

# Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Türlerinin Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Araştırılması

Ekrem KİREÇÇİ\*, Murat KİREÇÇİ\*\*, Mehmet AKSU\*\*

\*Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

\*\*Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, Mart 2012-Mayıs 2013 tarihleri arasında Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda izole edilen 47 *Acinetobacter baumannii* suşunun, gönderildiği klinikler ve örneklerin dağılımı ile çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları incelenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Suşların izolasyon ve identifikasyonlarında, klasik yöntemler ve VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılmıştır.

**Bulgular:** *A. baumannii* suşları, balgam (%40.4), yara materyali (%36.2), idrar (%17) ve kan (%6.4) örneklerinden izole edilmiştir. *A. baumannii* izolatları başlıca, yoğun bakım (%49) ve cerrahi kliniklerden (%13) gelen örneklerde saptanmıştır. İzole edilen suşların %100.0'i kolistin, %21.3'ü netilmisin, %19.2'si imipenem, %14.9'u tigesiklin, %12.7'si sefepim ve meropenem, %10.6'sı piperasiltazobaktam ve levofloksasin, %8.5'i gentamisin, siprofloksasin ve sefoperazon-sulbaktam, %6.4'ü ampisilinsulbaktam ve seftiriaksona duyarlı olarak saptanmıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda, hastanemizde izole edilen *Acinetobacter* suşlarına in-vitro etkinliği en duyarlı antibiyotik kolistindir. İzolatların, beta laktam grubu antibiyotiklere, karbapenemlere ve diğer antibiyotiklere direnç oranlarının yüksek olduğu belirlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** *Acinetobacter*, antimikrobiyal direnç, nosokomiyal patojenler

## SUMMARY

**Investigation of the Antibiotic Susceptibility of *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Clinical Samples**

**Objective:** In this study the antibiotic susceptibilities of *Acinetobacter baumannii* strains isolated in the Microbiology Laboratory of Kahramanmaraş Necip Fazıl City Hospital, Kahramanmaraş, Turkey, between March 2012 and May 2013, were investigated.

**Materials and Methods:** Isolation and identification of the *A. baumannii* isolates were performed by conventional methods and VITEK 2® (bioMérieux, France) automated system.

**Results:** *A. baumannii* strains were isolated from the following clinical samples in respective percentages: sputum (40.4%), 36.2% wound scrapings (36.2%), urine (17%) and blood samples (6.4%). These strains were mainly isolated from the intensive care units (49%) and surgery wards (13%). *A. baumannii* strains tested were susceptible to colistin (100%), netilmicin (21.3%), imipenem (19.2%), tigecycline (14.9%), cefepime and meropenem (12.7%), to piperacillin-tazobactam and levofloxacin (10.6%), to gentamicin, ciprofloxacin and cefoperazone-sulbactam (8.5%), to ampicillin-sulbactam and ceftriaxone (6.4%) in respective percentages.

**Conclusion:** It was concluded that colistin was the most effective antibiotic for *Acinetobacter* spp. isolated in our center. High rates of resistance to beta-lactam antibiotics including carbapenems, and other antibiotics were remarkable.

**Key words:** *Acinetobacter*, antimicrobial resistance, nosocomial pathogens

## GİRİŞ

*Moraxellaceae* ailesinin *Acinetobacter* genusunda yer alan türler, Gram negatif, oksidaz negatif, katalaz pozitif ve nonfermentatif çomakçık şekilli bakterilerdir<sup>(1)</sup>. *Acinetobacter* türleri yara,

üriner sistem, endokardit, sepsisemi, menenjit ve pnömoni gibi çeşitli enfeksiyonlardan izole edilebilmektedirler<sup>(2)</sup>. Hastane kaynaklı patojenler arasında sıklıkla karşılaşılan *Acinetobacter*'lerin, çoğul dirençli olmalarından dolayı özellikle yoğun bakım ünitelerindeki

Alındığı tarih: 11.03.2014

Kabul tarihi: 22.04.2015

Yazışma adresi: Ekrem Kireççi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş e-posta: ekremkirecci@gmail.com

enfeksiyonlarının tedavisinde büyük sorunlar yaşanmaktadır<sup>(3)</sup>. Klinik örneklerden en sık izole edilen tür *Acinetobacter baumannii* olmakla birlikte, *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. lwoffii* ve *A. junii* gibi diğer türlerde saptanabilmektedir<sup>(1)</sup>. Bu bakterilerin neden olduğu nozokomiyal enfeksiyonlarda, malignite, yanık, cerrahi girişimler ve bağışıklık sistemini baskılayan daha bir çok faktör predispozan olarak rol oynamaktadır<sup>(2,3)</sup>. Bu çalışmada, hastanemizdeki çeşitli klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarının antimikrobiyal direnç paternini saptayarak antibiyotik uygulamasında yol gösterici olması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada incelenen *A. baumannii* suşları, Mart 2012-Mayıs 2013 tarihleri arasında Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole ve tanımlanmıştır. Suşların tanımlanmasında, Gram boyama, mikroskopik inceleme, biyokimyasal testler (katalaz, oksidaz vb.) gibi klasik yöntemler ile VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemleri kullanılmıştır. Bu suşların çeşitli antibiyotiklere (kolistin, gentamisin, netilmisin, imipenem, meropenem, tigesiklin, piperasilin-tazobaktam, levofloksasin, siprofloksasin, sefepim, seftriaksona, sefoperazon-sulbaktam ve ampisilin-sulbaktam) duyarlılıkları, CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) standartlarına uygun olarak belirlenmiştir<sup>(4)</sup>.

## BULGULAR

Çalışmamızda tanımlanmış 47 *Acinetobacter* izolatının tamamı, *A. baumannii* suşu olarak belirlenmiştir. Bu suşların örnekler göre dağılımı incelendiğinde en fazla balgam (%40.4) ve yara sürüntüsünden (%36.2) izole edilmiştir (Tablo 1).

*A. baumannii* suşlarının kliniklere göre dağılımı

**Tablo 1. İzole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının klinik örnekler göre dağılımı**

Klinik örnekler	Suş sayısı (n)	%
Balgam	19	40.4
Yara sürüntüsü	17	36.2
İdrar	8	17.0
Kan	3	6.4
Toplam	47	100

Tablo 2'de belirtilmiştir. Buna göre suşlar, en sık genel yoğun bakım birimlerinden (%36) izole edilirken, cerrahi klinikler (%13) ikinci sırada yer almıştır.

**Tablo 2. *Acinetobacter baumannii* suşlarının izole edildiği kliniklere göre dağılımı**

Klinikler	Suş sayısı (n)	%
Genel Yoğun Bakım	17	36.1
Cerrahi Klinikler*	6	12.8
Göğüs Hastalıkları Servisi	6	12.8
Reanimasyon Yoğun Bakım	6	12.8
İntaniye Servisi	5	10.6
Ortopedi Servisi	4	8.5
Nefroloji Servisi	3	6.4
Toplam	47	100.0

\*Genel Cerrahi, Plastik Cerrahi, Kalp Damar Cerrahi, Göğüs Cerrahi

İzole edilen suşların %100.0'ı kolistin, %21.3'ü netilmisin, %19.2'si imipenem, %14.9'u tigesiklin, %12.7'si sefepim ve meropenem, %10.6'sı piperasilin-tazobaktam ve levofloksasin, %8.5'i gentamisin, siprofloksasin ve sefoperazon-sulbaktam, %6.4'ü ampisilin-sulbaktam ve seftriaksona duyarlı olarak saptanmıştır. İzole edilen suşların in vitro antibiyotik duyarlılıkları Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3. İzole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranları.**

Antibiyotik	Duyarlılık (n)	%
Kolistin	47	100.0
Netilmisin	10	21.3
İmipenem	9	19.2
Tigesiklin	7	14.9
Sefepim	6	12.7
Meropenem	6	12.7
Piperasilin-tazobaktam	5	10.6
Levofloksasin	5	10.6
Gentamisin	4	8.5
Siprofloksasin	4	8.5
Sefoperazon-sulbaktam	4	8.5
Ampisilin-sulbaktam	3	6.4
Seftriakson	3	6.4

## TARTIŞMA

Nozokomiyal bir patojen olan *Acinetobacter* türleri, yoğun bakım ünitelerinde ve özellikle ventilatörle ilişkili pnömonisi olan hastalardan sıklıkla izole edilmektedir. Bu patojenler hastane enfeksiyonları ile ilişkili olarak, nozokomiyal menenjit, peritonit, yumuşak doku enfeksiyonları, bakteriyemi, üriner sistem enfeksiyonları ve osteomyelit, gibi çeşitli enfeksiyona neden olmaktadır<sup>(3,5)</sup>. Hastane kaynaklı olan bu enfeksiyonların risk faktörleri arasında; uzun süreli antibiyotik kullanımı, yoğun bakım ünitesinde yatış süresinin artması, damar içi kateterizasyon, idrar sondası, endotrakeal tüp, mekanik ventilatöre bağlı kalma ve enteral beslenme sayılabilir<sup>(6)</sup>. Hastane kaynaklı *Acinetobacter* türleri ve diğer nozokomiyal bakterilerde genellikle çoklu antibiyotik direnci görülmektedir. Bu patojenlerin oluşturdukları enfeksiyonların tedavisi oldukça güçtür ve hastanelerin çözülmesi gereken en önemli sorunlarından birisi hâline gelmiştir<sup>(7)</sup>.

Ülkemizde farklı merkezlerdeki hastanelerden izole edilen *Acinetobacter* suşları ile antibiyotik duyarlılıklarının araştırıldığı çok sayıda çalışma yapılmıştır<sup>(3,8-14)</sup>. Bu araştırmalarda elde edilen veriler ile çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde; 2005 yılında çok merkezli olarak yapılan HİTİT sürveyansında, hastane izolatu *A. baumannii* suşlarında üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere yüksek oranda direnç saptanırken, imipenem ve sefoperazon-sulbaktamın in vitro duyarlılığının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu sürveyansda suşlar, en sık yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan ve idrar örneklerinden izole edilmiştir<sup>(8)</sup>. Ülkemizde yapılan diğer araştırmalarda ve çalışmamızda ise izolatlar en fazla solunum sistemi örneklerinde ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda saptanmıştır<sup>(9-13)</sup>. Nozokomiyal *Acinetobacter*'ler hasta vücudunda birçok organ ve dokuya yerleşmekle birlikte, en sık solunum

sisteminde tutulum göstermektedir. Bu durum özellikle yoğun bakım ünitesi hastalarında görülen ventilatörle ilişkili *Acinetobacter* pnömonisinin nedenini açıklamaktadır<sup>(6,9)</sup>.

*Acinetobacter*'ler çeşitli direnç mekanizmaları sayesinde birçok antibiyotiğe çoklu direnç geliştirebilmektedir. Beta laktam grubu antibiyotiklere direnci sağlayan kromozomal ve plazmid kökenli beta laktamazlar (TEM1, TEM2, ACE1, ACE2 vb.) ile genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (GSBL) aktivitesinin önemli rolü bulunmaktadır. Ayrıca diğer antibiyotik gruplarına dirençlikte de modifiye edici enzimler, bakteriyal hedef yapıların değişimi gibi, birçok direnç mekanizmasının olduğu belirtilmektedir<sup>(6,15,16)</sup>. *Acinetobacter*'lerin gelişmiş direnç yetenekleri, hastane enfeksiyonlarının tedavi ve eradikasyonunda ciddi sorunlara yol açmaktadır<sup>(6,17)</sup>. Hastane kaynaklı *Acinetobacter* enfeksiyonların tedavisinde özellikle karbapenem grubu antibiyotikler önemli olup, sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda, dünyada ve ülkemizde karbapenem direnç oranlarının arttığı görülmektedir<sup>(3,11)</sup>. Karbapenemlere yüksek direnci gösteren, Gözütok ve ark.<sup>(10)</sup> %91, Iraz ve ark.<sup>(11)</sup> %92, Kuşçu ve ark.<sup>(14)</sup> %80 gibi araştırma sonuçları ile çalışmamızdaki in vitro direnç oranlarının (imipenem %80.8, meropenem %87.3) benzer şekilde yüksek olduğu saptanmıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda diğer antibiyotik gruplarının in vitro duyarlılığı değerlendirildiğinde; *A. baumannii* izolatlarının sefoperazon-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam ve sefalosporinlere %90-100 oranında yüksek direnç görülmüştür<sup>(11,13,18,19)</sup>. Çalışmamızda, piperasilin-tazobaktama %89.4, sefoperazon-sulbaktama %91.5, seftriaksona %93.6 ve sefepime %87.3'i oranlarında direnç bulunmuştur. Bu araştırmada aminoglikozitlerden gentamisin (%91.5), netilmisine (%78.7) oranla daha dirençli olduğu saptanırken, ülkemizde yapılan diğer araştırmalarda ise farklı oranlarda (%37-100) dirençlilik

görüşmüştür<sup>(20-25)</sup>. Geniş spektrumlu olmakla birlikte, klinikte kısıtlı kullanılan ve Türkiye’de yaklaşık altı yıldır tedavide yer alan tigesiklinin direnç oranının farklı çalışmalarda düşük oranda olduğu (%11-16) tespit edilmiştir<sup>(9,10,26)</sup>.

Çalışmamızda ise tigesikline yüksek oranda (%85.1) direnç saptanmıştır, ancak tigesiklin için bu durum dilüsyon tekniği gibi farklı antibiyogram testlerinde değişebilmektedir. Çoklu ilaç direnci ile tedavi seçeneklerindeki büyük sorun bu patojenlere karşı kolistin antibiyotiğini önemli hâle getirmiştir. Kliniklerde sınırlı kullanımı ve toksik etkilerine rağmen, kolistin birçok araştırmada<sup>(27-29)</sup> ve çalışmamızda, *Acinetobacter*’lere karşı duyarlılığın en yüksek olduğu antibiyotik olmuştur.

Sonuç olarak, hastane kaynaklı *Acinetobacter* enfeksiyonlarındaki artışa paralel olarak antibiyotik dirençliliği de artmakta ve klinisyenler için tedavi seçenekleri her geçen gün azalmaktadır. Ülkemizde enfeksiyonların kontrolünde ve takibinde, düzenli sürveyans çalışmaları ile ulusal veriler elde edilmeli ve radikal antibiyotik kullanım politikaları belirlenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds.). Principles and Practice Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Inc. 2000:2339-44.
2. Speller DCE, Humphreys H. Hospital-acquired infection. In: Collier L, Balows A, Sussman M (Eds.). Topley & Wilson’s Microbiology and Microbial Infections. 9th ed. London: Arnold; 1998. p.187-229.
3. Karagöl Ç. Hastane kökenli *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları ve imipenem dirençli izolatların genotipleme. [Uzmanlık Tezi], Edirne: Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2008.
4. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100-S22. Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2012.
5. Akalın H. Çoklu ilaç direncinde tedavi yaklaşımı ve ilaç politikaları. *ANKEM Derg* 2007;21:186-91.
6. Başustaoğlu A, Özyurt M. Nozokomiyal patojen olarak *Acinetobacter*’lerin mikrobiyolojik, klinik ve epidemiyolojik özellikleri. *Hastane İnfeksiyon Derg* 1998; 2:88-93.
7. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill* 2008;13 pii:19045
8. Gür D, Gülay Z, Arıkan Akan Ö ve ark. Türkiye’de hastane izolatu Gram negatif bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: Çok merkezli HİTTİT sürveyansının sonuçları. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42:537-44.
9. Güzel Kurtoğlu M, Opuş A, Kaya M, Keşli R, Güzelant A, Yüksekaya Ş. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010). *ANKEM Derg* 2011; 25:35-41.
10. Gözütok F, Mutlu Sarıgüzel F, İlhami Çelik İ, Berk E, Aydın B, Güzel D. Hastane enfeksiyonu etkeni *Acinetobacter baumannii* suşlarının antimikrobiyal direnç oranlarının araştırılması. *ANKEM Derg* 2013; 27:7-12.
11. İraz M, Ceylan A, Akkoyunlu Y. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* türlerinde antibiyotik direnç oranlarının incelenmesi. *ANKEM Derg* 2012; 26:80-5. <http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2012.080>
12. Özdem B, Gürelik FÇ, Çelikköle N, Bahkçı H, Açıkgöz ZC. Çeşitli klinik örneklerden 2007-2010 yıllarında izole edilen *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik direnç profili. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45:526-34.
13. Aral M, Doğan S, Paköz NİE. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması. *ANKEM Derg* 2010; 24:215-9.
14. Kuşçu F, Öztürk D, Tütüncü EE, ve ark. Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tigesiklin duyarlılık oranlarının E-test® yöntemiyle araştırılması. *Klinik Derg* 2009; 22:48-51.
15. Rice LB. Challenges in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006; 43(Suppl 2):S100-S5. <http://dx.doi.org/10.1086/504487>
16. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1254-63. <http://dx.doi.org/10.1086/529198>
17. Dal T, Dal MS, Ağır İ. *Acinetobacter baumannii*’de antibiyotik direnci ve AdeABC aktif pompa sistemleri: Literatürün gözden geçirilmesi. *Van Tıp Derg* 2012; 19:137-48.
18. Özer M, Tatman Otkun M, Memiş D, Otkun M. Yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotik kullanımı. *İnfeksiyon Derg* 2006; 20:165-70.
19. Mansur A, Kuzucu Ç, Ersoy Y, Yetkin F. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi’nde 2008 yılında yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2009; 23:177-81.
20. Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Türk Arıbaş E, Erayman İ. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2010; 24:28-33.
21. Güdücüoğlu H, Berktas M, Bozkurt H, Kurtoğlu MG, Gülmez S. *Acinetobacter baumannii* suşlarında

- 1997-2000 yıllarında gözlenen antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2002; 16:36-9.
22. **Çolpan A, Güngör Ş, Baykam N, Dokuzoğuz B.** Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik direnç durumlarının araştırılması. *Infeks Derg* 2002; 16:55-8.
23. **Sarıgül FM.** *Acinetobacter baumannii* bakteriyemisi: Epidemiyoloji ve kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları. [Uzmanlık Tezi] Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2008.
24. **Hancock RE.** Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative Gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis* 1998; 27(Suppl 1):S93-S9. <http://dx.doi.org/10.1086/514909>
25. **Zer Y, Akın FEÖ, Namıduru M.** *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması. *Infeks Derg* 2007; 21:193-6.
26. **Akın FÖ, Bayram A, Balcı İ.** Çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında kolistin, polimiksin B ve tigesiklin direncinin saptanmasında disk difüzyon, E-test ve buyyon mikrodilüsyon yöntemlerinin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44:203-10.
27. **Bogiel T, Kwiecińska-Piróg J, Jachna-Sawicka K, Gospodarek E.** Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Med Dosw Mikrobiol* 2010; 62:119-26.
28. **Evren E, Göçmen JS, Demirbilek M, Alışkan HE.** Çeşitli klinik örneklerden izole edilen çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarının imipenem, meropenem, kolistin, amikasin ve fosfomisin duyarlılıkları. *Gaziantep Med J* 2013; 24:1-4. <http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2013.01>
29. **Villalon P, Valdezate S, Medina-Pascual MJ, Rubio V, Vindel A, Saez-Nieto JA.** Clonal diversity of nosocomial epidemic *Acinetobacter baumannii* in Spain. *J Clin Microbiol* 2011; 49:875-82. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01026-10>