

Nozokomiyal *Acinetobacter* İzolatlarında Antibiyotik Direnci

Dr. Serpil EROL*, Dr. Halil YAZGI**,
Dr. Osman AKTAŞ**, Dr. Zülal ÖZKURT*

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,

** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum.

ÖZET

Acinetobacter türlerinin neden olduğu nozokomiyal enfeksiyonlar son yıllarda daha sık bildirilmeye başlanmıştır. Bu bakterilerin sıklıkla birçok antibiyotiğe karşı çoğul direnç göstermeleri nedeniyle, *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinde nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak izole edilen *Acinetobacter* suşlarına karşı çeşitli antimikrobiyal ajanların in vitro etkinliğini saptamak amacıyla yapılmıştır. Bu amaçla, Mart 2000-Haziran 2001 tarihleri arasında değişik kliniklerdeki nozokomiyal enfeksiyon tanısı almış hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 60 *Acinetobacter* suşunun çeşitli antibiyotiklere direnci disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. Çalışmaya alınan antibiyotiklerden imipenem %6.7, tikarsilin-klavulanata %51.7, sefaperazon-sulbaktama %58.3, ampisilin-sulbaktama %65.0, siprofloksasine %66.7, amikasine %75.0, trimetoprim-sulfametoksazole %75.0, sefepime %93.3, seftazidime %95.0, aztreonama %100.0 oranında direnç saptanmıştır. Buna göre, hastanemizde izole edilen *Acinetobacter* suşlarına en etkili antibiyotiğin imipenem olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter*, Nozokomiyal Enfeksiyon, Antibiyotik Direnci.

SUMMARY

Antibiotic Resistance in Nosocomial Isolates of *Acinetobacter*

Nosocomial infections caused by *Acinetobacter* spp. has been increasingly reported in recent years. Because these bacteria are resistant to many antibiotics, it is confronted with some difficulties in the treatment of *Acinetobacter* infections. This study was carried-out to determine the in vitro activity of various antimicrobial agents against *Acinetobacter* spp. isolated from nosocomial infections in Medical School Hospitals of Atatürk University. For this purpose, antibiotic susceptibility of 60 *Acinetobacter* strains isolated from various clinical specimens of patients with nosocomial infections in different clinics between March 2000-June 2001 were investigated by disk diffusion method. The rates of resistance of strains to the antimicrobials tested were as follows: Imipenem 6.7%, ticarcillin-clavulanate 51.7%, cefepime-sulbactam 58.3%, ampicillin-sulbactam 65.0%, ciprofloxacin 66.7%, amikacin 75.0%, trimethoprim-sulfamethoxazole 75.0%, cefepime 93.3%, ceftazidime 95.0%, and aztreonam 100.0%. According to these results, imipenem was the most sensitive antimicrobial against the *Acinetobacter* strains isolated from our hospital.

Key Words: *Acinetobacter*, Nosocomial Infection, Antibiotic Resistance.

GİRİŞ

Acinetobacter cinsi bakteriler zayıf patojenik özellikleri nedeniyle yıllarca çok az ilgi çekmiştir. Ancak, son 30 yıldır geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması, invaziv di-agnostik ve terapötik işlemlerin daha sık uygulanması ile bu bakteriler hastane ortamında, özellikle de yoğun bakım ünitelerinde giderek artan oranda infeksiyonlara neden olmaya başlamışlardır. *Acinetobacter* türleri hem antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç geliştirebilmesi hem de hastane ortamında uzun süre canlı kalabilme özellikleri nedeniyle hastaları kolaylıkla kolonize edebilmekte ve hastane personeli aracılığı ile veya respirasyon cihazları gibi ekipmanlarla diğer hastalara yayılmakta ve epidemilere neden olabilmektedirler. Özellikle hastane kaynaklı pnömoni, üriner sistem infeksiyonları, bakteremi, menenjit ve yara yeri infeksiyonlarında etken olarak karşımıza çıkmaktadırlar (1-3).

Antibiyotik kullanım alışkanlıkları ve çevresel faktörlerin etkisiyle bakterilerin antibiyotiklere direnç paterni hem aynı hastanede yıllar içinde hem de aynı zaman diliminde ülkeler ve hatta hastaneler arasında farklılıklar göstermektedir. Nozokomiyal infeksiyonların empirik tedavisinin başarılı olabilmesi için hastanedeki veya ünitedeki problem patojenin bilinmesi kadar, bu ajanın antibiyotik direncinin de bilinmesi ve bu direncin zaman içinde değişiminin izlenmesi gerekir. Bu çalışma, bizim hastanemizde de önemli bir patojen olan *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranlarını belirlemek amacıyla planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Mart 2000-Haziran 2001 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinde "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" kriterlerine göre nozokomiyal infeksiyon tanısı konulan hastaların yara yeri, trakeal aspirat, balgam, idrar, kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinden izole edilen 60 *Acinetobacter* suşu çalışmaya alınmıştır (4,5). Bakterilerin identifikasyonu klasik yöntemlerle ve API 20NE (bioMerieux, France) ile yapılmıştır. İzole edilen suşların imipenem, tikarsilin-klavulanat, sefaperazon-sulbaktam, ampisilin-sulbaktam (SAM), siprofloksasin, amikasin, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP/SMX), seftazidim, sefepim, aztreonam (Difco) duyarlılıkları "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)"

önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır (6,7). Sefaperazon-sulbaktam duyarlılığını saptamak için sefaperazon zon çapı esas alınmıştır.

BULGULAR

Acinetobacter suşlarının 28 (%46.7)'i yara yeri ve pü, 17 (%28.3)'si solunum yolu sekresyonları, 6 (%10)'sı kan, 6 (%10)'sı idrar, 2 (%3.3)'si BOS, 1 (%1.7)'i kateter ucu kültüründen izole edilmiştir. Bu suşların 29 (%48.3)'u reanimasyon yoğun bakım, 13 (%21.7)'ü ortopedi, 5 (%8.3)'i pediatri, 5 (%8.3)'i beyin cerrahisi, 4 (%6.7)'ü genel cerrahi, 2 (%3.3)'si yanık ünitesi ve 2 (%3.3)'si iç hastalıkları kliniklerinde yatmakta olan hastalardan izole edilmiştir. Suşların 56 (%93.3)'sı *Acinetobacter baumannii*, 4 (%6.7)'ü *Acinetobacter lwoffii* olarak tanımlanmıştır.

İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık ve direnç oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre; hastanemizden izole edilen *Acinetobacter* suşlarına en etkili antibiyotik imipenem olduğu, sefalosporinlere ve aztreonama ise yüksek oranda direnç bulunduğu dikkat çekmektedir. *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde önemli bir alternatif olarak kabul edilen SAM ve sefaperazon-sulbaktama da önemli oranda direnç olduğu saptanmıştır (Tablo 1). İzole edilen 4 *A. lwoffii* suşunun tümü aztreonam ve TMP/SMX'e, 2'si SAM, seftazidim, seftriakson ve sefepim'e, 1'i amikasin, siprofloksasin ve tikarsilin-klavulanata dirençli bulunurken, imipenem ve sefaperazon-sulbaktama di-

Tablo 1. Test Edilen Antibiyotiklerin *Acinetobacter* Suşlarına Karşı Aktiviteleri.

Antibiyotik	Duyarlı (%)	Dirençli (%)
İmipenem	56 (93.3)	4 (6.7)
Tikarsilin/klavulanat	29 (48.3)	31 (51.7)
Sefaperazon/sulbaktam	25 (41.7)	35 (58.3)
Ampisilin/sulbaktam	21 (35.0)	39 (65.0)
Siprofloksasin	20 (33.3)	40 (66.7)
Amikasin	15 (25.0)	45 (75.0)
TMP/SMX	15 (25.0)	45 (75.0)
Sefepim	4 (6.7)	56 (93.3)
Seftazidim	3 (5.0)	57 (95.0)
Aztreonam	0 (0.0)	60 (100.0)

rençli suş bulunmamıştır. İzole edilen *A. lwoffii* sayısı yetersiz olduğundan her iki türün direnç oranları karşılaştırılamamıştır.

TARTIŞMA

Acinetobacter türleri son zamanlarda hem yoğun bakım ünitelerinde hem de yoğun bakım üniteleri haricindeki birimlerde ortaya çıkan nozokomiyal infeksiyonlarda daha sık karşılaşılan patojenler olmaya başlamışlardır (8,9). Nozokomiyal infeksiyonlardan sorumlu olan *Acinetobacter* türleri sıklıkla antibiyotiklere karşı çoğul dirençli olduklarından bu infeksiyonların tedavisi giderek daha önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu türün başlıca direnç mekanizmasını kromozomal Amp C türü enzimler ve bakteri dış çevresinin antibiyotiklere geçirgenliğinin azalması oluşturmaktadır. Bununla birlikte Grup 2b genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve karbapenem hidroliz eden enzimlerin de son zamanlarda direnç mekanizmasında rol oynamaya başladıkları bildirilmektedir (10). Ayrıca bu bakterilerde her üç tip aminoglikozid modifiye edici enzim de saptanmıştır (11).

Hastanın daha önceden antibiyotik kullanmış olması, *Acinetobacter* türlerine bağlı nozokomiyal infeksiyonların gelişmesinde bir risk faktörü olarak saptanırken, hastane ortamında sık kullanılan antibiyotiklere karşı daha sıklıkla direnç geliştiği rapor edilmektedir (12,13).

Ülkemizde izole edilen *Acinetobacter* türlerinin %80-95 kadarı geniş spektrumlu sefalosporinlere dirençli bulunmaktadır (14-17). Bu direncin yaklaşık yarısının PER-1 türü GSBL yapan izolatlar tarafından oluşturulduğu bildirilmektedir (18). Çalışmamızda saptadığımız %95.0'lik seftazidim ve %93.3'lük sefepim direnç oranları ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumludur (Tablo 2). Sefaperazon-sulbaktam kombinasyonuna direncin diğer 3. kuşak sefalosporinlere göre daha düşük saptanması, sulbaktamın *Acinetobacter* türlerine bakterisidal aktivite göstermesi ile açıklanmaktadır. Aygün ve arkadaşları, yoğun bakım izolatlarının sefaperazon-sulbaktama %20.0 oranında direnç gösterdiğini bildirmelerine karşın, diğer çalışmalarda bu oran %40.0'ın üzerinde bulunmuştur (13,16,19). Bizim çalışmamızda suşların tümünün yoğun bakım izolatı olamamasına karşın oldukça yüksek bir direnç (%58.3) oranı saptadık. Bu da direnç açısından merkezler arasındaki farklılığı vurgulaması bakımından dikkat çekicidir.

Çalışmamızda duyarlılığını incelediğimiz diğer iki beta-laktamaz kombinasyonlu ajan olan SAM ve tikarsilin-klavulanattan ilginç olarak ikincisi daha düşük dirence (%51.7) sahipti. Klavulanatın sulbaktam gibi *Acinetobacter*'ler üzerine bakterisid etkisinin sözkonusu olmamasına ve bu bakterilerin beta-laktamazlarının beta-laktamaz inhibitörleriyle zayıf bir şekilde inhibe olmasına karşın saptadığımız nispeten düşük tikarsilin-klavulanat direncini, bu ilacın hastanemizde çalışmanın yapıldığı tarihte hemen hemen hiç kullanılmayan bir ajan olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Bizim direnç oranımız ülkemizdeki birçok çalışmada bildirilen oranlardan (%69.8-100.0) daha düşüktü (12,17,19,20). SAM kombinasyonu için değişik direnç oranları bildirilmektedir. Yapar ve arkadaşları özellikle yoğun bakım izolatlarında %6.0 gibi düşük bir oran bildirirken, Taşova ve Karslıgil'in çalışmalarında bu oran %85.0'in üzerindeydi (12,21,22). Bizim oranımız (%65.0) bu iki gruba da uymuyordu. Bu da sulbaktamın *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde her zaman çok iyi bir alternatif olmadığını vurgulamaktadır.

Sık kullanılan bir diğer antibiyotik grubu olan kinolonlara karşı ülkemizde %32.5-100.0 arasında direnç varlığı bildirilmektedir (Tablo 2). Bizim saptadığımız %66.7'lik siprofloksasin direnci *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde bu antibiyotiği kaybetmekte olduğumuzu haber vermektedir.

TMP/SMX'de birçok merkezde ve bizim hastanemizde bu infeksiyonların tedavisinde bir seçenek olmaktan uzak görünmektedir (12,13,16,22,23).

Aminoglikozidler *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılan antibiyotikler olmakla birlikte, kullanım sıklığına paralel olarak bunlara da kolaylıkla direnç gelişebilmektedir (12). Biz hastanemizde sık kullanılan bir aminoglikozid olan amikasine %75.0 oranında direnç saptadık. Ülkemizdeki birçok çalışmada da bu ilaca %70.0'in üzerinde direnç oranları bildirilmektedir (14,16,17,19,20,22).

Birçok çalışmada, aztreonama yüksek oranda direnç bildirildiği gibi, bizim çalışmamızda hiç duyarlı suş saptanmamıştır (12,16,20).

Karbapenemler günümüzde *Acinetobacter* türlerine en etkin ajanlar gibi görünmektedir. Ancak son yıllarda ve özellikle yoğun bakım ünitesi izo-

Tablo 2. Ülkemizde Çeşitli Merkezlerde İzole Edilen *Acinetobacter* Türlerinin Antibiyotik Direnç Oranları.

Araştırmacı, çalışma yılı	İMP	CPS	SAM	CİP	TİK	AK	G	CAZ	CFM	TMP/ SMX	CTR	ATM
Günseren ve arkadaşları 1996 (14)	28.8	-	-	73.6	-	70.9	91.3	92.5	-	-	95.0	-
Aksaray ve arkadaşları 1997 (15)	44.5	-	-	67.1	-	65.2	82.9	87.8	75.3	-	90.2	-
Çaylan ve arkadaşları 1998 (13)	5.0	42.0	-	53.0	-	36.0	27.0	77.0	-	80.0	77.0	-
Yapar ve arkadaşları 1998* (21)	40.0	-	6.0	87.0	-	62.0	-	71.0	-	-	96.0	85.0
Taşova ve arkadaşları 1999 (12)	18.0	-	25.0	57.0	-	60.0	-	82.0	-	-	83.0	85.0
Taşova ve arkadaşları 1999 (12)	15.1	-	86.2	60.4	69.8	77.4	79.2	87.5	-	79.2	96.2	96.2
Palabıyıkoğlu ve arkadaşları 1999* (19)	64.0 12	64.0 16.0	-	100.0 94.0	100.0 88.0	88.0 64.0	-	96.0 80.0	-	-	-	-
Karşılıgil ve arkadaşları 1999 (22)	10.0	-	92.5	32.5	-	70.0	70.0	82.5	-	70.0	85.0	75.0
İlhan ve arkadaşları 2000 (20)	24.6	-	-	67.6	87.6	80.0	81.5	80.0	-	67.6	-	87.6
Kurutepe ve arkadaşları 2001 (17)	38.0	-	38.0	63.0	100.0	81.0	-	100.0	85.0	-	-	-
Aygün ve arkadaşları 2001 (16)	34.0	20.0	-	76.0	-	70.0	88.0	98.0	86.0	92.0	100.0	96.0
Altındış ve arkadaşları 2001 (23)	0.0	-	-	53.0	-	-	100.0	100.0	-	100.0	-	-

İMP: İmipenem, CPS: Sefaperazon-sulbaktam, SAM: Ampisilin-sulbaktam, CİP: Siprofloksasin, TİK: Tikarsilin-klavulanat, AK: Amikasin, G: Gentamisin, CAZ: Seftazidim, CFM: Sefepim, TMP/SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol, CTR: Seftriakson, ATM: Aztreonam

* İlk satır yoğun bakım ünitesi, ikinci satır diğer ünitelerin izolatlarındaki direnç oranlarını göstermektedir.

latlarında giderek artan oranda direnç geliştirdiği dikkat çekmektedir (14,19-21). İspanya'da 6 yıl arayla yapılan iki çalışmada, *Acinetobacter* izolatlarında imipenem direncinin %1.3'ten %80.0'e ulaştığı bildirilmektedir (24). Bu çalışmada sap-

tadığımız imipenem direnç oranımızın (%6.7) halen düşük düzeyde olmasına karşın, hastanemizdeki yaygın karbapenem kullanımına bağlı olarak yakın bir gelecekte artacağından endişelenmekteyiz.

Acinetobacter türlerinin giderek artmakta olan antibiyotik direnci ve bu direncin günümüzde ulaştığı seviyeler, antibakteriyel tedaviyi düzenlerken rasyonel antibiyotik kullanım ilkelerine ne kadar dikkatle uyulması gerektiğini ortaya koymaktadır. Aksi halde yakın bir gelecekte çoklu dirençli suşlar yerine tam dirençli suşlarla karşı karşıya kalabiliriz.

KAYNAKLAR

- Joy-Gulliou ML. Bacteria of the *Acinetobacter* genus. *Pathol Biol* 1998;46:245-52.
- Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:148-65.
- Başustaoglu A, Özyurt M. Nozokomiyal patojen olarak *Acinetobacter*'lerin mikrobiyolojik, klinik ve epidemiyolojik özellikleri. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998;2:88-93.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
- Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: A modification of CDC definition of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:606-8.
- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds). *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Document M2-A6. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. 6th ed. Approved Standard. Villanova, PA 1998; Vol.18, No:1.
- Bergogne-Berezin E. The increasing significance of outbreaks of *Acinetobacter* spp.: The need for control and new agents. *J Medical Microbiol* 1995;43:55-62.
- Gür D, Ünal S ve çalışma grubu. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora* 1996;3:153-9.
- Vahaboğlu H. Beta-laktamaz tanı testlerinin rutin kullanımı ve klinik önemi. *Flora* 1998;3:73-9.
- Villa J, Marcos F, Marcos S, et al. In vitro antimicrobial production of beta-lactamases, aminoglycoside modifying enzymes, and chloramphenicol acetyltransferase by and susceptibility of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:138-41.
- Taşova Y, Aygün Y, Saltoğlu N, Gürkan Y, Kara O, Dündar İH. Nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonları. *Flora* 1999;4:170-6.
- Çaylan R, Aydın K, Köksal İ, Volkan S. *Acinetobacter* suşlarının izole edildiği hastalardaki hazırlayıcı faktörler ve suşların antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM Dergisi* 1998;12:63-9.
- Günseren F, Mamikoğlu L, Öztürk S, et al. A surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chem* 1999;43:373-8.
- Aksaray S, Dokuzoğuz B, Güvener E, et al. Surveillance of antimicrobial resistance among gram-negative isolates from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chem* 2000;45:695-9.
- Aygün G, Dikmen Y, Mete B, et al. Yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkeni olarak belirlenen *Acinetobacter baumannii* kökenlerinin antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Dergisi* 2001;15:178.
- Kurutepe S, Değerli K, Aksoy H, Özbakkaloğlu B. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter* suşlarına sulbaktam, klavulanat, tazobaktamın β-laktam kombinasyonlarının in vitro etkilerinin araştırılması. *ANKEM Dergisi* 2001;15:180.
- Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygen G, et al. Widespread detection of PER-1 type extended spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey; a nation-wide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2265-9.
- Palabıykoğlu İ, Bengisun S. Yoğun bakım ünitesi ve diğer ünitelerde yatan hastalardan izole edilen nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının in vitro antibiyotik duyarlılıkları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1999;3:107-10.
- İlhan F, Palabıykoğlu İ, Bengisun JS. Hastanede yatan hastalardan izole edilen 65 *Acinetobacter* suşunun antibiyotik duyarlılıkları. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Program ve Özet Kitabı. Antalya: 8-13 Ekim 2000:12-22.
- Yapar N, Erdenizmenli M, Gülay Z, Biçmen MK, Yüce A, Yuluğ N. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ve *Staphylococcus* türlerinin antibiyotik direnci. *İnfeksiyon Dergisi* 2000;14:507-9.
- Karlıgil T, Balcı İ. Nozokomiyal *Acinetobacter* izolatlarında antibiyotik direnci. *İnfeksiyon Dergisi* 2000;14:511-4.
- Altındış M. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnfeksiyon Dergisi* 2001;15:265-7.
- Ruiz J, Nunez ML, Perez J, Simarro E, Martinez-Campos L, Gomez J. Evolution of resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* over a 6-year period. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1999;18:292-5.

YAZIŞMA ADRESİ

Yrd. Doç. Dr. Serpil EROL
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aziziye Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği
ERZURUM

Makalenin Geliş Tarihi: 27.09.2001 Kabul Tarihi: 10.12.2001