

Yoğun Bakım Ünitesinde İzole Edilen Acinetobacter Baumannii Suşlarının Antibiyotik Dirençlerinin Araştırılması *

Behiye Dede, Ayten Kadanalı, Gül Karagöz, Şenol Çomoğlu,
Mehmet Fatih Bektaşoğlu, Fatma Muhterem Yücel

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Yoğun bakım ünitesinde izole edilen Acinetobacter baumannii suşlarının antibiyotik dirençlerinin araştırılması

Amaç: Acinetobacter baumannii antibiyotik direnci nedeniyle tedavisi ve kontrolü zor, gram negatif bir bakteridir. Çoklu antibiyotik dirençli hastane infeksiyonlarına sebep olmaları nedeniyle son yıllarda giderek önem kazanmıştır. Bu retrospektif çalışmada 2010 Ocak-2011 Aralık tarihleri arasında, hastanemiz yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden laboratuvarımızda izole edilen A.baumannii suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Toplam 172 A.baumannii suşu incelenmiş, bakteri identifikasyonu ile antibiyotik duyarlılıkları için VITEK 2 (bioMerieux, Fransa) otomatize identifikasyon sistemi kullanılmıştır.

Bulgular: A.baumannii suşları; %44 trakeal aspirat, %25 yara yeri, %24 kan kültürü ve %7'si idrar izolatları idi. Kolistin ve tigesikline direnç saptanmamışken, çalışılan diğer antibiyotikler için direnç oranları sırasıyla; amikasin için %64, gentamisin için %67, levofloksasin için %73, siprofloksasin için %76, sefoperazon sulbaktam için %79, piperasilin tazobaktam için %84, meropenem ve imipenem için ise %92 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Kolistin ve tigesiklin için direnç saptanmamış olup A. baumannii infeksiyonlarının ampirik tedavisinde tercih edilebilecekleri görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Acinetobacter baumannii, antibiyotik direnci, yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

Investigation of antibiotic resistance of Acinetobacter baumannii strains isolated from various clinical samples in intensive care unit

Objective: Acinetobacter baumannii is a gram negative, antimicrobial-resistant bacilli difficult to control and treat. This pathogen has become more important in the last decades due to multidrug-resistant nosocomial infections. The aim of this study was to determine the antibiotic resistance rates of A.baumannii isolated from various clinical specimens of intensive care unit (ICU) patients between November 2010 and December 2011.

Material and Methods: A total of 172 A.baumannii strains were isolated. Identification and antibiotic susceptibility testing were performed by VITEC 2 (bioMerieux, France) system.

Results: A. baumannii strains were isolated 44% from tracheal aspirate, 25% from wounds, 24% from blood, and 7% from urine, consecutively. Although there were no resistant strains detected to colistin and tygecycline, resistance rates of the other antibiotics were found to be 64% for ampicillin, 67% for gentamicin, 73% for levofloxacin, 76% for ciprofloxacin, 79% for cefoperazone/sulbactam, 84% for piperacillin/tazobactam, and 92% for imipenem and meropenem, consecutively.

Conclusion: In conclusion, no resistant strains were detected to colistin and tygecycline and they were found to be the preferred empirical treatment for A. baumannii infections.

Key words: Acinetobacter baumannii, antibiotic resistance, intensive care unit

Bakırköy Tıp Dergisi 2013;9:20-23

*ANKEM Kongresinde (Dalaman, Muğla, 2012) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Acinetobacter infeksiyonları son yıllarda sık hastane kaynaklı infeksiyon etkeni olmasının yanında çoklu

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Behiye Dede
Kısıklı Mahallesi Hanımseti Çıkmazı Sokak, No:44, Daire: 2 Üsküdar/İstanbul
Telefon / Phone: +90-536-784-0654

Elektronik posta adresi / E-mail address: behiyeucesooydede@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 15 Ağustos 2012 / August 15, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance: 27 Ağustos 2012 / August 27, 2012

antibiyotik dirençleri ile de dikkat çekmektedir. Tüm dünyada aminoglikozid, kinolon ve beta laktam antibiyotiklere artan direnç oranları bildirilmektedir (1,2,3,4).

Acinetobacter infeksiyonlarının gelişmesinde konağa ait hazırlayıcı faktörler önemli rol oynamaktadır. Bunlar malignite, yanık, savunma sisteminin baskılanması, ağır cerrahi girişimler ve konağın yaşı sayılabilir. Uzun süre yoğun bakım biriminde kalma, mekanik ventilasyon ile uzamış solunum destek tedavisi, uzun süreli antibiyotik kullanımı, enteral beslenme, damar içi kateter ve idrar

sondasının varlığı bu bakteriler ile oluşan infeksiyonlar için risklerdir (1,4,5).

Acinetobacter infeksiyonları hastanede kalışı 6-16 gün uzatır ve mortaliteye katkısı %7-15'dir. A.baumannii sıklıkla hastane infeksiyonu salgınlarına neden olur ve özellikle yoğun bakım ünitesindeki salgınlarda solunum ekipmanı, su kaynakları, cerrahi ekipman, parenteral beslenme sıvıları, eldivenler kontamine olur (1,4,6,7,8).

Tüm dünyada A.baumannii için beta laktam antibiyotiklere, aminoglikozidlere ve kinolonlara artan direnç oranları bildirilmektedir (3,4,8,9). Biz bu çalışmamızda yoğun bakım ünitemizde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen A. baumannii suşlarının antibiyotik duyarlılıkları değerlendirdik. Çalışma sonucumuzun ampirik tedavi yaklaşımında yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

GEREÇ VE YÖNTEM

1 Ocak 2010-31 Aralık 2011 tarihleri arasında yoğun bakım ünitemizde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 172 A. baumannii suşunun antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiştir. Gönderilen klinik örnekler %5 koyun kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara ekilerek 37°C'de 18-24 saat inkübe edildikten sonra izole edilen mikroorganizmalar VİTEK 2 (BioMerieux, Fransa) yöntemiyle tanımlanmış ve antibiyogramları yapılmış, sonuçlar CLSI standartlarına göre yorumlanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 172 A. baumannii suşunun 76'sı (%44) trakeal aspirat, 43'ü (%25) yara yeri, 41'i (%24) kan

Tablo 1: A.baumannii suşlarının izole edildiği klinik örnekler [n(%)]

| | | |
|-----------------|----|------|
| Trakeal aspirat | 76 | (44) |
| Yara yeri | 43 | (25) |
| Kan | 41 | (24) |
| İdrar | 12 | (7) |

Tablo 2: A.baumannii suşlarında antibiyotik direnç oranları (%)

| | |
|-----------------------|----|
| Kolistin | 0 |
| Tigesiklin | 0 |
| Amikasin | 64 |
| Gentamisin | 67 |
| Levofloksasin | 73 |
| Siprofloksasin | 76 |
| Sefoperazon-sulbaktam | 79 |
| Piperasilin | 84 |
| Meropenem | 92 |
| İmipenem | 92 |

kültürü, 12'si (%7) idrar izolatları idi (Tablo 1). Antibiyotik dirençleri sırasıyla imipenem %92, meropenem %92, piperasilin tazobaktam %84, sefoperazon sulbaktam %79, siprofloksasin %76, levofloksasin %73, gentamisin %67, amikasin %64 olup tigesiklin ve kolistin için ise direnç saptanmamıştır (Tablo 2).

TARTIŞMA

A.baumannii birçok antibiyotik grubuna çok hızlı direnç geliştirmektedir. Ülkemizde yoğun bakım hastalarından izole edilen suşlarla yapılan hem çok merkezli hem de bölgesel çalışmalarda giderek artan antibiyotik direnç oranları bildirilmiştir (7,10). Mortalitesi yüksek infeksiyonlara neden olan A.baumannii'nin kullanılan birçok antibiyotige dirençli olması oldukça ciddi bir sorundur (11). Çoklu antibiyotik dirençli ciddi ve mortal seyirli A. Baumannii infeksiyonları tüm dünyada artmaktadır. A.baumannii'ye bağlı hastane infeksiyonlarının tedavisi ve kontrolü oldukça güçtür. İnsanlarda ve çevrede kolayca rezervuar oluşturabilir, direnç genlerinin yanında dış membran proteini/dışa pompalama sistemleriyle çoklu antibiyotik direnci geliştirebilir (4,5,8,12). Broek ve arkadaşları A.baumannii suşlarını en sık solunum örneklerinden daha az sıklıkla sırasıyla yara ve kan kültüründen izole etmişlerdir (13). Aral ve arkadaşları ise %30 balgam, %29 yara, %25 kan kültüründen A.baumannii izole etmişlerdir (14). Mansur ve arkadaşları A.baumannii suşlarının %29'unu trakeal aspirat, %26'sını kan, %13'ünü ise yara kültüründen izole etmişlerdir (15). Türkiye'de yapılan çalışmalarda A.baumannii suşları en sık trakeal aspirat kültüründe izole edilmiş olup bu oran %24-44'dür. Yara yeri kültüründen %13-28, kan kültüründe %10-26, idrar kültüründe ise %7-14 oranında izole edilmiştir (16,17). Bizim çalışmamızda izole edilen 172 Acinetobacter baumannii suşunun 76'sı (%44) trakeal aspirat, 43'ü (%25) yara yeri, 41'i (%24) kan kültürü, 12'si (%7) idrar izolati idi ve yapılan diğer çalışmalarla sonuçlar uyum göstermekteydi (2,14,15).

Acinetobacterlerde karbapenemleri de içeren beta-laktam antibiyotiklere karşı direncin temel mekanizması beta-laktamaz üretimidir. Beta-laktamazlara ilave olarak porin değişimi ve penisilin bağlayıcı proteinlerin (PBP) modifikasyonu sonucu da direnç oluşabilir (1,4). Son yıllarda Acinetobacter türlerinde ortaya çıkan çoklu antibiyotik direnci (ÇAD) Acinetobacter infeksiyonlarının tedavisinde karbapenemlerin yoğun kullanımına neden

olmuştur. Ancak, günümüzde *Acinetobacter* suşlarında yüksek oranda karbapenem direnci tüm dünyadan bildirilmekte hatta bazı izolatlar da tüm geleneksel antibiyotiklere dirençli bulunmaktadır (1,4,11).

Çok uluslu bir çalışma olan MYSTIC çalışmasında 1999-2007 yılı verilerini kıyaslanarak değerlendirildiğinde *A. baumannii* meropenem direncinin 9 yılda %21.6'dan %36.8'e, imipenem direncinin %6.3'den %27.8'e, piperasilin-tazobaktam direncinin %21.9'dan %55.6'ya, gentamisin direncinin %34.4'den %45.9'a, siprofloksasin direncinin %25'den %60.9'a, levofloksasin direncinin %59.4'e yükseldiği gösterilmiştir (18). Tayvan'da yapılan bir çalışmada karbapenem direncinin yıllar içinde hızla arttığı 2003 yılındaki karbapenem direncinin %14.1'den 2008 yılında %46.3'e yükselmesiyle vurgulanmıştır (19).

Türkiye'de altı merkezin katılımıyla yapılan HITIT-1 çalışmasında *A. baumannii*'de imipenem direnci %52.2, sefoperazon sulbaktam direnci %4.3, piperasilin tazobaktam direnci %78.7 olarak bulunmuştur (8). Dizbay ve arkadaşları yoğun bakım ünitesinde *A. baumannii* izolatlarında sefoperazon sulbaktam direncini %44 olarak bulmuşlardır (7). Mansur ve arkadaşları hastane infeksiyonu etkeni olan *A. baumannii* suşlarında yaptığı çalışmada sırasıyla imipenem, meropenem, piperasilin tazobaktam direncini %61, %64, %90 olarak bulmuştur (15). Kuşçu ve arkadaşları YBÜ suşlarında yaptığı çalışmada imipenem direncini %80, meropenem direncini %81, piperasilin tazobaktam direncini %93, sefoperazon sulbaktam direncini ise %71 olarak saptanmıştır (20). Ertürk ve arkadaşları ise *A. baumannii* suşlarında beta-laktam antibiyotik direncini imipenem için %92, meropenem için %76, piperasilin tazobaktam için %80 olarak saptamışlardır (21). Türkiye'de yapılmış diğer çalışmalar incelendiğinde imipenem direncinin %31-92, meropenem direncinin %43-92, piperasilin tazobaktam direncinin %35-95, sefoperazon sulbaktam direncinin %47-75 olduğu görülmüştür (3,6,10,22). Sağlık Bakanlığı 2011 yılı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) raporunda *A. baumannii* suşlarında karbapenem direncinin Türkiye genelinde ortalama değeri % 83.7 olarak bildirmiştir (23).

Acinetobacter türlerinde DNA giraz (topoizomeraz II) veya topoizomeraz IV enzimleri kodlayan genlerin mutasyonu kinolon direncinden sorumludur. Bunun yanında kinolonlara eflüks pompası nedeniyle de direnç kazanırlar (1,4). Mansur ve arkadaşları yaptıkları çalışmada siprofloksasin direnci %84, levofloksasin direnci %89, Kuşçu ve arkadaşları yaptığı çalışmada sırasıyla siprofloksasin ve levofloksasin direnci %97 ve %90 oranlarında bildirilmiştir (15,20). Balcı ve arkadaşları ise siprofloksasin direncini %82, levofloksasin direncini %76 olarak saptamışlardır (16). Özer ve arkadaşları çalışmalarının sonucunda siprofloksasin direncini %89 bulmuşlardır (24). Ulusal benzer diğer çalışmalarda da siprofloksasin direnci %50-91, levofloksasin direnci %75-91 aralığında bildirilmiştir (4,10,17,22,25). Bizim çalışmamızda siprofloksasin direnci %79, levofloksasin direnci %73 idi.

Acinetobacter türlerinde aminoglikozid direnci çoğunlukla aminoglikozid modifiye edici enzimlerin üretiminden kaynaklanır ancak eflüks pompası da direnci destekler (1,4).

Mansur ve arkadaşları yaptıkları çalışmada amikasin direncini %86, gentamisin direncini %79 olarak bildirmişlerdir (15). Kuşçu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sırasıyla amikasin ve gentamisin direnci %87 ve %97 oranlarındaydı (20). Özdemir ve arkadaşları çalışmalarında amikasin direnci %76, gentamisin direnci %81 olarak saptanmıştır (10). Özer ve arkadaşları çalışmalarının sonucunda amikasin direncini %94, gentamisin direncini %94 olarak bulmuşlardır (24). Ulusal diğer çalışmalarda da amikasin direnci %44-82, gentamisin direnci %75-90 arasındaydı (13,16,17,21,22). Bizim çalışmamızda amikasin direnci %64, gentamisin direnci %67 idi.

Çoklu antibiyotik dirençli (ÇAD) *A.baumannii* infeksiyonlarında kolistin ve tigesiklin tedavi seçeneklerimiz arasındadır. Mansur ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kolistin duyarlılığını %91, tigesiklin duyarlılığını %100; Özdemir ve arkadaşları çalışmalarında kolistin duyarlılığını %100, tigesiklin duyarlılığını %99 olarak saptamışlardır (10,15). Kurtoğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sırasıyla kolistin duyarlılığını %95-99 arasında, tigesiklin duyarlılığı ise %79-88 arasında bildirmişlerdir (17). Bizim çalışmamızda kolistin ve tigesiklin duyarlılığımız %100 idi.

Çalışmamızda olduğu gibi farklı araştırmacılar da kolistin ve tigesiklinin en etkili antimikrobiyal ajan olduğunu, ancak karbapenemler için yüksek direnç oranlarını bildirmişlerdir. Kolistin ve tigesiklin için direnç oranlarında artma da dikkat çekicidir. Ancak *Acinetobacter*'lerde imipenem direnci kaygı verici boyuttadır (26).

Sonuç olarak *A.baumannii* infeksiyonları yüksek antibiyotik direnç oranlarına sahip olup, yeni antimikrobiyalere de eflüks pompasını kullanarak kolayca direnç geliştirebilmektedir. Hastane ortamına hızla adapte olurlar, ciddi hastane infeksiyonları yapabilmelerinin yanısıra hasta-

ne salgınlarına da yol açabilmektedir. A.baumannii enfeksiyonlarının tedavisi gün geçtikçe zorlaşmaktadır. İzolasyon kurallarına uyumun sağlanması, personel eğitimi ve

akılcı antibiyotik kullanımı politikaları A.baumannii enfeksiyonlarının önlenmesinde ödün verilmemesi gereken uygulamalardır.

KAYNAKLAR

1. Çiftçi İH, Aşık G. Acinetobacter baumannii antibiyotik direnç mekanizmaları, ANKEM Derg 2011; 25: 196-207.
2. Lin YC, Sheng WH, Chang SC, et al. Application of a microsphere-based array for rapid identification of Acinetobacter spp. with distinct antimicrobial susceptibilities. J Clin Microbiol 2008; 46: 612-617.
3. Maragakis LL, Perl TM. Acinetobacter baumannii: Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. Clin Infect Dis 2008; 46: 1254-1263.
4. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: Emergence of a successful pathogen, Clin Microbiol Rev 2008; 21: 538-582.
5. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. Euro Surveill 2008; 20:13
6. Ağca H. Yoğun bakımda antibiyotik duyarlılıkları. J Clinical Analytical Medicine 2013; 4: 27-29.
7. Dizbay M, Çağlar Ö, Arman D. Ventilatörle ilişkili pnömoni etkenlerinde çoklu ilaç dirençli Acinetobacter baumannii suşlarında sefoperazon- sulbaktam ile netilmisin kombinasyonunun invitro sinerjistik etki. ANKEM Derg 2008; 22: 28-31.
8. Gür D, Gülay Z, Arıkan Ö. Türkiye'de hastane izolatu gram negatif bakterilerde yeni beta laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: çok merkezli HİTİT sürveysinin sonuçları. Mikrobiyoloji Bülteni 2008; 42: 37-44.
9. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 148-165.
10. Özdemir M, Erayman İ, Gündem NS, Baykan M, Baysal B. Hastane enfeksiyonu etkeni Acinetobacter baumannii suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM Derg 2009; 23: 127-132.
11. Goic-Barisic I, Tonkic M. The review of carbapenem resistance in clinical isolates of Acinetobacter baumannii. Acta Med Croatica 2009; 63: 285-296.
12. Sydnor ER, Perl TM. Hospital epidemiology in acute-care settings. Clin Microbiol Rev 2011; 24: 141-173.
13. van der Broek PJ, van der Reijden TJK, van Strijen E, Helmig-Schurter AV, Bernards AT, Dijkshoorn L. Endemic and epidemic acinetobacter species in a university hospital: an 8-year survey. J Clin Microbiol 2009; 47: 3593-3599.
14. Aral M, Doğan S, Ece Paköz Nİ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Acinetobacter baumannii suşlarının antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması. ANKEM Derg 2010; 24: 215-219.
15. Mansur A, Kuzucu Ç, Ersoy Y, Yetkin F. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde 2008 yılında yatan hastalardan izole edilen Acinetobacter baumannii suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2009; 23: 177-181.
16. Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Türk Arbaş E, Erayman İ. Nozokomiyal Acinetobacter baumannii suşlarının antibiyotik duyarlılığı. ANKEM Derg 2010; 24: 28-33.
17. Kurtoğlu MG, Opuş A, Kaya M, Keşli R, Güzelant A, Yüksekaya Ş. Bir Eğitim Araştırma Hastanesinde Klinik örneklerinden izole edilen Acinetobacter baumannii suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010). ANKEM Derg 2011; 25: 35-41.
18. Jones RN, Kirby JT, Paul R. Rhombert PR. Comparative activity of meropenem in US medical centers (2007): initiating the 2nd decade of MYSTIC program surveillance, Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 61: 203-213.
19. Su CH, Wang JT, Hsiung CA, et al. Increase of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii infection in acute care hospitals in Taiwan: Association with hospital antimicrobial usage. PLoS ONE 2012; 7: e37788.
20. Kuşçu F, Ozturk D B, Tutuncu E, Uslu M, Gurbuz Y, Gulen G, Şencan İ. Coğul antibiyotik dirençli Acinetobacter baumannii izolatlarında tigesiklin duyarlılık oranlarının E-Test yöntemiyle araştırılması, Klimik Derg 2009; 22: 48-51.
21. Ertürk A, Çopur Çiçek A, Köksal E, Köksal Ş, Özyurt S. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2012; 26: 1-9.
22. Biçmen C, Şenol G, Eriş FN, Florat N. Antibiotic susceptibility and carbapenem resistance of Gram negative bacilli recovered from various specimens of hospitalized patients in a Training Hospital for Chest Diseases. Turk Mikrobiyol Cem Derg 2004; 34: 37-45.
23. T.C.Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveysansı (UHESA) Raporu, Özet Veri 2012; 20.
24. Özer B, Otkun T, Memiş D, Otkun M. Yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotik. İnfeksiyon Derg (Turkish Journal of Infection) 2006; 20: 165-170.
25. Kurultay N, Aran G, Gündoğdu N, Güngör S. Yoğun bakım ünitelerinde alt solunum yolu örneklerinden saptanan nonfermantatif gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2012; 26 (EK 1).
26. Michalopoulos A, Falagas ME. Treatment of Acinetobacter infections. Expert Opin Pharmacother 2010; 11: 779-788.