

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *ACINETOBACTER BAUMANNII* SUŞLARININ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANLARININ ARAŞTIRILMASI

Murat ARAL, Serpil DOĞAN, Nuriye İsmihan Ece PAKÖZ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

ÖZET

Bu çalışmada 2007 Şubat-2010 Mayıs tarihleri arasında laboratuvarımızda izole edilen 130 Acinetobacter baumannii suşunun örneklere, gönderildikleri kliniklere göre dağılımı ve antibiyotik duyarlılıklarının in-vitro belirlenmesi amaçlanmıştır.

Suşlardan % 30'u balgam, % 29'u yara süriintüsü, % 25'i kandan, kalan % 16'sı çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş, VİTEK 2 (bioMerieux, Fransa) yöntemiyle tanımlanmış ve CLSI standartlarına uygun olarak antibiyotik duyarlılıkları saptanmıştır.

İzole edilen suşların % 100'ü seftriaksona, % 92'si seftazidime, % 91'i levofloksasine, % 85'i gentamisine, % 85'i trimetoprim-sulfametoksazole, % 81'i amikasin ve % 72'si imipeneme dirençli bulunmuştur.

Sonuç olarak, A.baumannii suşlarına en etkili antibiyotik % 28 etkinlikle imipenem olarak bulunsa da % 72 direnç oranı oldukça yüksektir.

Anahtar sözcükler: *Acinetobacter baumannii, antibiyotik direnci, imipenem, yoğun bakım ünitesi*

SUMMARY

Investigations of Antibiotic Resistance of *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Various Clinical Samples

The distribution of 130 Acinetobacter baumannii strains isolated between February 2007 and May 2010 in our laboratory to clinical samples, to clinics that the samples were sent from, and the antibiotic susceptibility of the strains were reported.

30 % of the strains were isolated from sputum, 29 % from wounds, 25 % from blood and the remaining 16 % from various clinical samples. Identifications and antibiotic susceptibility were performed by VITEK 2 (bioMerieux, France) system.

100 % strains were found resistant to ceftriaxone, 92 % to ceftazidime, 91 % to levofloxacin, 85 % to gentamicin, 85 % to trimethoprim-sulfomethoxazole, 81 % to amikacin and 72 % to imipenem.

As a result, although the resistance rate (72 %) is high, imipenem was found to be the most effective antibiotic (28 %) for A.baumannii strains.

Keywords: *Acinetobacter baumannii, antibiotic resistance, imipenem, intensive care unit*

GİRİŞ

Acinetobacter baumannii son yıllarda önemi giderek artan, hastane ortamında yaygın olarak bulunan, hareketsiz, Gram olumsuz, nonfer-

mentatif bir kokobasildir. Doğada yaygın olarak bulunurlar. İnsanda deri florasında yer aldıklarından klinik örneklerden izole edilebilirler. Zaman zaman fırsatçı patojen bakteri olarak infeksiyon yaparlar⁽¹⁷⁾. *A.baumannii* hastanede

İletişim adresi: Nuriye İsmihan Ece Paköz. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ
Tel.: (0539) 765 47 33
e-posta:ismihan_eca@hotmail.com
Alındığı tarih: 12.07.2010, revizyon kabulü: 12.10.2010

ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal hastalıklara sebep olmaktadır. Pnömoni, idrar yolu infeksiyonları, yara infeksiyonları, bakteriyemi, menenjit ve endokarditte etken olarak izole edilmektedirler⁽⁴⁾. Salgınlara neden olmaları ve tedavi sırasında birçok antibiyotiğe kısa sürede direnç geliştirmeleri, bu etkenlerle oluşan infeksiyonların sağaltımında farklı antibiyotik kombinasyonlarının kullanımını gündeme getirmiştir⁽⁹⁾. Fakat bu bakteriler hastane ortamında karbapenemler dahil birçok antibiyotiğe hızla çoklu ilaç direnci geliştirebilmektedir^(21,22).

Antibiyotik direnci nedeniyle *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak olan uygun antibiyotik tedavisini belirleyecek verilere gereksinim vardır⁽¹⁴⁾. Antibiyotik direnç oranlarının hastaneden hastaneye farklılık gösterdiği düşünüldüğünde tedavide uygun antibiyotik protokolünü belirlemek amacıyla her hastanede sorun olan bakterilerin direnç durumunun bilinmesi önemlidir^(13,21).

Penisilin, ampisilin ve sefalotine neredeyse bütün suşlar dirençlidir ve en fazla direnç kloramfenikole karşıdır. Son yıllarda *Acinetobacter*'lerin aminoglikozidlere direnç oranlarında artış saptanmakta, bu direnç artışı 2. ve 3. kuşak sefalosporinler ve trimetoprim-sulfametoksazole karşı da gözlenmektedir⁽¹⁾.

Çalışmamızda, hastanemizin çeşitli bölümlerindeki hastalardan izole edilen *A.baumannii* suşlarının antibiyotiklere direnç durumları araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Farklı kliniklerden laboratuvarımıza 2007 Şubat-2010 Mayıs tarihleri arasında gönderilen çeşitli klinik örneklerden üretilen *A.baumannii* suşlarının amikasin, seftriakson, gentamisin, imipenem, seftazidim, levofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazole duyarlılıkları incelenmiştir. Gönderilen klinik örnekler % 5 koyun kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara ekilerek 37°C'de 18-24 saat inkübe edildikten sonra izole edilen mikroorganizmalar VİTEK 2 (bio-Merieux, Fransa) yöntemiyle tanımlanmış ve antibiyogramları yapılmış, sonuçlar CLSI stan-

dartlarına göre yorumlanmıştır. Kontrol suşu olarak *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

BULGULAR

A.baumannii suşlarının izole edildiği örneklerin gönderildiği kliniklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu izolatların en fazla sayıda yoğun bakımdan gönderilen örneklerden izole edildiği ve çocuk hastalıkları kliniğinin de ikinci sırayı aldığı gözlenmiştir.

Tablo 1. 130 *A.baumannii* suşunun izole edildiği örneklerin gönderildiği kliniklere dağılımı [n (%)].

Yoğun Bakımlar*	75	(58)
Çocuk Hastalıkları	19	(15)
Cerrahi Klinikleri**	9	(7)
Ortopedi	9	(7)
Kardiyoloji	4	(3)
Göğüs Hastalıkları	3	(2)
Acil	2	(1.5)
İnfeksiyon Hastalıkları	2	(1.5)
Üroloji	2	(1.5)
Dahiliye	2	(1.5)
Nöroloji	1	(1)
Kadın Doğum	1	(1)
Laboratuvar	1	(1)

* Reanimasyon Yoğun Bakım, Çocuk Yoğun Bakım

**Genel Cerrahi Kliniği, Çocuk Cerrahisi Kliniği.

A.baumannii suşlarının izole edildiği klinik örneklerin dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu suşların izole edildiği klinik örnekler arasında ilk sıraları balgam, yara sürüntüsü ve kan örneği almıştır.

Tablo 2. 130 *A.baumannii* suşunun klinik örneklere dağılımı [n(%)].

Balgam	39	(30)
Yara sürüntüsü	38	(29)
Kan	32	(25)
BOS	9	(7)
İdrar	7	(5)
Kateter	3	(2)
Endotrakeal tüp	1	(1)
Boğaz sürüntüsü	1	(1)

Suşlara en etkili antibiyotik olarak belirlenen imipeneme bile % 72 oranında direnç saptanmıştır. Seftriaksona suşların tümü, denenen diğer antibiyotiklere % 81-92'si dirençli bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. *A.baumannii* suşlarında antibiyotiklere duyarlılık [n(%)]*.

Antibiyotik	Duyarlı	Dirençli
İmipenem	36 (28)	94 (72)
Amikasin	25 (19)	105 (81)
Trimetoprim-sulfametoksazol	20 (15)	110 (85)
Gentamisin	19 (15)	111 (85)
Levofloksasin	12 (9)	118 (91)
Seftazidim	11 (8)	119 (92)
Seftriakson	0	130 (100)

*Orta duyarlı suşlar dirençli kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

A.baumannii birçok antimikrobiyal ilaca ve kuruluğa dirençli olup hastadan hastaya çok kolay yayılarak ve çevrede günlerce canlı kalarak salgınlara neden olabilmektedir⁽³⁾. En sık infekte olan bölgeler solunum yolu, üriner sistem ve yaralar olup sonuçta klinik tablo septisemiye dönüşmektedir. Son 20-30 yılda, özellikle hastane ortamında bulunması nedeniyle *A.baumannii* önemli bir fırsatçı patojen haline gelmiştir⁽¹⁷⁾. Değişik çalışmalarda hastane infeksiyonu gelişen hastalarda ek yatış süresinin bir ay kadar uzayabileceği bildirilmiştir. Nozokomiyal infeksiyonların neden olduğu ek mortalite oranlarının ise % 4-33 arasında değiştiği saptanmıştır⁽¹⁹⁾. *Acinetobacter* türleri hastane infeksiyonlarının % 3-20'sinden sorumludur⁽¹³⁾.

A.baumannii infeksiyonları için potansiyel risk faktörleri yaşlılık, immun baskılanma, cerrahi, invazif girişimler, antimikrobiyal ajanların kullanımı, hastanede ve yoğun bakım ünitelerinde kalma süresinin uzunluğudur⁽³⁾.

Balcı ve ark.⁽²⁾ *Acinetobacter* suşlarının en sık izole edildiği servisin % 63 ile yoğun bakım ünitesi olduğunu bildirmişlerdir. Özdemir ve ark.⁽¹⁵⁾ 217 *Acinetobacter* suşunu en fazla Reanimasyon Yoğun Bakım, ikinci olarak da Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinden izole etmişlerdir. Erben ve ark.⁽⁸⁾, en sık suş izole edilen servisin % 38 ile Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi olduğunu bildirmişler, çalışmamızda da *A.baumannii* suşlarının % 58'i yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilmiştir.

Villers ve ark.⁽²⁰⁾ *Acinetobacter* suşlarının sıklıkla solunum sistemi, üriner sistem, yara yeri, santral sinir sistemi ve kan dolaşım yolu infeksiyonuna neden olduklarını ortaya koy-

muştur. Balcı ve ark.⁽²⁾ *Acinetobacter* suşlarını en sık solunum sistemi ve yara materyalinden izole etmişlerdir. Çetin ve ark.⁽⁵⁾ 129 *A.baumannii* suşunu sıklıkla yoğun bakımlardan gönderilmiş olan kan kültürlerinden ve trakeal aspirat örneklerinden izole etmişlerdir. Çalışmamızda *A.baumannii* 39 (% 30) balgam, 38 (% 29) yara, 32 (% 25) kan ve 21 çeşitli diğer klinik örneklerden izole edilmiştir.

Acinetobacter suşları birçok antibiyotik grubuna çok hızlı bir şekilde direnç geliştirmektedirler. Ülkemizde de hem yoğun bakım hastalarından izole edilen suşlarla yapılan çok merkezli çalışmalardan hem de bölgesel çalışmalardan giderek artan antibiyotik direnç oranları bildirilmiştir^(12,21). Mortalitesi yüksek infeksiyonlara neden olan *A.baumannii*'nin kullanılan birçok antibiyotiğe dirençli olması oldukça ciddi bir sorundur⁽¹⁶⁾. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *A.baumannii* için direnç oranları imipenem için % 0-63, siprofloksasin için % 32-87, amikasin için % 41-70, gentamisin için % 62-87, trimetoprim-sulfametoksazol için % 63-75, seftriakson için % 77-85 olarak bildirilmiştir^(1,6,10,11,14,18). Zer ve ark.⁽²³⁾ seftazidime % 90.3 ve sefepime % 53.2 oranında direnç bulmuşlardır. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada⁽¹³⁾ yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan hastalardan izole edilen *A.baumannii* suşlarında imipenem direnci % 25 oranında bulunmuş olup, direnç oranının yıllar içerisinde arttığı gözlenmiştir.

Balcı ve ark.⁽²⁾ çalışmalarında sırasıyla seftazidim, seftriakson için direnç oranlarını % 99 ve % 97 bulmuşlardır. Üçüncü kuşak sefalosporinlere bu kadar yüksek direnç olması, toplumda ve hastanede çok yaygın kullanımlarına bağlı olabilir. Gazi ve ark.⁽¹⁰⁾'nın izole ettiği 402 *A.baumannii* suşunun % 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, % 84.6'sı seftriaksona ve % 84.6'sı aztreonama dirençli bulunmuştur. Gülhan ve ark.⁽¹²⁾'nin yaptıkları çalışmada, 2004 ve 2006 yılları arasındaki antibiyotik direnç değişimleri göz önüne alındığında meropenem ve siprofloksasin için istatistiksel olarak anlamlı direnç artışı

tespit edilmiştir. 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⁽¹¹⁾. Karşılığil ve Balcı⁽¹³⁾ 40 *Acinetobacter* suşuna en etkili antibiyotiğin % 85 oranı ile tobramisin olduğunu, imipeneme duyarlılık oranının % 75 bulunduğunu bildirmişlerdir. Çolpan ve ark.⁽⁶⁾ da *Acinetobacter* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotiğin tobramisin olduğunu, tobramisine % 31, imipeneme % 9, gentamisine % 92, amikasinine % 94.5 oranında direnç tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda *A.baumannii* suşlarına en etkili antibiyotik % 28 oranıyla imipenem olarak bulunmakla birlikte dirençli suşların oranı (% 72) da çok yüksek bulunmuştur. *A.baumannii* suşlarının birçok antibiyotiğe yüksek oranda dirençli bulunması, *A.baumannii* infeksiyonlarının tedavisini ciddi anlamda güçleştirmektedir. Direnç oranlarının bu kadar yüksek bulunmasının sebebi CLSI standartlarına göre kısıtlı bildirim yapılmasına rağmen kliniklerin çoğunlukla bu bildirim dikkate almamaları olabilir. Halen hastanelerde kullanılmakta olan geniş spektrumlu antibiyotiklerin kontrollü ve akılcı şekilde kullanılmasının daha dirençli suşların oluşumuna engel olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Arda B, Yamazhan T, Ulusoy S, Özinel MA: Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen non-fermentatif bakterilerin antibiyotik duyarlılığındaki 4 yıllık değişim (1995-1999)(özet), ANKEM Derg 2000; 14(2):153.
2. Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Türk Arıbaş E, Eraymen İ: Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı, ANKEM Derg 2010;24(1):28-33.
3. Bergogne-Berezin E, Towner KJ: *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features, Clin Microbiol Rev 1996;9(2):148-65.
4. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J et al: Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features, Clin Infect Dis 1996;22(6):1026-32.
5. Çetin ES, Kaya S, Tetik T ve ark: Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının örneklere göre dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2006;20(4):202-5.
6. Çolpan A, Güngör Ş, Baykam N, Dokuzoğuz B: Yoğun bakım ünitelerinde izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik direnç durumlarının araştırılması, İnfeksiyon Derg 2002;8(11):687-93.
7. Dauner DG, May JR, Steele JC: Assessing antibiotic therapy for *Acinetobacter baumannii* infections in an academic medical center, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27(11):1021-4.
8. Erben N, Kiremitçi A, Özgüneş İ: Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* türlerinde genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz ve indüklenebilir beta-laktamaz sıklığının ve antimikrobiyal duyarlılığının değerlendirilmesi, Osmangazi Tıp Derg 2006;28(3):135-46.
9. 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.
10. Gazi H, Tünger Ö, Vural Ş, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S: Çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarına in vitro etkileri, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2007;37(1):11-4.
11. Gençer S, Benzonana N, Özer S ve ark: Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları, Yoğun Bakım Derg 2001;1(2):131-7.
12. Gülhan B, Özekinci T, Atmaca S ve ark: 2004-2006 yıllarında izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2007;21(1):32-6.
13. Karşılığil T, Balcı İ: Nozokomiyal *Acinetobacter* izolatlarında antibiyotik direnci, İnfeksiyon Derg 2000;14(4):511-4.
14. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y: High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, J Antimicrob Chemother 2007;59(4):772-4.
15. Özdemir M, Erayman İ, Gündem NS, Baykan M, Baysal B: Hastane infeksiyonu etkeni *Acinetobacter baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması, ANKEM Derg 2009;23(3):127-32.
16. Pachon Ibanez ME, Jimenez Mejias ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachon J: Activity of tigecycline

- (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(11):4479-81.
17. Schreckenberger PC, Gravenitz A: *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Moraxella*, *Methylobacterium*, and other nonfermentative gram-negative rods, "Murray PR, Bran EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Tenover RH (eds): *Manuel of Clinical Microbiology*, 7.baskı' kitabında s.539-43, ASM Press, Washington DC (1999).
 18. Ünlü M, Vardar-Ünlü G, Yağmuroğlu A: Klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* suşlarına tigesiklin etkinliği, *ANKEM Derg* 2009;23(1):13-6.
 19. Vançelik S, Özden K, Özkurt Z, Altıparlak Ü, Aktaş E, Savcı AB: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde hastane infeksiyonları: 2005 yılı sonuçları, *TSK Koruyucu Hekimlik Bült* 2006;5(3):159-65.
 20. Villers D, Espaze E, Coste-Byrel M et al: Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology, *Ann Intern Med* 1998;129(3):182-9.
 21. Yoon J, Urban C, Terzian C, Mariano N, Rahal JJ: In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(3):753-7.
 22. Yurtsever SG, Altın N, El S ve ark: Hastane infeksiyonu etkeni olarak çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2008;22(3):148-52.
 23. Zer Y, Akın ÖFE, Namıduru M: *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2007;21(4):193-6.