

Yoğun Bakım Ünitesi ve Diğer Ünitelerde Yatan Hastalardan İzole Edilen Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* Suşlarının İn vitro Antibiyotik Duyarlılıkları

Dr. İffet PALABIYIKOĞLU*,
Dr. J. Sedef BENGİSUN*

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi
Merkez Bakteriyoloji Laboratuvarı, Ankara.

ÖZET

Acinetobacter türleri, son 20 yıldır çapraz infeksiyon salgınlarında giderek artan sıklıkta olmak üzere rapor edilen önemli nozokomiyal patojenlerdir. Bu salgınların çoğundan *A. baumannii* sorumludur. *A. baumannii* izolatları kullanılmakta olan birçok antibiyotiğe dirençlidir ve yol açtığı infeksiyonların tedavisi genellikle zordur. Çalışmamızda, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen 50 ve diğer ünitelerde yatan hastalardan izole edilen 50 nozokomiyal *A. baumannii* suşunun antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile belirlendi. Bu iki grubun yaygın kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklere direnci karşılaştırıldı. Yoğun bakım ünitesi suşları diğer izolatlara göre daha dirençli bulundu.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, Nozokomiyal İnfeksiyonlar, Antibiyotik Direnci.

SUMMARY

In vitro Antibiotic Susceptibilities in Nosocomial *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Intensive Care Unit and Other Clinics

Acinetobacter spp. are important nosocomial pathogens reported with increasing frequency in outbreaks

of cross-infection during the past two decades. The majority of such outbreaks are caused by *Acinetobacter baumannii*. *A. baumannii* isolates are resistant to many of the currently used antibiotics, and the resulting infections are often difficult to treat. In our study, 50 nosocomial strains were isolated from hospitalized patients in intensive care unit and 50 nosocomial strains were isolated from the hospitalized patients in other clinics. Antibiotic susceptibilities were determined by disk diffusion method. Resistance to commonly used broad-spectrum antimicrobials was compared between the two groups. *A. baumannii* strains from intensive care unit were more resistant to tested antibiotics than *A. baumannii* isolates of other clinics.

Key Words: *Acinetobacter baumannii*, Nosocomial Infections, Antibiotic Resistance.

GİRİŞ

Acinetobacter türleri doğada yaygın olarak bulunan hareketsiz, gram negatif nonfermentatif kokobasillerdir. Heterojen özellikler gösteren bu genusun sınıflandırılma ve adlandırılmaları birçok kez değişikliğe uğramıştır. En sık olarak çoklu antibiyotik direnci kazanan ve hastane infeksiyonları ile salgınlarından en fazla sorumlu olan *Acinetobacter calcoaceticus* var. *anitratus*, 1990 sonrasında *A. baumannii* olarak adlandırılmaktadır (1-4).

Acinetobacter türleri sağlıklı bireylerin, hastaların ve hastane personelinin cilt florasında bulunurlar. Sağlıklı kişilerin %25-43'ü normal floralarında *Acinetobacter* türlerini taşırlar. *A. johnsonii*, *A.*

lwoffii ve *A. radioresistens* bu kolonizasyonun asıl elemanlarını oluştururken *A. baumannii*'nin cilt taşıyıcılığı %1.5 gibi çok düşük bir orandadır. Ancak örneğin bir yoğun bakım ünitesi (YBÜ) salgınında epidemik *A. baumannii* suşu cilt ve rektal örneklerden yüksek oranlarda izole edilir. *A. baumannii* salgınının kaynağı önceden mevcut olan taşıyıcılık değildir; YBÜ'de endemik *A. baumannii* suşu ile çoklu karşılaşma kolonizasyon ile sonuçlanmıştır (5).

Özellikle yenidoğan, yaşlı ve altta yatan ağır hastalığı olan kişilerde olmak üzere çok çeşitli fırsatçı infeksiyondan sorumlu olan *A. baumannii* en çok YBÜ infeksiyonlarına yol açmaktadır. YBÜ'lerdeki ventilatör kaynaklı pnömoniler, üriner kateterizasyon sonucu gelişen üriner sistem infeksiyonları ve intravasküler kateterizasyonla ilişkili bakteremiler etken olduğu başlıca infeksiyonlardır (1-6). Avrupa'daki 44 büyük hastanenin 18'inde bakteremi etkenleri içinde ilk 10 sırada yer almıştır (7).

Günümüzde çoğu suşu sefalosporinler, beta-laktamaz inhibitörü ile kombine edilmemiş penisilinler ve aminoglikozidlere doğal dirençli olan *A. baumannii* ile gelişen infeksiyonların tedavisinde büyük güçlükler yaşanmaktadır. İmipenem hala en etkili antibiyotiktir ancak son zamanlarda imipeneme dirençli suşlarla oluşan salgınlar bildirilmiştir (7-9).

Çalışmamızın amacı tedavisi özellikle YBÜ'lerde problem oluşturan *A. baumannii*'nin YBÜ ve bu ünite dışındaki izolatlarının antibiyotiklere duyarlılıklarını araştırmak ve direnç oranlarını karşılaştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Kasım 1997-Ekim 1998 tarihleri arasında İbn-i Sina Hastanesi Merkez Bakteriyoloji Laboratuva-

rı'na ulaşan 50'si anesteziyoloji ve reanimasyon anabilim dalı YBÜ'den, 50'si hematoloji, onkoloji, immünoloji, nefroloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, genel cerrahi, göğüs cerrahisi, nöroşirürşi, ortopedi kliniklerinden hastalara ait olmak üzere, hastane infeksiyonu etkeni olan toplam 100 *Acinetobacter baumannii* izolatı klasik mikrobiyolojik yöntemlerle tanımlandı (1). Suşlara seftazidim, tikarsilin-klavulanat, sefoperazon-sulbaktam, imipenem, amikasin, netilmisin ve siprofloksasinin in vitro etkinliği NCCLS standartlarına uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı (10). Sefoperazon-sulbaktam için sefoperazonun zon çapları esas alındı.

BULGULAR

Hastaların kan, yara, trakeal aspirat, balgam, idrar, periton sıvısı örneklerinden izole edilen *A. baumannii* suşlarının bu örneklere göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

Yüz *A. baumannii* suşunun çalışılan antibiyotiklere duyarlılıkları Tablo 2'de görülmektedir.

YBÜ dışındaki kliniklerden izole edilen suşlardan sadece biri test edilen tüm antibiyotiklere dirençli iken YBÜ'den izole edilen suşlardan 16'sı (%40) test edilen 7 antibiyotiğe de dirençli bulundu.

TARTIŞMA

YBÜ'lerdeki endemik infeksiyonların önemli bir kısmından ve genellikle çoklu dirençli suşlarla gelişen epidemilerden sorumlu olan *A. baumannii*, kullanılan antibiyotiklerin çoğuna olduğu gibi dış ortam koşullarına, özellikle de kuruluğa dirençli olmasının bir sonucu olarak hastane ortamında uzun süreler yaşayabilmektedir. Bu bakterinin çevre koşullarına dayanıklılığı özellikle YBÜ'de sorunun ağırlığını arttırmaktadır (2-5,7).

Tablo 1. *A. baumannii* Suşlarının Örneklerle Göre Dağılımı.

Örnek	Diğer ünitelerin suşları (n)	YBÜ suşları (n)
Yara	21	10
Kan	13	14
İdrar	11	6
Trakeal aspirat/balgam	5	19
Periton		1
Toplam	50	50

Tablo 2. Test Edilen Antibiyotiklere Duyarlı *A. baumannii* Suşları ve Duyarlılık Oranları.

Antibiyotik	Diğer üniteler		YBÜ	
	Suş sayısı	%	Suş sayısı	%
Seftazidim	10	20	2	4
Tikarsilin/klavulanat	6	12	0	0
Sefoperazon/sulbaktam	42	84	18	36
İmipenem	44	88	18	36
Amikasin	18	36	6	12
Netilmisin	42	84	18	36
Siprofloksasin	3	6	0	0

İzole edilen *A. baumannii* suşlarının önemli bir kısmının infeksiyon değil de kolonizasyon kaynaklı olmasından ve özellikle YBÜ'de tanıya yönelik girişimlerin sınırlı olarak uygulanabilmesinden dolayı bu bakteri ile gelişen infeksiyonların gerçek sıklığını belirlemek zordur. Ayrıca bu mikroorganizmaya yönelik olan fenotipik ve serotipik tiplendirme yöntemlerinin tamamen güvenilir olmaması klinik mikrobiyoloji laboratuvarı açısından ek sorunlara yol açar (11).

Nozokomiyal *A. baumannii* izolatları 1970'li yıllarda kullanılan birçok antibiyotiğe duyarlı iken günümüzde çoklu dirençli hatta neredeyse tüm antibiyotiklere dirençli hale gelmiştir. *A. baumannii*'ye direnç, plazmidler ya da kromozomlar aracılığı ile beta-laktamaz oluşturulması, penisilin bağlayan proteinlerde değişiklikler ve hücre duvarının geçirgenliğinin azalması gibi mekanizmalar ile gelişebilir.

A. baumannii'de sefalosporinaz üretimi çok yüksek oranlarda bildirilmiştir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin *A. baumannii*'ye karşı etkinliklerinin azalması bu ajanların yaygın kullanımının beklenen bir sonucudur. *Acinetobacter* türlerinin oluşturduğu grup I beta-laktamazlar, beta-laktamaz inhibitörleri tarafından zayıf olarak inhibe edilirler. İmipenem en etkili antibiyotiktir ve suşların tamamına yakını duyarlıdır. Ancak son yıllarda imipenemin yoğun kullanımına bağlı olarak imipeneme dirençli suşlarla gelişen salgınlar rapor edilmiştir. İmipeneme dirençli olanlar da dahil olmak üzere suşların çoğu sulbaktama duyarlıdır ve ampicilin-sulbaktam ya da sefoperazon-sulbaktam kombinasyonları etkindir (1-4,7,12).

Aminoglikozidlerin *A. baumannii*'ye etkinliği %9-100 arasında değişmektedir. Aminoglikozidlere karşı direnç mekanizmaları aminoglikozid modifiye edici enzimler, geçirgenlik azalması ve bağlanma bölgelerinde değişikliklerdir (1-4,7). *A. baumannii*'de her 3 aminoglikozid modifiye edici enzim de saptanmıştır ancak bulunma sıklıkları ülkelere, bölgelere hatta hastanelere göre değişmektedir. İspanya'dan rapor edilen bir çalışmada aynı şehirdeki 4 ayrı hastanede amikasine duyarlılık oranları %5, %8, %85 ve %23 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada imipeneme direnç oranları da sırasıyla %30, %52, %90 ve %80'dir (13). Duyarlılık oranlarının seftazidime %22, imipeneme %100, gentamisine %91, amikasine %93 olarak bildirildiği bir başka çalışmada suşların tümünün netilmisine duyarlı olduğu saptanmıştır (14).

Florokinolonların etkinliği değişkendir. %5-97 arasında direnç oranları bildirilmiştir (1-4,7,13,14).

Yurdumuzda yapılan bazı çalışmalarda *A. baumannii* izolatlarında imipeneme direnç bildirilmemiş, diğer antibiyotiklere ise değişik direnç oranları rapor edilmiştir (15-17). Nozokomiyal infeksiyon etkeni olan gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırıldığı bir çalışmada, 13 *A. baumannii* suşunun duyarlılık oranları imipeneme %77, seftazidime %54, ofloksasine %62 bulunmuştur (18). Ülkemizdeki 9 YBÜ'de yürütülen diğer bir çalışmada 87 *Acinetobacter* ve diğer nonfermentatif gram negatif basil (birlikte değerlendirilmiş) için duyarlılık oranları imipeneme %92, seftazidime %78, amikasine %44, siprofloksasine %55 olarak bildirilmiştir (19).

Çalışmamızda seftazidim, tikarsilin/klavulanat ve siprofloksasine duyarlılık oranları hem YBÜ hem de diğer kliniklerden izole edilen suşlarda çok düşüktür. Amikasine ve netilmisine duyarlılık oranları arasında YBÜ ve diğer ünitelerdeki suşlar arasında belirgin fark dikkat çekmektedir. Oranlar sırasıyla amikasin için %12 ve %36, netilmisin için %36 ve %84 bulunmuştur. Hastanemizde amikasin kullanımının netilmisin kullanımından daha yaygın olması ve aminoglikozidlere karşı direncin üç ayrı mekanizma ile gelişebilmesi amikasin ve netilmisin duyarlılık oranları arasındaki farkla ilişkilidir. Sefoperazon / sulbaktama duyarlılık beklendiği üzere diğer antibiyotiklere göre daha yüksek bulunmakla birlikte YBÜ izolatlarında duyarlılık oranı %36'dır. *A. baumannii* suşlarında en etkili antibiyotik olarak bilinen imipenem YBÜ dışı suşlarda duyarlılık %88 iken YBÜ izolatlarında %36 oranında kalmaktadır. Bu sonuçlara hastanemizde karbapenemlerin yoğun ve endikasyonsuz kullanımının önemli katkıda bulunmuş olması muhtemeldir. Çalışmamızdan çıkan sonuçlar, *A. baumannii*'nin özellikle YBÜ'de sorun oluşturduğu bilginizi doğrulamaktadır. Rasyonel antibiyotik kullanım politikalarının ne yazık ki pek uygulanamaması, hasta YBÜ'ne alındığında zaten çok sayıda antibiyotik uygulanmış olması problemin ağırlığını arttırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds). Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996.
2. French GL, Phillips I. Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections. In Mayhall CG (ed). Hospital epidemiology and infection control. First ed. Maryland. Williams and Wilkins 1996:980-99.
3. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. As nosocomial pathogens: Microbiological, clinical and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996;9:148-65.
4. Başustaoğlu A, Özyurt M. Nozokomiyal patojen olarak *Acinetobacter*'lerin mikrobiyolojik, klinik ve epidemiyolojik özellikleri. Hast İnfek Derg 1998; 2(2):88-93.
5. Jawad A, Seifert H, Snelling AM, Heritage J, Hawkey PM. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: Comparison of outbreak and sporadic isolates. J Clin Microbiol 1998;36:1938-41.
6. Washington JA and the International Collaborative Blood Culture Study Group. An international multicenter study of blood culture practices. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:1115-28.

7. Özüt H. Yoğun bakım ünitesinde infeksiyon sorunu: Dirençli bakteriler ve antibiyotik kullanımı. Hast İnfek Derg 1998;2(1):5-14.
8. Go ES, Urban C, Burns J, Kreiswirth B, Eisner W, Mariano N, Mosinka-Snipas K, Rahal JJ. Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. Lancet 1994;344:1329-32.
9. Brown S, Bantar C, Young H, Amyes S. An outbreak of imipenem resistance in *Acinetobacter* strains from Buenos Aires, Argentina, In Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Washington, DC 1996;C-122:56.
10. National Comitee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 6th ed. Approved Standard M2-A6 NCCLS, Villanova, Pa 1997.
11. Struelens MJ, Carlier E, Maes N, Serruys E, Quint W, von Belkum A. Nosocomial colonization and infection with multiresistant *Acinetobacter baumannii* outbreak delineation using DNA macrorestriction analysis and PCR finger printing. J Hosp Infect 1993;25:15-32.
12. Vahaboğlu H. Beta-laktamaz tanı testlerinin rutin kullanımı ve klinik önemi. Flora 1998;3(2):73-9.
13. Ybarra-Villavicencio MC, Perez-Ramos S. Patterns of susceptibility of *Acinetobacter* spp. clinical isolates from different hospitals. Antiinfect Drugs and Chemother 1998; (Suppl 1)16:92.
14. Bogdanovitch TM, Stetsiouk OU, Reshedko GK. Antimicrobial resistance in nosocomial strains of *Acinetobacter* spp. isolated in ICUs in Russia. Antiinfective Drugs and Chemotherapy 1998;(Suppl 1)16:93.
15. Özyurt M, Albay A, Tez M, Başustaoğlu A, Gün H. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. VIII. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı, 1997, 699.
16. Yılmaz E, Akalın H, Özakin C, Erbek S, Öztürk N, Helvacı S, Gedikoğlu S. Değişik klinik materyallerden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii*'de çift disk sinerji testi ile geniş spektrumlu beta laktamaz araştırılması. VIII. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı, 1997, 707.
17. Otkun MT, Dündar V. Hastane infeksiyonu etkeni *Acinetobacter* türlerinde antibiyotik direnci ve beta-laktamaz aktivitesi. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Özet Kitabı, 1998:12-238.
18. Tunçbilek S, Arslan H. Nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak saptanan gram negatif bakterilerin bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. Hast İnfek Derg 1998;2(3):167-71.
19. Gür D, Ünal S ve çalışma grubu. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. Flora 1996;1(3):153-9.

YAZIŞMA ADRESİ:

Uzm. Dr. İffet PALABIYIKOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İbn-i Sina Hastanesi Merkez
Bakteriyoloji Laboratuvarı
ANKARA