözcükler: *Acinetobacter baumannii*, antibiyotik duyarlılığı, hastane infeksiyonu

SUMMARY

Antibiotic Susceptibility of *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Various Clinical Samples of Hospital Infections

Acinetobacter baumannii is a big trouble with increasing antibiotic resistance rates. The aim of this study was to determine the antibiotic susceptibility of 120 strains isolated from various clinical specimens of hospitalized patients at our hospital during 2007. Fifty-four of the strains were isolated from wound, 21 from urine, 26 from blood, 19 from tracheal aspirate. Most of the strains were isolated from intensive care units. The most effective antibiotic was sefoperazon-sulbactam with a susceptibility rate of 87 %. Netilmicin and imipenem followed sefoperazon/sulbactam with susceptibility rates of 76 % and 65 %, consecutively. In conclusion, *A.baumannii* strains which have important role in the aetiology of hospital infections, displayed high resistance rates to most of the tested antibiotics. If the susceptibility test results are considered in the empirical antibiotic use, the resistance development may decrease.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, antibiotic susceptibility, hospital infection

GİRİŞ

Tüm dünyada olduğu gibi, Türkiye'de de hastane infeksiyonları tedavi maliyetlerini, morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. *Acineto-*

bacter cinsi bakteriler, hastane infeksiyonu etkenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadırlar^(2,6,12). *Acinetobacter baumannii* hastane ortamında uzun süre canlılığını koruması, insandan insana kontaminasyon yoluyla bulaşın kolay

Yazışma adresi: Süreyya Gül Yurtsever. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR
Tel.: (0232) 245 45 45/2839
e-posta: sgul71@yahoo.com

Alındığı tarih: 09.07.2008, revizyon kabulü: 11.09.2008

*Hastane İnfeksiyonları Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.P002 (10-13 Nisan 2008, Antalya)

olması ve hastane ortamında karbapenemler dahil birçok antibiyotiğe karşı hızla geliştirdikleri çoklu ilaç direnci nedeni ile güncel bir sorun olarak önemini sürdürmektedir. Özellikle ampirik tedavide klinisyene yol gösterici olması amacıyla direnç paternlerinin ortaya konması oldukça önemlidir. Antibiyotik direnç paternleri hastaneden hastaneye, hatta aynı hastanenin farklı servislerinde sürekli değişiklikler gösterebilmektedir⁽²²⁾. Bu nedenle bu çalışmada hastanemizdeki takip edilen hastalardan hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen *A.baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2007 yılında Enfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından laboratuvara ve hastaya dayalı aktif sürveyans yöntemi ile prospektif olarak hastane infeksiyonları nedeniyle takip edilen hastalardan izole edilen *A.baumannii* suşları çalışmaya alınmıştır. Hastane infeksiyonları tanısı "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" kriterleri kullanılarak konmuştur. İzole edilen *A.baumannii* suşlarının tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler kullanılmış ve tür tayini BBL Crystal, Enterik Nonfermenter İdentifikasyon Sistemi (Becton Dickinson, USA) ile yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre Mueller Hinton agarda disk (Oxoid, USA) difüzyon metodu ile belirlenmiştir⁽¹⁰⁾.

BULGULAR

İzole edilen 120 *A.baumannii* suşu çalışmaya alınmıştır. Suşların izole edildiği klinik örnekler tablo 1'de, izole edilen suşların kliniklere dağılımları tablo 2'de, izole edilen suşların antibiyotik duyarlılıkları tablo 3'de gösterilmiştir. En yüksek antibiyotik duyarlılık oranı % 87 ile sefoperazon-sulbaktamda saptanmıştır.

Tablo 1: Suşların izole edildiği klinik örnekler.

Örnek	Sayı (n=120)	(%)
Yara yeri	54	45.0
İdrar	21	17.5
Hemokültür	26	21.7
Trakeal aspirat	19	15.8

Tablo 2: İzole edilen suşların kliniklere dağılımları.

Klinikler	Sayı (n=120)	(%)
Yoğun Bakım Klinikleri	60	50
Dahiliye Klinikleri	36	30
Cerrahi Klinikler	24	20

Tablo 3: Hastane infeksiyonu etkeni 120 *A.baumannii* suşunda antibiyotiklere duyarlılık [sayı (%)].

Amikasin	76 (63)	Ampisilin/ sulbaktam	79 (66)
Gentamisin	29 (24)	Sefepim	72 (60)
Netilmisin	91 (76)	Sefoperazon/ sulbaktam	104 (87)
Tobramisin	70 (58)	Seftazidim	10 (8)
Aztreonam	7 (6)	Siprofloksasin	22 (18)
İmipenem	78 (65)	Trimetoprim/ sulfametoksazol	17 (14)
Piperasilin/ tazobaktam	60 (50)		

TARTIŞMA

Acinetobacter türleri özellikle vücudun nemli bölgeleri başta olmak üzere normal deri florasında yer alabilmektedirler. Normal bireylerin yaklaşık % 25'inin derilerinde *Acinetobacter* türlerini taşıdıkları gösterilmiştir⁽²⁰⁾. Hastanede izlenen hastalarda taşıyıcılık oranı daha yüksektir. Bunun nedeni çapraz kontaminasyon ve hastane ortamının kaynak oluşturmasıdır⁽⁸⁾.

A.baumannii suşları dış ortamda kolaylıkla yaşayabilmeleri ve antibiyotiklere karşı çoğul direnç kazanmaları nedeni ile önemli hastane infeksiyonu etkenleri olarak bilinmektedir⁽²⁰⁾. Antimikrobiyal dirençteki bu hızlı artış *A.baumannii* infeksiyonu şüphesi ile yatan hastalarda klinisyenlerin ampirik tedavi seçeneklerini giderek azaltmaktadır^(4,16).

Acinetobacter türleri çeşitli sınıf antibiyotik

tiyklere çok hızlı bir şekilde direnç geliştirmektedir⁽⁷⁾. 1970'li yıllarda nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonları gentamisin, minosiklin, nalidiksik asit, ampisilin ve karbenisilin ile tek başına veya kombine kullanılarak tedavi edilebilmekteyken, yıllar içinde gittikçe artan direnç görülmeye başlamıştır. Bugün *Acinetobacter* izolatları sıklıkla kullanılan aminopenisilinler, üreidopenisilinler, dar ve geniş spektrumlu sefalosporinler, sefamisinler, aminoglikozitler gibi antibiyotiklerin büyük kısmına yüksek oranda direnç göstermektedir. Seftazidim, sefotaksim gibi geniş spektrumlu sefalosporinler, imipenem, tobramisin, amikasin ve florokinolonlara karşı duyarlılık halen değişik oranlarda devam etmekle birlikte son on yılda bu antibiyotiklerin *Acinetobacter* için MİK değerlerinde artış görülmektedir⁽¹⁵⁾. Bir çok çalışmada karbapenemler de dahil bir çok antibiyotiğe direnç gösteren *Acinetobacter* suşları ile oluşan salgınlar bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Antibiyotik direncinin *Acinetobacter* suşlarında ciddi bir sorun oluşturduğu pek çok çalışmada bildirilmiştir⁽⁹⁾.

Acinetobacter suşlarında beta-laktam antibiyotiklere direnç en sık kromozom ve plazmidler tarafından kodlanan beta-laktamazların varlığına bağlıdır. Bunun yanı sıra dış membran geçirgenliğinin azalması ve penisilin bağlayan protein (PBP)'lerin afinitesinde azalma da beta-laktam antibiyotik direncine yol açmaktadır⁽¹⁾. Son yıllarda karbapenem dirençli *Acinetobacter* izolatları tüm ülkelerden bildirilmiştir⁽¹⁹⁾.

Acinetobacter türlerinde beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarının denendiği 1999 yılında yapılan bir çalışmada ampisilin/sulbaktam en etkili preparat olarak değerlendirilmiş⁽²²⁾, aynı yıl ülkemizde de benzer sonuçlar elde edilmiştir⁽²¹⁾. *Acinetobacter* türlerinde ampisilin/sulbaktamın duyarlılık oranının ampisilinden daha fazla olması ve bu kombinasyonun diğer beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarından daha etkili olmasının nedeni sulbaktamın in-vitro, intrinsek antimikrobiyal etkisine bağlı olduğu düşünölmektedir. Bu etki sadece in-vitro koşullarda değil, klinik uygulamada da geçerlidir. Sulbaktamın PBP 2 ve 1'e klinik olarak ulaşılabilir seviyede bağlandığı bildirilmiştir⁽²³⁾. Ülkemizde 2002 yı-

linda yapılan çalışmalarda sefoperazon-sulbaktam duyarlılığının *Acinetobacter* suşlarında % 74-91 oranlarında olduğu belirtilmektedir⁽¹²⁾. Avcı ve ark.⁽⁵⁾ *Acinetobacter* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotiğin sefoperazon/sulbaktam olduğunu bildirmişlerdir. Hastanemizde *Acinetobacter* infeksiyonlarında en etkili antibiyotik % 87 ile sefoperazon/sulbaktam olmuş, bunu % 76 ile netilmisin, % 66 ile ampisilin/sulbaktam, % 65 ile imipenem izlemiştir. Sulbaktamlı kombinasyonlarda duyarlılığın devam ettiği görölmektedir. Hastanemizde kombinasyon tedavisinde en etkili aminoglikozitin netilmisin olduğu gözlenmiştir. Ülkemizin diğer merkezlerinden bildirilen sonuçlarla uyumlu olarak hastanemizde, özellikle kombine antibiyotik tedavisinde amikasinin sık kullanımına bağlı olarak bu ilaca oldukça yüksek oranda direnç gözlenmektedir.

Yaylı ve Aksoy⁽²⁴⁾ 122 *Acinetobacter* suşunun en sıklıkla yara materyali (% 25.4), kan (% 20.4), idrar (% 13.9) ve trakeal aspirattan (% 10.6) izole edildiğini bildirmişlerdir. Yazarlar *Acinetobacter* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotiğin % 91.8 duyarlılık ile imipenem olduğunu, suşların siprofloksasine % 52.4, amikasine % 45.9, seftazidime % 16.3 oranında duyarlı bulunduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda da izole edilen *Acinetobacter* suşlarının çoğunluğu yoğun bakımlardan izole edilmiştir.

Özyurt ve ark.⁽¹⁸⁾ yatan hastalardan izole ettikleri 92 *A.baumannii* suşunun % 74'ünün kan ve yara kültürlerinden izole edildiğini, bu suşlara en etkili antibiyotiğin % 100 etkinlik ile imipenem olduğunu, imipenemi siprofloksasin (% 47) ve amikasinin (% 45) takip ettiğini bildirmişlerdir

Evrensel ve ark.⁽¹³⁾ *Acinetobacter* türlerinde amikasin direncini % 47.7, tobramisin direncini % 52.3 ve netilmisin direncini % 19.8 olarak saptamışlardır. Güriz ve ark.⁽¹⁴⁾ bu antibiyotiklere karşı sırasıyla % 83.1, % 12.4 ve % 0 oranında direnç bildirmişlerdir.

Çolpan ve ark.⁽¹¹⁾ *Acinetobacter* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotiğin tobramisin olduğunu, tobramisine % 31, imipeneme % 39, gentamisine % 92, amikasine % 94 oranında direnç tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Akan⁽³⁾ 277 *A.baumannii* suşunun en duyarlı

olduğu antibiyotiğin % 31.2 direnç oranı ile netilmisin olduğunu, bunu % 44.6 direnç oranı ile sefoperazon/sulbaktamın takip ettiğini bildirmiştir.

Sonuç olarak direnç oranlarındaki bu farklılık farklı hastanelerdeki farklı çevresel koşullar ve farklı tedavi yaklaşımlarının doğurduğu sonuç olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle her hastanenin belirli zaman aralıkları ile kendi direnç profillerini belirlemesi önemlidir. Önceki yıllarda yapılmış çalışmaların verileri ile karşılaştırıldığında hastanemiz *A.baumannii* izolatlarının netilmisin, amikasin ve tobramisin gibi aminoglikozit antibiyotiklere duyarlılığının halen yüksek olduğu, ancak siprofloksasin duyarlılığının % 18 gibi düşük değerlere indiği, ayrıca imipenem duyarlılığının da düşmekte olduğu görülmüştür. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal infeksiyonların etiolojisinde önemli rol oynayan *A.baumannii* suşlarının birçok antibiyotiğe yüksek direnç oranları gösterdiği, karbapenem grubu antibiyotiklere de duyarlılığın azalmakta olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar *A.baumannii*'nin özellikle yoğun bakım hastalarında tedavisi güç infeksiyonlara neden olabilecek bir ajan olarak hastanemizde de önemini korumakta olduğunu ve ileriki yıllarda bu mikroorganizma ile mücadelede yeni arayışlar içerisine girilme ihtiyacının artacağını vurgulamaktadır. 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.

KAYNAKLAR

1. Afzal-Shah M, Livermore D: Worldwide emergence of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp., J Antimicrob Chemother 1998;41(5):576-7.
2. Akalın H: Çoğul dirençli gram negatif bakteriler, "Doğanay M, Ünal S (eds): Hastane İnfeksiyonları" kitabında s.269-87, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2000).
3. Akan ÖA: *Acinetobacter baumannii* izolatlarında antibiyotik direnci: 2002 yılı İbni Sina Hastanesi verileri, Mikrobiyol Bült 2003;37(4):241-6.
4. Ardıç 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. Avcı M, Özgenç O, Coşkun A, Mermut G, Arı A: Yoğun bakım ünitesi'nde hastane infeksiyonu etkenleri ve en sık soyutlanan mikroorganizmalarda yıllara göre değişen antibiyotik direnç profili, ANKEM Derg 2007;21(3):179-83.
6. Ayyıldız A, Kocazeybek B, Arıtürk S: Değişik klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2002;16(1):1-3.
7. Bauernfeind A, Kljucar S, Jungwirth R: Overview of antibiotic resistance problems in *Acinetobacter* spp., J Med Microbiol 1997;46:726-8.
8. Bergogne-Bérézin E, Towner KJ: *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical and epidemiological features, Clin Microbiol Rev 1996;9(2):148-65.
9. Bou G, Cervero G, Dominguez MA, Quereda C, Martinez-Beltran J: Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: High-level carbapenem resistance in *A.baumannii* is not due solely to the presence of beta-lactamases, J Clin Microbiol 2000;38(9):3299-305.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute: Antimikrobik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları; Onbeşinci bilgi eki (Çeviri editörü Deniz Gür), Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, Ankara (Ocak 2005).
11. Çolpan A, Güngör Ş, Baykam N, Dokuzoğuz B: Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik direnç durumlarının araştırılması, İnfeksiyon Derg 2002;16(1):55-8.
12. Dizbay M, Cabadak H, Arman D: Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatları üzerine sefoperazon-sulbaktam etkinliğinin E-test yöntemiyle araştırılması, ANKEM Derg 2002;16(1):4-6.
13. Evrensel N, Duvan S, Sümerkan B, Fazlı ŞA: Klinik örneklerden izole edilen Gram-negatif nonfermantatif bakterilerin tiplendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi, Flora 1997;2(1):35-40.
14. Güriz H, Aysev D, Yavuzdemir Ş: Hastane infeksiyonlarından etken olarak elde edilen *Acinetobacter* suşlarının antimikrobiyallere duyarlılıkları, Mikrobiyol Bült 1999;33(4):289-96.
15. Joly-Guillo ML, Vallée E, Bergogne-Bérézin E,

- Philippon A: Distribution of beta-lactamases and phenotype analysis in clinical strains of *Acinetobacter calcoaceticus*, *J Antimicrob Chemother* 1988;22(5):597-604.
16. 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 Agents Chemother* 2003;47(5):1681-8.
 17. Manikal VM, Landman D, Saurine G, Oydna E, Lal H, Quale J: Endemic carbapenem-resistance in *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: Citywide prevalence, inter institutional spread, and relation to antibiotic usage, *Clin Infect Dis* 2000;31(1):101-6.
 18. Özyurt M, Albay A, Kısa Ö, Başustaoğlu A, Gün H: Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 1998;12(3):365-9.
 19. Riccio ML, Franceschini N, Boschi L et al: Characterization of the metallo-beta-lactamase determinant of *Acinetobacter baumannii* AC-54/97 reveals the existence of bla (IMP) allelic variants carried by gene cassettes of different phylogeny, *Antimicrob Agent of Chemother* 2000;44(5):1229-35.
 20. Schreckenberger PC, Graevenitz A: *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Moraxella*, *Methylobacterium* and other nonfermentative Gram-negative rods, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 7th ed." kitabında s.539-60, ASM Press, Washington DC (1999).
 21. Tatman-Otkun M, Dündar V: Hastane infeksiyonu etkeni *Acinetobacter* türlerinin beta-laktam direnci ve beta-laktamaz aktivitesi, *İnfeksiyon Derg* 1999;13(4):505-14.
 22. Visalli MA, Jacobs MR, Moore TD, Renzi FA, Appelbaum PC: Activities of beta-lactams against *Acinetobacter* genospecies as determined by agar dilution and E-test MIC methods, *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(4):767-70.
 23. Williams JD: Beta-lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefoperazone, *Clin Infect Dis* 1997;24(3): 494-7.
 24. Yaylı G, Aksoy S: Hastane infeksiyonlarından izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003;33(1):61-3.