

Bir üniversite hastanesindeki *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları

Antibiotic susceptibility of Acinetobacter baumannii strains in a university hospital

İlyas Yolbaş¹, Recep Tekin², Ali Güneş¹, Selvi Kelekçi¹, Velat Şen¹, İlhan Tan¹, Ünal Uluca¹

ÖZET

Amaç: *Acinetobacter baumannii* suşları sahip oldukları antibiyotiklere karşı çoklu direnç geliştirme yeteneği sayesinde günümüzde neredeyse tedavi edilemez hastane kaynaklı enfeksiyonlarının patojeni haline gelmiştir. Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çeşitli örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarının direnç oranları belirlemesi amaçlandı.

Yöntemler: Çalışmamıza Haziran 2010 ve Haziran 2011 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi tıp fakültesi hastanesinde takip edilen hastalardan izole edilen 270 hastaya ait *A. baumannii* kültür sonuçları değerlendirildi. *A. baumannii* suşlarının direnç oranları klasik yöntemlerle ve BD Phoenix (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) otomatik sistemi kullanılarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmamız 82 (% 30.4) kadın ve 188 (% 69.6) erkek olgudan oluşuyordu. *A. baumannii* suşları için amikasin (% 76), ampicillin/sulbaktam (% 94), aztreonam (% 96), sefepim (% 95), sefotaksim (% 98), seftazidim (% 95), siprofloksasin (% 93), kolistin (% 6), gentamisin (% 94), imipenem (% 87), levofloksasin (% 87), meropenem (% 87), piperasillin/tazobaktam (% 92), tetrasiklin (% 84), trimetoprim/sulfametoksazole (% 82) direnç oranları görüldü.

Sonuç: Kültürlerimizden izole ettiğimiz *A. baumannii* suşlarında kolistin hariç diğer antibiyotiklere karşı çok yüksek oranda direnç görüldü. Antibiyotik duyarlılığının bölgeler, hastaneler ve hatta kliniklerde yıldan yıla değişebileceği unutulmamalı ve direnç gelişimi sürekli izlenmelidir. Kültür sonucu çıkıncaya kadar ampirik tedavi seçilirken o yerin *A. baumannii* direnç oranları göz önünde bulundurulmalıdır. *A. baumannii* ile oluşan enfeksiyonlarda tedavi sırasında direnç gelişebileceği düşünülerek kültür ve antibiyogramlar tedavi sırasında tekrarlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, antibiyotik, direnç

ABSTRACT

Objective: Nowadays nearly, *Acinetobacter baumannii* has become an incurable nosocomial infections' pathogen due to its ability developing multiple resistance against antibiotics strains. In our study, it was aimed to determine rates of resistance of *A. baumannii* strains isolated from various samples in the Dicle University Hospital.

Methods: *A. baumannii* culture results of 270 patients that were followed in the Dicle University Medical Faculty Hospital between June 2010 and June 2011 were evaluated. Resistance rates of *A. baumannii* strains were cultured by conventional methods and BD Phoenix (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) automated system.

Results: Our study included 82 (30.4%) female and 188 (69.6%) male. Resistance rates of *A. baumannii* strains were as follows: amikacin (76%), ampicillin / sulbactam (94%), aztreonam (96%), cefepime (95%), cefotaxime (98%), ceftazidime (95%), ciprofloxacin (93%), colistin (6%), gentamicin (94%), imipenem (87%), levofloxacin (87%), meropenem (87%), piperacillin / tazobactam (92%), tetracycline (84%), trimethoprim / sulfamethoxazole (82%).

Conclusions: *A. baumannii* strains isolated from our cultures have very high rate of resistance against antimicrobial agents except colistin. It should not be forgotten that antibiotic susceptibility may change from year to year in the regions, hospitals and even clinics, and resistance rates should be continuously monitored. When selecting empiric treatment, resistance rates of *A. baumannii* of that location should be considered until having culture results. In the infections caused by *A. baumannii* cultures and antibiograms should be repeated during treatment because that *A. baumannii* strains may change resistance ratio. *J Clin Exp Invest* 2013; 4 (3): 318-321

Key words: *A. baumannii*, antibiotic, resistance,

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Diyarbakır, Türkiye
² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Diyarbakır, Türkiye

Correspondence: İlyas Yolbaş,

Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye Email: ilyas-yol-bas@hotmail.com

Received: 22.05.2013, Accepted: 10.07.2013

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2013, All rights reserved

GİRİŞ

Acinetobacter baumannii suşları doğada toprak, yiyecek, su, gibi yerlerde yaygın bulunan, cansız yüzeylerde günlerce canlı kalabilen, ayrıca normal insan florasında bulunan, daha önceleri non-patojenik olarak kabul edilen, sonradan giderek artan hastane enfeksiyonları etkeni olan aerobik, gram negatif bir çomaktır [1,2,3]. Sahip olduğu antibiyotiklere karşı çoklu direnç geliştirme yeteneği sayesinde günümüzde neredeyse birçok araştırmada tedavi edilemez hastane kaynaklı enfeksiyonların en önemli patojeni olarak kabul edilmektedir [4].

A. baumannii suşları genel olarak virulansı düşük olan ve sağlıklı insanların ağız florasında, üst solunum yollarında, genitoüriner sistem ve alt gastrointestinal sistemlerden izole edilebilen bir patojen olduğundan dolayı *A. baumannii* enfeksiyonları genelde yoğun bakımlarda yatan immün sistemi baskılanmış, genel durumu kötü olan ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalarda pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, yara enfeksiyonları, menenjit, sepsis gibi klinik şekillerde ortaya çıkmaktadır [5,6]. Normal florada bulunabilen *A. baumannii*'nin kolonizasyonunu ve enfeksiyonlarını ayırt etmek çok zordur [7]. Yirmi yıl öncesine kadar nadir görülen ve bir çok antibiyotiğe karşı duyarlı olan *A. baumannii* enfeksiyonları maalesef günümüzde dünyanın bir çok bölgesinde yoğun bakımlarda en sık rastlanılan ve çoklu antibiyotik direncine sahip patojenler haline geldi [8,9,10]. Bu nedenle yoğun bakımlardaki yüksek oranda mortalitelerden sorumlu önemli bir patojendir. Önlem alınmaması ve yeni jenerasyon antibiyotikler geliştirilmemesi durumunda tüm dünyada daha da yaygınlaşacağı ve tüm antibiyotiklere direnç göstereceğinden dolayı yüksek oranda mortaliteye neden olan tedavi edilmesi imkansız bir patojen olacağı muhtemeldir. Bölgesel olarak yapılan *A. baumannii* direnç spektrumlarını ve risk faktörlerini belirleyen araştırmalar *A. baumannii* enfeksiyonlarının önlenmesi için büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki *A. baumannii* suşlarının direnç oranları belirlenmesi amaçlandı.

YÖNTEMLER

Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Haziran 2010 ve Haziran 2011 tarihleri arasında takip edilen 270 hastadan alınan çeşitli örneklerde izole edilen *A. baumannii* suşları değerlendirildi. Hastalara ait yaş, cinsiyet ve kültür sonuçları kayıt edildi. Klinik örneklerden enfeksiyon etkeni olarak izole edilen ve klasik yöntemlerle veya BD Phoenix (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD)

otomatik sistem kullanılarak *A. baumannii* olarak tanımlanan 179 izolat çalışmaya alındı. Suşların invitro antibiyotik duyarlılıkları, Clinical Laboratory Standards Institute önerilerine uygun olarak Mueller-Hinton besiyerinde BD Phoenix sistemi ile, sistemde bir problemimiz olduğunda disk difüzyon yöntemiyle çeşitli antibiyotik diskleri (Oxoid) kullanılarak değerlendirildi. Aynı hastanın aynı örneğine ait birden fazla suş çalışma dışı bırakıldı. Orta duyarlı suşlar dirençli kabul edildi, bir hastadan bir suş çalışmaya alındı.

Verilerin ortalamaları, ortalama standart sapmaları veya ortanca (minimum-maksimum) değerleri ve yüzdeleri SPSS 16 programı kullanılarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışma, kültürlerinden *A. baumannii* suşları izole edilen 82 (%30,4) kadın ve 188 (%69,6) erkek olgu olmak üzere toplam 270 olgudan oluşuyordu. Olgularımızın %47,8'i (n=129) 18 yaş ve altı, %52,2'si (n=141) 18 yaş üstü bireylerden oluşuyordu. Olguların yaş ortalaması 28,2±26,3 yıl idi.

Kültürlerden üretilen *A. baumannii* suşlarının antibiyotiklere karşı direnç oranlarına baktığımızda kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. *A. baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları

Antibiyotikler	Direnç oranı (n)
Amikasin	% 76 (133/176)
Ampisilin/Sulbaktam	% 94 (129/137)
Aztreonam	% 96 (25/26)
Sefepim	% 95 (159/168)
Sefotaksim	% 98 (164/168)
Seftazidim	% 95 (169/178)
Siprofloksasin	% 93 (163/175)
Kolistin	% 6 (10/163)
Gentamisin	% 94 (150/160)
İmipenem	% 87 (154/177)
Levofloksasin	% 87 (136/157)
Meropenem	% 87 (154/177)
Piperasillin/Tazobaktam	% 92 (159/172)
Tetrasiklin	% 84 (139/166)
Trimetoprim/Sulfametoksazol	% 82 (138/168)

TARTIŞMA

A. baumannii enfeksiyonlarına 5-10 yıl öncesine kadar dünyanın farklı ülkelerinde ve Türkiye’de bir çok hastanede ya hiç rastlanılmıyordu ya da çok az rastlanılıyordu. Ama maalesef günümüzde tüm dünyada ve ülkemizde hastane enfeksiyonlarının büyük çoğunluğunu oluşturan gram negatif bakterilerden en sık rastlanılanı haline gelmişlerdir. Ayrıca ilk zamanlarda birçok antibiyotikle tedavi edilebilirken zamanla inanılmaz bir şekilde gösterdiği çoklu antibiyotik direnci nedeniyle tedavisi giderek zorlaşmıştır [8,9]. Yoğun bakımlarda bilinçsizce kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler nedeniyle direnç oranları daha da artmaktadır [11]. *A. baumannii* suşlarının antibiyotik profillerinin bilinmesi ve uygun antibiyotiklerle tedavi edilmesi direnç gelişimini azaltabilir. Ayrıca çoklu ilaç direncine sahip *A. baumannii* izolatlarının neden olduğu hastane enfeksiyonları giderek artması nedeniyle yeni nesil ilaçların bulunması çok önem kazanmıştır [12].

A. baumannii suşlarında direnç oranlarını değerlendirirken kolistin ve diğer grup antibiyotikler olarak ikiye ayırabiliriz. Çünkü yakın zamanda yapılan birçok çalışmada *A. baumannii* suşlarına etkili tek ajan olarak kolistin görülmekte diğer tüm geniş ve dar spektrumlu antibiyotiklerin ise zamanla *A. baumannii* suşlarına karşı etkinliklerini yitirdikleri anlaşılmaktadır [9,13].

Kolistin ilk olarak 1959’da parenteral (kas içine) kullanılmaya başlanmış ama zamanla yüksek oranda nefrotoksisite ve nörotoksisite gösterdiği düşünüldüğünden dolayı kullanımdan kaldırılmış yerine daha az nefrotoksik etkisi olduğu düşünülen amino-glikozidler kullanılmaya başlanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda nefrotoksisite oranı %6-55 dolaylarında olduğu bildirilmiştir [14,15]. Yakın tarihte *A. baumannii* enfeksiyonlarının kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere karşı direnç geliştirmeye başlaması nedeniyle tekrar gündeme gelmiş ve tedavide kullanılmaya başlanmıştır [16]. Kolistin *A. baumannii* enfeksiyonlarında gösterdiği yüksek başarı oranları nedeniyle kullanımı giderek artmaktadır. Dünyanın birçok merkezinde yapılan farklı çalışmalarda direnç oranının hemen hemen sifıra yakın olması yüz güldürmektedir. Ülkemizde ve dünyada farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda kolistine karşı direnç oranları %0-5 arasında bulunmuştur[17-22]. Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer olarak kolistine karşı direnç oranı % 6 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar kolistin *A. baumannii* enfeksiyonlarındaki etkinliğini ve önemini göstermekle beraber yakın zamanda direnç oranının artmayacağını garanti etmemektedir. Bu neden-

le yeni jenerasyon antibiyotikleri bulunması büyük önem kazanmaktadır.

A. baumannii suşları ülkemizde ve dünyada bir kaç sene öncesine kadar bir çok antibiyotiğe karşı duyarlıyken günümüzde bir çok merkezde *A. baumannii* suşlarının kolistin dışındaki karbapenem, sefalosporin, aminoglikozid, kinolon grubu gibi diğer antibiyotiklere karşı çok yüksek oranda direnç olduğu anlaşılmaktadır[23]. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda direnç oranları sırasıyla; meropenem %2-76 [23-26], amikasin %18-94.5 [23-27], siprofloksasine %20-100 [23-27], Imipenem %23-90 [24,25], gentamisine %68-100 [23,25,27], ko-trimoksazole %67-100 [23,25], Piperacillin/Tazobactam %9-99 [25,26] olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da direnç oranları benzer şekilde çok yüksek olarak sırasıyla amikasin %76, ampisilin/sulbaktam % 94, aztreonam %96, sefepim %95, sefotaksim %98, seftazidim % 95, siprofloksasin % 93, kolistin %6, gentamisin %94, imipenem % 87, levofloksasin % 87, meropenem % 87, piperasilin/tazobaktam %92, tetrasikline %84, trimetoprim/sulfametoksazol %82 bulundu. Bu oranlar muhtemelen bilinçsiz ve geliş güzel geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına, *A. baumannii* bakterisinin yüksek direnç geliştirme yeteneğine ve tedavisi sırasında dirençli suşların seleksiyonuna bağlı olabileceği söylenebilir.

Sonuç olarak, *A. baumannii* antibiyotik dirençleri inanılmaz şekilde giderek arttığı görülmektedir. Bir kaç yıl öncesine kadar çok etkili olan ampisilin/sulbaktam, imipenem, levofloksasin, meropenem, piperasilin/tazobaktam ve gentamisin gibi antibiyotiklere karşı günümüzde % 80-90 ve üzeri gibi yüksek oranda direnç geliştiği görülmektedir. Nadir etkili olan kolistin ise etkinliğini hala devam ettirmekle birlikte bunda da direnç oranını %6 civarında olması muhtemelen birkaç yıl içinde kolistine karşı yüksek direnç gelişebileceği ihtimalini arttırmaktadır. Ülkemizde ve dünyada yeterli önlemler alınmaz ve yeni jenerasyon antibiyotikler geliştirilmezse *A. baumannii* enfeksiyonlarıyla mücadele etmenin imkansız hale geleceği ve bunun sonucu olarak özellikle yoğun bakım ve yanık ünitelerinde mortalitenin artacağı aşikardır. Hastane hijyen koşullarına azami dikkat edilmesi ve uygun spektrumdaki antibiyotiklerin kullanılması bu enfeksiyonları azaltacağı kanatındeyiz.

KAYNAKLAR

1. Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:284-295.

2. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *A. baumannii* infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:332-339.
3. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *A.baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:219-226.
4. Richet H, Fournier PE. Nosocomial infections caused by *A.baumannii*: a major threat worldwide. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:645-646.
5. Garcia-Garmendia JL, C. Ortiz-Leyba J, Garnacho-Montero J, et al. Risk factors for *A. baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clin Infect Dis* 2001;33:939-946.
6. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect* 2009;73:355-363.
7. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:868-873.
8. Goic-Barisic I, Tonkic M. The review of carbapenem resistance in clinical isolates of *A.baumannii*. *Acta Med Croatica* 2009;63:285-296.
9. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *A.baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:826-836.
10. Gordon NC, Wareham DW. A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *A. baumannii* with tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:775-780.
11. Demirtürk N, Demirdal T. Antibiyotiklerde direnç sorunu, Kocatepe Tıp Derg 2004;5:17-21.
12. Levin AS. Multiresistant *Acinetobacter* infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:144-153.
13. Güdücüoğlu H, Berktaş M, Bozkurt H, ve ark. *A. baumannii* suşlarında 1997-2000 yıllarında gözlenen antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2002;16:36-39.
14. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006;10:R27.
15. Yahav D, Farbman L, Leibovici L, et al. Colistin: new lessons on an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:18-29.
16. Akalın H. Kolistin. *ANKEM Derg* 2007;21:26-28.
17. Bogiel T, Kwiecinska-Pirog J, Jachna-Sawicka K, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains, *Med Dosw Mikrobiol* 2010;62:119-126.
18. Dağı HT, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *A. baumannii* suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2011;25:22-26.
19. 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;28:366-369.
20. Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, et al. Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study, *Clin Infect Dis* 2010;51:1238-1244.
21. Paul M, Weinberger M, Siegman-Igra Y, et al. *A.baumannii*: emergence and spread in Israeli hospitals 1997-2002, *J Hosp Infect* 2005;60:256-260.
22. Villalon P, Valdezate S, Medina-Pascual MJ, et al. Clonal diversity of nosocomial epidemic *A. baumannii* in Spain, *J Clin Microbiol* 2010;49:875-882.
23. Gülhan B, Özekinci T, Atmaca S, ve ark. 2004- 2006 yıllarında izole edilen *A. baumannii* suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2007;21:32-36.
24. Ardiç N, Özyurt M, İlga U, ve ark. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2004;18:145-148.
25. Kurtoğlu MG, Opuş A, Kaya M, ve ark. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010). *ANKEM Derg* 2011;25:35-41.
26. Yüce P, Demirdağ K, Kalkan A, ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2005;19:17-21.
27. Vahdani P, Yaghoubi T, Aminzadeh Z. Hospital Acquired Antibiotic-Resistant *A. baumannii* Infections in a 400-Bed Hospital in Tehran, Iran. *Int J Prev Med* 2011;2:127-130.