

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *ACINETOBACTER BAUMANNII* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Hatice TÜRK DAĞI¹, Uğur ARSLAN², İnci TUNCER²

¹Batman Bölge Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, BATMAN

²Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Acinetobacter baumannii suşlarında sık kullanılan antibiyotiklere karşı oluşan yüksek direnç oranları tedavi seçeneklerini sınırlamaktadır. Bu çalışmanın amacı, hastanemizde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *A.baumannii* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direncinin belirlenmesidir.

Çalışmada 2008-2009 yıllarında kan kültürlerinden izole edilen 224 *A.baumannii* suşunun antibiyotiklere direnci retrospektif olarak incelenmiştir. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve Phoenix 100 BD otomatize sistemi (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks) kullanılarak yapılmıştır. Bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri dikkate alınarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile saptanmıştır.

Suşlarda kolistine direnç saptanmamış, amikasinine % 59, tetrasikline % 67, imipenem, sefoperazon-sulbaktam ve sip-rofloksasine % 75, gentamisine % 79, seftazidime % 80, piperasilin-tazobaktam % 81, sefepime % 86 ve sefotaksime % 96 oranında direnç saptanmıştır. Kolistin ve amikasinin diğer antibiyotiklere göre daha etkili olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, özellikle ampirik tedavi gerektiren durumlarda bu tür dirençli bakterilerin duyarlılık oranlarının bilinmesi gereklidir.

Anahtar sözcükler: *Acinetobacter baumannii*, antibiyotik direnci, kan kültürü

SUMMARY

Antibiotic Resistance of *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Blood Cultures

Due to high resistance in *Acinetobacter baumannii* strains against commonly administered antibiotics, the treatment of their infections is becoming difficult. This study aims to determine the antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from bloodstream infections in our hospital.

Antibiotic resistance of 224 *A.baumannii* strains isolated from blood cultures in 2008-2009 were assessed retrospectively. The isolates were identified by conventional methods and Phoenix 100 BD automated system (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks). Antibiotic susceptibility tests were performed by the Kirby-Bauer disk-diffusion method according to the standards of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Colistin resistance was not determined. The antibiotic resistance rates of the strains were found to be 59 % for amikacin, 67 % for tetracycline, 75 % for imipenem, cefoperazone-sulbactam and ciprofloxacin, 79 % for gentamicin, 80 % for ceftazidime, 81 % for piperacillin-tazobactam, 86 % for cefepime and 96 % for cefotaxime. The results indicate that colistin and amikacin are more active agents than other antibiotics. In conclusion, susceptibility rates of such resistant bacteria should be known especially in situations where empirical treatment is required.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, antibiotic resistance, blood culture

GİRİŞ

Acinetobacter cinsi bakteriler doğada yaygın bulunurlar, cansız yüzeylerde günlerce canlı

kalabilirler. Toprak, gıda, su, eşya, hava gibi çevreden izole edilen *Acinetobacter* kökenlerinin sağlıklı insanların ağız florasında, üst solunum yollarında, genitoüriner sistem ve alt gastroin-

İletişim adresi: Hatice Türk Dağı, Batman Bölge Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, BATMAN

Tel: (0488) 221 07 05/1306 GSM: (0505) 253 36 38

e-mail: haticeturkdagi@yahoo.com

Alındığı tarih: 13.12.2010, yayına kabul: 12.01.2011

testinal sistemlerinde bulunduğu gösterilmiştir⁽²⁾.

Acinetobacter'ler genel olarak virulansı düşük patojenlerdir. Konak savunma mekanizması normal olan bireylerde infeksiyon oluşturmaları oldukça güçtür. Genellikle hastane kaynaklı fırsatçı infeksiyonlara neden olurlar. Malignite, yanık, konağın savunma sistemini baskılayan durumlar ve konağın yaşlı infeksiyon gelişimini kolaylaştıran faktörlerdir⁽²¹⁾.

Acinetobacter cinsi bakteriler fırsatçı patojenler olup, sıklıkla genitouriner sistem, solunum sistemi, yumuşak doku infeksiyonları ve intrakraniyel infeksiyonlara neden olurlar. Bakteremi, *Acinetobacter* infeksiyonu sırasında sık görülen, mortalitesi yüksek bir tablodur. Bu mikroorganizmaların neden olduğu bakteremide kaynak genellikle solunum sistemi infeksiyonları ve intravenöz kateterlerdir⁽²¹⁾. Bu nedenle bu olgularda kan kültürü yapılması önemlidir⁽²³⁾.

Bu çalışmanın amacı, hastanede yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direncinin belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2008-2009 yıllarında kan kültürlerinde üreyen 224 *A.baumannii* izolatı çalışmaya alınmıştır. Aynı hastaya ait birbirine yakın periyotta alınan kan kültürlerinden izole edilmiş aynı fenotipe sahip *A.baumannii* izolatları çalışma dışı bırakılmıştır. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemler (Gram boyama, oksidaz testi, fermentasyon özelliği...) ve Phoenix 100 BD otomatize sistemi (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks) kullanılarak yapılmıştır. Bakterilerin antibiyotik duyarlılık testi Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri dikkate alınarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile⁽⁷⁾, kolistin duyarlılığı ise otomatize sistem (Phoenix Becton Dickinson ID) ile belirlenmiştir. Kontrol suşu olarak *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmada incelenen 224 *A.baumannii* suşunun izole edildiği klinik örnekleri gönderen birimler Tablo 1'de gösterilmiştir. Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım, Nöroloji Kliniği, Nöroloji Yoğun Bakım ve Reanimasyon Yoğun Bakımdan gönderilen örneklerden izole edilen suş sayısı diğer birimlerden daha fazladır.

Tablo 1. 224 *Acinetobacter baumannii* suşunun izole edildiği klinikler [n (%)].

Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım	35	(16)
Nöroloji Kliniği	26	(12)
Nöroloji Yoğun Bakım	26	(12)
Reanimasyon Yoğun Bakım	26	(12)
İç Hastalıkları Yoğun Bakım	16	(7)
Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım	15	(7)
İç Hastalıkları Kliniği	12	(5)
Pediyatri Kliniği	12	(5)
Acil Yoğun Bakım	8	(4)
Pediyatri Yoğun Bakım	8	(4)
Göğüs Hastalıkları Kliniği	8	(4)
Nöroşirürji Yoğun Bakım	7	(3)
Genel Cerrahi Yoğun Bakım	6	(3)
Diğer Klinikler	19	(8)

Dirençli suşa rastlanmayan kolistin en etkili antibiyotik olarak belirlenmiş, % 59 direnç saptanmasına rağmen amikasin etkinlikte ikinci sırayı almıştır. Diğer antibiyotiklere suşların % 67-96'sı dirençli bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotiklere direnç.

Antibiyotikler	Çalışılan suş sayısı	Dirençli suş sayısı	Direnç oranı (%)
Kolistin	85	0	(0)
Amikasin	224	133	(59)
Tetrasiklin	224	149	(67)
Sefoperazon-sulbaktam	224	167	(75)
İmipenem	224	167	(75)
Siprofloksasin	224	168	(75)
Gentamisin	224	176	(79)
Seftazidim	224	179	(80)
Piperasilin-tazobaktam	224	182	(81)
Sefepim	224	193	(86)
Sefotaksim	224	214	(96)

TARTIŞMA

Son yıllarda *A.baumannii* izolatlarının has-

tanelerde ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde çoklu ilaca dirençli infeksiyonlara ve inatçı nozokomiyal salgınlara neden olduğu daha sık görülmektedir. Hastane ortamında sık ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, dirençli suşların yayılımını kolaylaştırmakta ve tedaviyi güçleştirmektedir⁽⁸⁾. Antibiyotik duyarlılık profillerinde olabilecek değişkenlikler nedeniyle *Acinetobacter*'lerin etken olduğu infeksiyonların tedavisi etken olarak izole edilen suşların duyarlılık testleriyle yönlendirilmelidir⁽¹⁷⁾.

Son yıllarda kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* infeksiyonlarında kolistin tedavisi yeniden gündeme gelmiş ve tedavide kullanılmıştır⁽¹⁾. Kolistinin bugüne kadar tedavide kullanılmamasının nedeni toksik etkileri ve pulmoner infeksiyonlarda etkinliğinin az olmasıdır⁽⁹⁾. Kallel ve ark.⁽¹⁵⁾, yaptıkları çalışmada kolistinin, nozokomiyal çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde yeterli ve efektif olduğunu göstermişlerdir. Paul ve ark.⁽²⁰⁾, İsrail'de *A.baumannii*'ye bağlı kan akım infeksiyonlarında üretilen suşlarda kolistini test etmişler ve tüm suşların duyarlı olduğunu saptamışlardır. Türkiye'de Dizbay ve ark.⁽⁹⁾'nın yaptığı bir çalışmada da çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* suşlarında kolistin duyarlılığı % 100 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da kan kültürlerinde üreyen *A.baumannii* suşlarına en etkili (% 100) antibiyotiğin kolistin olduğu belirlenmiştir.

Karbapenem grubu antibiyotikler *Acinetobacter*'lere en etkin antibiyotikler olmasına karşın son yıllarda hem Türkiye'de yapılan çalışmalarda hem de yurt dışında yapılan çalışmalarda dirençli bakterilerin gittikçe artan sıklıkta izole edilmeye başladığı bildirilmektedir^(5,10,14,16). Gazi ve ark.⁽¹⁰⁾ 2000-2004 yılları arasında izole ettikleri 402 *A.baumannii* suşunda meropeneme % 36.3, imipeneme % 40.5 oranında direnç tespit etmişlerdir. İstanbul'da yapılan bir çalışmada ise karbapenem direnci % 48 olarak saptanmıştır⁽¹⁶⁾.

Karbapenem direncinin düşük tespit edildiği çalışmalar da vardır. Yavuz ve ark.⁽²²⁾ 2003-2004 yıllarında yaptıkları çalışmada 114 *A.baumannii* suşunun % 17'sinde imipeneme direnç bulmuşlardır. Elazığ'da yapılan bir çalışmada

da *Acinetobacter*'lerin antibiyotiklere duyarlılık oranları meropenem için % 98, piperasilin-tazobaktam için % 91, amikasin için % 82, siprofloksasin için % 80 bulunmuştur⁽²³⁾. Ardıç ve ark.⁽³⁾ tarafından yapılan çalışmada *Acinetobacter* suşları, imipeneme % 77, meropeneme % 74, levofloksasine % 55, siprofloksasine % 50, amikasinine % 59, sefoperazon-sulbaktama % 47 oranında duyarlı bulunmuştur. Araştırmacılar *Acinetobacter* suşlarına karbapenemlerin etkinliğinin diğer antibiyotiklerden yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan çalışmada da *Acinetobacter* türlerine en etkin antibiyotiklerin imipenem (% 73) ve tobramisin (% 46) olduğu belirtilmiştir⁽¹³⁾.

Mansur ve ark.⁽¹⁸⁾ tarafından 2009 yılında yapılan bir çalışmada *Acinetobacter* izolatlarının imipeneme direnç oranı % 62, Bacakoğlu ve ark.⁽⁴⁾'nün çalışmasında imipenem direnci % 78, meropenem direnci % 55 olarak saptanmıştır. Bu direnç oranları çalışmamızda elde ettiğimiz orana (% 75) benzerdir. Bu durum son yıllarda izole edilen *Acinetobacter* suşlarındaki karbapenem direnç problemini ortaya koymaktadır.

Aminoglikozitler *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamızda % 59 direnç saptanmasına rağmen amikasin etkinlikte ikinci sırayı almıştır. Malatya'da yapılan bir çalışmada *Acinetobacter* izolatlarının amikasin direnç oranı % 86⁽¹⁸⁾, Özer ve ark.⁽¹⁹⁾'nün 2006 yılındaki çalışmalarında amikasin direnci % 94 olarak belirlenmiştir.

Sefoperazon-sulbaktam, ülkemizde özellikle *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen bir ilaçtır. Çalışmamızda sefoperazon-sulbaktam duyarlılığının % 25 olduğu belirlenmiştir. Ancak CLSI yorumlama kriterlerinde yer almayan sefoperazon-sulbaktam diskinde sefoperazon ve sulbaktamın miktar ve oranlarının, direnci saptamada uygun olmadığı ve kabul edilemeyecek ölçüde yanlış duyarlılık saptandığı da göz ardı edilmemelidir⁽⁶⁾. 2007 yılında Türkiye'de yapılan HİTİT-2 çalışmasında E-test yöntemiyle sefoperazon-sulbaktama karşı direncin (% 52) diğer antibiyotiklerden daha düşük olduğu tespit edilmiştir⁽¹²⁾.

Acinetobacter suşları düşük virulanslarına karşın birçok antibiyotik grubuna çok hızlı bir

şekilde direnç geliştirmektedirler. Gülhan ve ark.⁽¹¹⁾'nin yaptığı bir çalışmada, 2004-2006 yıllarında infeksiyon etkeni olarak izole edilen *A.baumannii* kökenlerinin antibiyotik dirençlerinin belirlenmesi için minimal inhibisyon konsantrasyon değerleri incelenmiştir. Araştırmacılar 2004 ve 2006 yıllarına ait yaptıkları çalışmalarında sırasıyla; meropeneme % 7-25, amikasinine % 59-59, seftazidime % 80-88, siprofloksasine % 54-82, sefepime % 83-87, gentamisine % 78-87, ko-trimoksazole % 73-78 oranında direnç tespit etmişlerdir. Meropeneme ve siprofloksasine 2004'e göre 2006'da direnç artışı anlamlı bulunmuştur⁽¹¹⁾.

Direnç oranlarındaki bu artışın Gram negatif bakterilere bağlı infeksiyon düşünülen hastalara ampirik veya etkene yönelik olarak karbapenem tedavisi başlanmasına, AmpC tipi beta-laktamazların plazmidler aracılığı ile aktarılmasına, etkenlerin bulaşına yönelik kontrol ve izolasyon önlemlerine yeterince uyulmamasına ve antibiyotik tedavisi sırasında dirençli suşların seleksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür⁽¹⁸⁾.

A.baumannii izolatlarındaki yıllara göre artan dirençle birlikte hastaneler arasında direnç oranlarında farklılıklar da gözlenmektedir. Bu farklılık, farklı hastanelerdeki farklı çevresel koşullar ve tedavi yaklaşımlarının zaman içinde doğurduğu bir sonuçtur. Bu nedenle her hastanenin belirli zaman aralıkları ile kendi direnç profillerini belirlemesi önemlidir.

Sonuç olarak hastanemizde kan kültürlerinden izole ettiğimiz *A.baumannii* suşlarında ülke genelinde ve tüm dünyada olduğu gibi yüksek oranda antimikrobiyal direnç ve çoğul direnç özellikleri görülmektedir. Bu direnç mekanizmalarının bilinmesi ve yayılımının önlenmesi önemlidir. Akılcı antibiyotik kullanımı politikaları belirleyip, belirlenen kurallara sıkı uyumu sağlamak zorunludur. Direnç özelliklerinin belirlenmesine yönelik epidemiyolojik çalışmalar ampirik tedavide klinisyene yol göstermesi açısından yararlıdır. Bu veriler ışığında ve hastane infeksiyonları kontrol komitelerinin önerileri doğrultusunda antibiyotik kullanılmalıdır. Artan direnç oranlarının önüne geçebilmek ve dirençli bakteri yayılımını engellemek için antibiyotik kontrol komitesi tarafından rasyonel

antibiyotik kullanım politikalarının yaygınlaştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akalın H. Kolistin, *ANKEM Derg* 2007;21(Ek 2):26-8.
2. Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter species*, "Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed." kitabında s.2339-44, Churchill Livingstone Inc, Philadelphia (2000).
3. 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.
4. Bacakoğlu F, Korkmaz Ekren P, Taşbakan MS ve ark. Solunumsal yoğun bakım ünitesinde çoklu antibiyotik dirençli *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonu, *Mikrobiyol Bült* 2009;43(4):575-85.
5. Barbolla RE, Centron D, Di Martino A et al. Identification of an epidemic carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* strain at hospitals in Buenos Aires City, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45(4):261-4.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893\(02\)00538-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893(02)00538-2)
6. Bradford PA, Sanders CC. Use of a predictor panel for development of a new disk for diffusion tests with cefoperazone-sulbactam, *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(2):394-400 [Erratum in: *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(6):1345].
PMid:1605604 PMCID:188447
7. Clinical Laboratory Standard Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement, CLSI Document M100-S17, CLSI, Wayne (2007).
8. Demirtürk N, Demirdal T. Antibiyotiklerde direnç sorunu, *Kocatepe Tıp Derg* 2004;5(2):17-21.
9. Dizbay M, Altunçekiç A, Sezer BE, Özdemir K, Arman D. Colistin and tigecycline susceptibility among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator-associated pneumonia, *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(1):29-32.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.02.016>
PMid:18539006
10. 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.
11. Gülhan B, Özekinci T, Atmaca S, Bilek H. 2004-

- 2006 yıllarında izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2007;21(1):32-6.
12. Gür D, Haşcelik G, Aydın N et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007, *J Chemother* 2009;21(4):383-9
PMid:19622455
 13. İncecik Ş, Saltoğlu N, Yaman A et al. The problem of antimicrobial resistance in nosocomial medical and surgical intensive care units infections in a university hospital; a two-year prospective study, *Turk J Med Sci* 2009;39(2):295-304.
 14. Jeong SH, Bae IK, Park KO et al. Outbreaks of imipenem resistant *Acinetobacter baumannii* producing carbapenemases in Korea, *J Microbiol* 2006;44(4):423-31.
PMid:16953178
 15. Kallel H, Bahloul M, Hergafi L et al. Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU, *Int J Antimicrob Agents* 2006;28(4):366-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.07.008>
PMid:16971093
 16. Küçükbaşmacı Ö, Çalışkan Algingil R, Hamañça Ö ve ark. Kan örneklerinden üretilen gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007;37(4):201-3.
 17. Levin AS. Multiresistant *Acinetobacter* infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem, *Clin Microbiol Infect* 2002;8(3):144-53.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00415.x>
PMid:12010169
 18. Mansur A, Kuzucu Ç, Ersoy Y, Yetkin F. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde 2008 yılında yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2009;23(4):177-81.
 19. Özer M, Tatman Otkun M, Memiş D, Otkun M. Yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotik kullanımı, *İnfeksiyon Derg* 2006;20(3):165-70.
 20. Paul M, Weinberger M, Siegman-Igra Y et al. *Acinetobacter baumannii*: emergence and spread in Israeli hospitals 1997-2002, *J Hosp Infect* 2005;60(3):256-60.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2005.01.007>
PMid:15893851
 21. Taşova Y, Akgün Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, Kara O, Dünder İH. Nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonları, *Flora* 1999;4(3):170-6.
 22. 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.
 23. Yüce P, Demirdağ K, Kalkan A, Özden M, Denk A, Kılıç SS. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2005;19(1):17-21.