

Acinetobacter Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıklarının Dört Yıllık Analizi

Dr. Serap İSKENDER*, Dr. Rahmet ÇAYLAN*,
Dr. Nurgün SUCU*, Dr. Gönülden AKTOZ BOZ*,
Dr. İftihar KÖKSAL*, Dr. Kemalettin AYDIN*

* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon.

ÖZET

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucunda, dirençli patojenlerle oluşan hastane infeksiyonları giderek artmaktadır. Bu patojenlerden *Acinetobacter*ler, özellikle immünsüprese hastalarda ve yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde yatan hastalarda kolonizasyon, yara infeksiyonları, pnömoni, üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ), bakteremi ve menenjitte önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda 01 Ocak 2000-01 Ocak 2004 tarihleri arasındaki periyotta çeşitli klinik örneklerden izole edilen 857 *Acinetobacter* suşu incelenmiştir. *Acinetobacter* suşlarının izole edildiği klinik örneklerin %57.4'ünün kan, %14.8'inin trakeal aspirasyon materyali, %11.9'unun yara, yanık ve pü, %9.9'unun idrar, %3.3'ünün beyin omurilik sıvısı (BOS) ve %2.7'sinin balgam olduğu görülmüştür. İzole edilen suşların %77'si *Acinetobacter baumannii*, %23'ü *Acinetobacter lwoffii* olarak tiplendirilmiş olup, sırasıyla ampisilin-sulbaktama %27-%48, sefoperazon-sulbaktama %60-%54, seftazidime %18-%46, sefepime %26-%52, siprofloksasine %37-%58, imipeneme %86-%78, meropeneme %84-%72, amikasin %45-%66, gentamisine %28-%53, netilmisine %38-%55, tobramisine %66-%52 duyarlılık oranları saptanmıştır. Elde edilen

sonuçlar daha önceki duyarlılık oranlarımız ile karşılaştırılmış olup, yıllar içerisindeki duyarlılık oranlarındaki değişimler imipenem ve amikasin için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter*, Antibiyotik, Direnç.

SUMMARY

A Four-Year Analysis of Antibiotic Susceptibility Patterns of *Acinetobacter* Strains

Hospital infections caused by resistant pathogens increase gradually due to widespread usage of broad spectrum antibiotics. From these pathogens, *Acinetobacter*s play an important role in the colonisation, bacteremia, urinary system infection, meningitis, wound infections and pneumonia especially in immunosuppressive groups and patients hospitalized in the internal care units. Between 01.01.2000-01.01.2004, 857 *Acinetobacter* strains isolated from different clinical specimens were included in our study. Of these specimens 57.4% were blood, 14.8% were tracheal aspiration material, 11.9% were wound, burn, pus, 9.9% were urine, 3.3% were cerebrospinal fluid, 2.7% were sputum. Strains were identified as *Acinetobacter baumannii* (77%) and *Acinetobacter lwoffii* (23%), antibiotic susceptibilities were, 27%-48% for ampicillin/sulbactam, 60%-54% for cefoperazone/sulbactam, 18%-46% for ceftazidime, 26%-52% for cefepime, 37%-58% for ciprofloxacin, 86%-78% for imipenem, 84%-72% for meropenem, 45%-66% for amikacin, 28%-53% for gentamicin, 38%-55% for netilmicin, 66%-52% for tobramycin, respectively. When the results were compared with our previous findings, the change of susceptibility rates were statistically significant for imipenem and amikacin.

Key Words: *Acinetobacter*, Antibiotics, Anti-Bacterial Agents, Resistance.

GİRİŞ

Son yıllarda hastane infeksiyonlarına neden olan mikroorganizma profilinde nonfermentatif gram-negatif basiller yönünde bir artış dikkati çekmekte olup, bu mikroorganizmalar çoklu antibiyotik direnci nedeniyle de sorun oluşturmaktadır (1). Bu patojenlerden *Acinetobacter*'ler, özellikle immünsüprese hastalarda ve yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde yatan hastalarda kolonizasyon, yara infeksiyonları, pnömoni, üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ), bakteremi ve menenjitte önemli rol oynamaktadır (1,2). Antibiyotiklere karşı gelişen direnç, bu patojenlerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde klinisyenler için büyük sorun oluşturmakta ve etkin tedavide genellikle antibiyotiklerin kombine kullanımına gerek duyulmaktadır. Ayrıca, *Acinetobacter*'lerin hastane ortamında uzun süre canlılığını koruyabilmesi ve salgınlara yol açabilmesi sorunu daha da artırmaktadır (3,4).

Çalışmamızda, hastane infeksiyonlarında etken olarak sıklıkla karşımıza çıkan ve zaman içerisinde giderek artan bir direnç profili gösteren *Acinetobacter*'lerin antibiyotik duyarlılıklarının saptanması ve yıllar içerisindeki duyarlılık oranlarındaki değişimin gösterilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

01 Ocak 2000-01 Ocak 2004 tarihleri arasındaki periyotta Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesinde yatan hastalardan klinik mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden [trakeal aspirasyon materyali, balgam, yara sürüntüsü, idrar, kan, beyin omurilik sıvısı (BOS)] izole edilen *Acinetobacter* suşları incelenmiştir. Çalışmaya *Acinetobacter* izole edilen hastalara ait tek suş dahil edilmiştir. Otomatize Sceptor paneli [280430 Sceptor System, gram-negative breakpoint ID panel Becton Dickinson, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)] kullanılarak suşların *Acinetobacter baumannii* ve *Acinetobacter lwoffii* olarak identifikasyonları yapılmıştır. Elde edilen suşların antibiyotik duyarlılıkları otomatize Sceptor paneli, sefoperazon-sulbaktam için ise disk difüzyon yöntemi kullanılarak belirlenmiştir (5). Sonuçlar, önceki yıllara ait çalışmalarımızla karşılaştırılarak incelenmiştir.

BULGULAR

Çalışma döneminde; %39'u YBÜ'de, %17.2'si dahiliye servisinde, %13.4'ü pediatri servisinde, %8.2'si genel cerrahi servisinde, %7.2'si ortopedi

servisinde, %6.4'ü beyin cerrahisi servisinde ve %8.6'sı da diğer servislerde (infeksiyon hastalıkları, üroloji, nöroloji, göğüs hastalıkları, kadın hastalıkları ve doğum) yatan hastalardan 660 *A. baumannii*, 197 *A. lwoffii* olmak üzere 857 *Acinetobacter* suşu izole edilmiştir (Tablo 1).

Acinetobacter suşlarının izole edildiği klinik örnekler incelendiğinde; %57.4'ünün kan, %14.8'inin trakeal aspirasyon materyali, %11.9'unun yara, yanık ve pü, %9.9'unun idrar, %3.3'ünün BOS, %2.7'sinin balgam olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Çalışma dönemi boyunca izole edilen suşların 660 (%77)'i *A. baumannii*, 197 (%23)'si *A. lwoffii* olarak tiplendirilmiştir.

İzole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde; özellikle *A. ba-*

Tablo 1. *Acinetobacter* Suşlarının İzole Edildiği Servislere Göre Dağılımı.

Servisler	Suş sayısı	
	(n= 857)	%
Yoğun bakım ünitesi	334	39
Dahiliye servisi	147	17.2
Pediatri servisi	115	13.4
Genel cerrahi servisi	70	8.2
Ortopedi servisi	62	7.2
Beyin cerrahisi servisi	55	6.4
Diğer	74	8.6
Toplam	857	100

Tablo 2. *Acinetobacter* Suşlarının İzole Edildiği Klinik Örneklerin Dağılımı.

Örnekler	Suş sayısı	
	(n= 857)	%
Kan	492	57.4
Trakeal aspirasyon materyali	127	14.8
Yara, yanık ve pü	102	11.9
İdrar	85	9.9
Beyin omurilik sıvısı	28	3.3
Balgam	23	2.7
Toplam	857	100

umannii suşlarında üçüncü kuşak sefalosporinler, amikasin, netilmisin, gentamisin ve siprofloksasine karşı duyarlılık oranlarının düşük olduğu, karbapenemlerin hem *A. baumannii*, hem de *A. lwoffii* suşlarında en etkili antibiyotikler olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Hastanemizde 1996 yılında yapılmış olan çalışmaya ait *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları ve duyarlılık oranlarında yıllar içerisindeki değişimler Tablo 4'te sunulmuştur.

TARTIŞMA

Acinetobacter'ler, özellikle YBÜ'lerde olmak üzere hastane infeksiyonlarında etken olarak karşımıza çıkan, hareketsiz, gram-negatif, oksidaz-negatif, aerob, katalaz pozitif, nonfermenta-

tif kokobasil özelliğinde mikroorganizmalardır. Normalde düzgün, bazen mukoid, yeşilimsi beyaz veya soluk sarı renkli koloniler oluştururlar. Birçok konvansiyonel besiyerinde hem 37°C'de hem de 30°C'de kolaylıkla üremelerine rağmen, üretilmesinde seçicilik sağlamak için kullanılan ve ticari olarak bulunabilen besiyerleri de mevcuttur (1,6).

Antimikrobiyal ajanların yaygın kullanımı sonucu çoklu dirençli *Acinetobacter* suşlarının neden olduğu infeksiyonlar gelişmekte ve bu infeksiyonların tedavileri sorun oluşturmaktadır (7).

Çalışmamızda, 1996 yılında yine hastanemizde yapılmış olan benzer bir çalışmanın sonuçlarıyla da paralel olarak *Acinetobacter* suşları %39 ora-

Tablo 3. *Acinetobacter* Suşlarının Duyarlılık Oranları.

Antibiyotikler	<i>Acinetobacter baumannii</i> (n= 660)		<i>Acinetobacter lwoffii</i> (n= 197)	
	Hassas suş sayısı	Duyarlılık oranı	Hassas suş sayısı	Duyarlılık oranı
Ampisilin-sulbaktam	178	%27	95	%48
Sefoperazon-sulbaktam	396	%60	106	%54
Seftazidim	119	%18	91	%46
Sefepim	172	%26	102	%52
Siprofloksasin	244	%37	114	%58
İmipenem	568	%86	154	%78
Meropenem	554	%84	142	%72
Gentamisin	185	%28	104	%53
Netilmisin	250	%38	108	%55
Tobramisin	436	%66	103	%52
Amikasin	297	%45	130	%66

Tablo 4. *Acinetobacter* Suşlarının Duyarlılık Oranlarının Yıllar İçerisindeki Değişimi.

Antibiyotikler	1996 yılı		2000-2004 yılı		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Sefoperazon-sulbaktam	92	58	502	58.57	> 0.05
Seftazidim	37	23	210	24.5	> 0.05
Siprofloksasin	75	47	358	41.77	> 0.05
İmipenem	151	95	722	84.24	< 0.05
Gentamisin	43	27	289	33.72	> 0.05
Netilmisin	68	43	358	41.77	> 0.05
Amikasin	57	36	427	49.82	< 0.05

nı ile en sık YBÜ'den izole edilmiştir (Tablo 1) (2). Suşların izole edildiği klinik örnekler incelendiğinde; birçok merkezde olduğu gibi en sık olarak kan, trakeal aspirasyon materyali, yara, yanık ve püy örnekleri dikkati çekmektedir (2,8,9). *A. baumannii*, *Acinetobacter*'ler içerisinde en sık izole edilen tür olarak bilinmekte olup, çalışmamızda *Acinetobacter* suşlarının %77'si *A. baumannii*, %23'ü *A. lwoffii* olarak tiplendirilmiştir (2,3,10,11). *A. lwoffii* suşlarının *A. baumannii* suşlarına göre daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda da *Acinetobacter* için duyarlılıklarını irdelediğimiz antimikrobiyal ajanlara karşı genel olarak *A. lwoffii* suşları daha duyarlı bulunmuştur. Otkun ve Dündar, hem *A. lwoffii* hem de *A. baumannii* suşlarında en duyarlı antibiyotiklerin karbapenem grubu antibiyotikler, özellikle de imipenem olduğunu bildirmişlerdir (11).

Sulbaktamın *Acinetobacter*'lere olan bakterisidal etkisi bilinmektedir. 1996 yılına ait olan çalışmamızdaki sefoperazon-sulbaktam duyarlılığı ile şimdiki çalışmamızın sonucundaki duyarlılık oranlarının benzer olduğu saptanmıştır (2).

Üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere bakıldığında, 1996 yılındaki çalışmamıza ait sonuçlara kıyasla duyarlılık oranlarında artma saptanmakla birlikte, bu ajanlara karşı duyarlılığın genel olarak düşük olduğu gözlenmektedir. Bu düşük duyarlılık oranlarından başta *Acinetobacter*'lerin genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimi üretmeleri olmak üzere, geçirgenliğin azalması ve penisilin bağlayan proteinler (PBP)'deki azalma sorumlu tutulmaktadır (1,2). Ülkemizde yapılmış olan, ünitemizin de içerisinde bulunduğu çok-merkezli bir çalışmada, *Acinetobacter*'lerin %46'sının PER-1 tip beta-laktamaz ürettikleri tespit edilmiştir (12).

Aminoglikozid grubu antibiyotiklerden amikasin duyarlılığının, önceki çalışmamıza göre yüksek olduğu görülmektedir (2). 2001 yılında yoğun bakım hastalarından izole edilen gram-negatif bakterilerde aminoglikozid duyarlılığını araştırdığımız çalışmamızda, *Acinetobacter* suşlarında tobramisin duyarlılığını yüksek bulmamız sebebiyle *Acinetobacter* infeksiyonlarında amikasin yerine tobramisinli kombinasyonlara ağırlık vermemiz, amikasin duyarlılığındaki artışı açıklayabilir (13). Aminoglikozidlere karşı direnç gelişiminde oldukça karmaşık, farklı direnç mekaniz-

malarının kombine olarak varlığı sorumlu olduğundan, her merkezin duyarlılık oranlarını izleyerek ampirik tedavi seçimini belirlemesi gereklidir.

Sık kullanılan diğer bir antibiyotik grubu olan kinolonlardan siprofloksasine ülkemizden ve yurt dışından yapılan çalışmalarda %26-88 oranlarında bildirilen duyarlılıklar mevcuttur (3,6,8,10,14-17). Bizim saptadığımız %41.77 oranındaki siprofloksasin duyarlılığı, *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde kinolonların duyarlılık sonuçları elde edilmeden önce tercih edilmesini kısıtlamaktadır.

Karbapenem grubu antibiyotikler, spektrumlarının geniş olması ve GSBL'ye dirençli olmaları nedeniyle çoklu dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında tercih edilmektedir. Ülkemiz ve dünya literatürüne ait çalışmalarda da karbapenemler *Acinetobacter*'ler için en duyarlı antibiyotikler olarak yer almaktadır (6,8,14,16,17). Hastanemizde, 1996 yılında yapılmış olan çalışmaya kıyasla imipenem duyarlılığında azalma olmakla birlikte, imipenem hala en yüksek duyarlılığa sahip olan ajandır. İn vitro olarak imipenem ile meropenem duyarlılığı arasında imipenem lehine olan minimal farklılık ise, karbapenemlerin bilinen direnç mekanizmalarından değişik derecelerde etkilenmeleriyle açıklanabilmektedir (18,19).

Sonuç olarak, hastane infeksiyonu etkenleri arasında sıklıkla yer almalarının yanında, yüksek direnç oranlarına sahip olmaları, *Acinetobacter*'lerin önemini arttırmaktadır. Çoklu dirençli suşların yayılımının önlenmesi amacıyla, infekte veya kolonize hastalardan sağlık personelinin elleri aracılığıyla bulaşın önlenmesi dikkat edilmesi gereken bir konudur. Ayrıca, antibiyotik kullanım alışkanlıkları ve çevresel faktörlerin etkisiyle bakterilerin antibiyotiklere direnç paterni hem hastaneler arasında hem de aynı hastanede yıllar içerisinde farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle nozokomiyal infeksiyonların ampirik tedavisinin başarılı olabilmesi için hastanedeki problem patojenin bilinmesi kadar, bu ajanın antibiyotik duyarlılığının da bilinmesi ve bu duyarlılığın zaman içerisindeki değişiminin izlenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Başustaoğlu A, Özyurt M. Nozokomiyal patojen olarak *Acinetobacter*'lerin mikrobiyolojik, klinik ve epidemiyolojik özellikleri. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998;2:88-93.
2. Çaylan R, Aydın K, Köksal İ, Serkan V. *Acinetobacter* suşlarının izole edildiği hastalardaki hazırlayıcı faktörler ve suşların antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM Dergisi* 1998;12:63-9.
3. Erol S, Yazgı H, Aktaş O, Özkurt Z. Nozokomiyal *Acinetobacter* izolatlarında antibiyotik direnci. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2002;6:19-23.
4. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:687-93.
5. Wayne PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 9th Informational Supplement. Approved Standard M100-S9. NCCLS, 1999.
6. Güriz H, Aysev D, Yavuzdemir Ş. Hastane infeksiyonlarından etken olarak izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antimikrobilyallere duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul* 1999;33:289-96.
7. Marques MB, Brookings ES, Moser SA, Sonke PB, Waites KB. Comparative in vitro antimicrobial susceptibilities of nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii* and synergistic activities of nine antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:881-5.
8. Kocazeybek B, Çakan H, Küçükateş E. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* cinsi bakterilerin kemoterapötiklere in vitro duyarlılıkları. *ANKEM Dergisi* 1998;12:478-82.
9. Dizbay M, Cabadak H, Arman D. Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatları üzerine sefoperazon-sulbaktam etkinliğinin E-test yöntemiyle araştırılması. *ANKEM Dergisi* 2002;16:4-6.
10. Köksal F. Kan kültürlerinden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik direnci. *ANKEM Dergisi* 2001;15:694-8.
11. Tatman-Otkun M, Dündar V. Hastane infeksiyonu etkeni *Acinetobacter* türlerinde beta-laktam direnci ve beta-laktamaz aktivitesi. *İnfeksiyon Dergisi* 1999;13:505-14.
12. Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G, et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum β -lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: A nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2265-9.
13. Aydın K, Çaylan R, Köksal İ, Kostakoğlu U, Bayraktar Ö, Üstünakın M. Yoğun bakım hastalarından izole edilen gram-negatif bakterilerde izepamisin ve diğer aminoglikozidlere direnç. *ANKEM Dergisi* 2001;15:74-8.
14. Ayyıldız A, Kocazeybek B, Antürk S. Değişik klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Dergisi* 2002;16:1-3.
15. Akan ÖA. *Acinetobacter baumannii* izolatlarında antibiyotik direnci: 2002 yılı İbn-i Sina Hastanesi verileri. *Mikrobiyol Bul* 2003;37:241-6.
16. Fass RJ, Barnishan J, Solomon MC, Ayers LW. In vitro activities of quinolones, β -lactams, tobramycin, and trimethoprim-sulfamethoxazole against nonfermentative gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1412-8.
17. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Linares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: Geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-1999). *Clin Infect Dis* 2001;32:104-13.
18. Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IA, Sahn 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;47:1681-8.
19. Jean SS, Teng LJ, Hsueh PR, Ho SW, Luh KT. Antimicrobial susceptibilities among clinical isolates of extended-spectrum cephalosporin-resistant gram-negative bacteria in a Taiwanese University Hospital. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:69-76.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Serap İSKENDER

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

TRABZON

Makalenin Geliş Tarihi: 28.06.2005 Kabul Tarihi: 24.11.2005