



Klinik çalışma /Clinical study

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *ACINETOBACTER BAUMANNII* ISOLATED FROM CLINICAL SAMPLES

Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antimikrobiyal direnç

Ali Rıza Atasoy¹, Engin Karakeçe², Hüseyin Agah Terzi², İhsan Hakkı Çiftci¹

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD¹, S.B. SAÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı², Sakarya.

Yazışma adresi: Uzman Ali Rıza Atasoy, atasoya@hotmail.com

Cer San D (J Surg Arts), 2014;7(1):7-10. <http://dx.doi.org/10.14717/jsurgarts.2014.156>

ABSTRACT

Antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* isolated from clinical samples since the identification of members of the genus *Acinetobacter* as nosocomial pathogens has accumulated a lot of knowledge. The clinical isolates were generally susceptible to antimicrobial agents in the first invitro studies, it is relatively easier to treat disease organisms could be formed. However, consecutive studies have shown that increasing rates of resistance in clinical isolates. In particular, *A. baumannii* complex is resistant to antimicrobial agents commonly used today. In this study we aimed determination of antimicrobial resistance pattern of hospital strains of *Acinetobacter*, empirical treatment and intended to be guiding the implementation of antibiotic usage policies.

We conducted this study from January 2012 to January 2013 at Medical Microbiology Laboratories of Sakarya University Educational and Research Hospital. Samples from our laboratory breeding rates of antimicrobial resistance of *A. baumannii* isolates were investigated retrospectively. Samples were subculture to blood agar, eosin methylene blue agar (EMB) and chocolate agar. Following the work of identification and antibiotic susceptibility studies with conventional culture Vitek2 (bioMerieux, France) automated system was used. Antibiotic susceptibility tests were done according to the recommendations of Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI).

In our study, 212 *A. baumannii* isolates distribution rate according to the sample type were found 102 (48,1%), 32 (15,1%), 30 (14,2%), 22 (10,4%) and 14 (6,6%) in tracheal aspirates, blood, urine, wound and sputum respectively. *A. baumannii* isolates, isolated from urine samples, were shown statistical significant low resistance ($p<0,05$).

In contrast to previous studies in our study examined the connection between the sample type and anti-biotic resistance and urine samples that were found to be more sensitive to antibiotics. We believe that this results will be helpful for expand range of views in subsequent studies.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, antimicrobial resistance.

ÖZET

Acinetobacter cinsi üyelerinin nozokomiyal patojenler olarak tanımlanmasından beri, ciddi bilgi birikimi sağlanmıştır. İlk klinik izolatlar genel olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlı bulunmuş, oluşturduğu hastalıklarda göreceli olarak daha kolay tedavi edilebilmiştir. Ancak, ardışık araştırmalar klinik izolatlarda direnç oranlarında artış olduğunu göstermiştir. Özellikle, klinik *Acinetobacter* izolatlarının büyük bölümünü oluşturan *Acinetobacter baumannii* kompleksi günümüzde yaygın kullanılan antimikrobiyal ajanlara dirençlidir. Bu çalışmada klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarının direnç oranları irdelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda Ocak 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarlarına gönderilen örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarının direnç oranları geriye dönük olarak araştırılmıştır.

Laboratuvarımıza gelen örneklerin kanlı agar, eozin metilen blue agar (EMB) ve çukulata agara

subkültürleri yapılmıştır. Konvansiyonel kültür çalışmalarını takiben yapılan identifikasyon ve antibiyogram çalışmalarında Vitek 2 (bio- Merieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri göz önüne alınarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda izole edilen 212 *A. baumannii* suşunun örnekler göre dağılımının; 102 (%48,1) trakeal aspirat, 32 (%15,1) kan, 30 (%14,2) idrar, 22 (%10,4) yara ve 14 (%6,6) balgam şeklinde olduğu saptanmıştır. İdrar örneklerinden izole edilen *A. baumannii* izolatları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük direnç göstermiştir ($p<0,05$).

Daha önceki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda örnek tipi ve antibiyotik direnci arasındaki bağlantı incelenmiş ve idrar örneklerinin antibiyotik duyarlılığının daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu sonucun bundan sonraki çalışmaların inceleme alanını genişletmesinde faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, antimikrobiyal direnç.

GİRİŞ

Acinetobacter türleri doğadan, nemli yüzeyler ve solunumsal tedavi ekipmanları gibi hastane ortamlarından izole edilirler. Aynı zamanda insan cildi gibi kuru yüzeylerde uzun süre yaşayabilme özelliğine sahiptirler.

Acinetobacter baumannii insanda en sık rastlanan patojen tür olup pnömoni, bakteriyemi, menenjit, yara enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonlarına sebep olmaktadır. Hastanede kalış süresinin uzunluğu, geniş spektrumlu antibiyotik alımı, mekanik ventilasyon, cerrahi invaziv uygulamalar ve altta yatan ciddi bir hastalık bu bakterilerin kolonizasyon ve enfeksiyonu için risk faktörleridir (1-5).

Acinetobacter üyelerinin 1970'lerin başlarında nozokomiyal patojenler olarak tanımlanmasından bu yana, ciddi bilgi birikimi sağlanmıştır. İlk klinik izolatlar ampisilin, gentamisin, kloramfenikol ve nalidiksik asit gibi sık olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlı bulunmuş, ancak zaman içerisinde *A. baumannii* kompleksine ait klinik izolatların direnç oranlarında artış gözlenmiştir(6). Günümüzde aminopenisilinler, üreidopenisilinler, geniş spektrumlu sefalosporinler, çoğu aminoglikozidler, kinolonlar, kloramfenikol ve tetrasiklinler gibi sık kullanılan antibakteriyel ajanlara dirençlidir (6). Son yıllarda *A. baumannii*'de ortaya çıkan çoklu ilaç direnci (ÇİD), enfeksiyonların tedavisinde karbapenemlerin (imipenem, meropenem) yoğun kullanımına neden olmuştur (6). Bu durum karbapenem dirençli suşların seçilmesine neden olmuş ve hemen her hastaneden karbapenem dirençli suşların bildirimi yapılmaya başlamıştır(7). Karbapenem dirençli izolatların enfeksiyonlarında tedavi arayışı neticesi kolistin bir alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır(8). Ek olarak *Acinetobacter* türlerine karşı aktiviteye sahip sulbaktam ile ampisilin veya polimiksin B, imipenem ve rifampisin gibi değişik antibiyotik kombinasyonlarının başarılı kullanımını bildirilmiştir (9,10). Benzer şekilde tigesiklinin dirençli izolatlara karşı aktivite gösterdiği de ifade edilmiştir (11).

Çalışmada son yıllarda artan önemiyle dikkatleri çeken *A. baumannii* suşlarının hastanemizdeki antimikrobiyal direnç profillerinin belirlenmesi ve bu direncin örnek tipi bakımından irdelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2012 -Ocak 2013 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarlarına çeşitli kliniklerden gönderilen örneklerden rutin bakteriyolojik işlemleri sonrası izole edilen *A. baumannii* suşları dahil edildi. Laboratuvarımıza gelen örneklerin kanlı agar, eozin metilen blue agar (EMB) ve çukulata agara kültürleri yapıldı. Konvansiyonel kültür çalışmalarını takiben yapılan identifikasyon ve antibiyogram çalışmalarında Vitek 2 (bioMerieux, Fransa) otomatize sistemi kullanıldı. Örneklerde üreyen *A. baumannii* izolatlarının kolistin, tigesiklin, amikasin, gentamisin, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametaksazol, sefoperazon-sulbaktam, meropenem, imipenem, levofloksasin, siprofloksasin, sefepim, seftazidim, ampisilin/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam ve piperasiline direnç oranları retrospektif olarak araştırıldı. Antibiyotik duyarlılık deneyleri Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre yapıldı(12). Kontrol suşu olarak *A. baumannii* ATCC 19606 kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen suşların antibiyotik duyarlılıkları arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığı SPSS 16.0 programı kullanılarak ki-kare testi ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede, p değeri <0.05 ise, anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda izole edilen 212 *A. baumannii* suşunun örnekler göre dağılımının; 102 (%48,1) trakeal aspirat, 32 (%15,1) kan, 30 (%14,2) idrar, 22 (%10,4) yara, 14 (%6,6) balgam ve 13 (%6,1) diğer şeklinde olduğu saptanmıştır. Daha önceki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda örnek tipi ve antibiyotik direnci arasındaki bağlantı incelenmiş ve Tablo 1'de gösterildiği şekilde idrar örneklerinin antibiyotik duyarlılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda irdelenen suşlar kolistine (%100), tigesikline (%69,1) ve amikasine (%41,4) duyarlı oldukları, Gram negatif etkenlerin tedavisinde sıklıkla tercih edilen karbapenemlere (>80) ciddi oranda dirence sahip oldukları gözlenmiştir. İdrar örneklerinden izole edilen suşlarda direnç oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Özellikle karbapenemlere duyarlılık düzeyleri dikkat çekici bulunmuştur.

| Tablo 1: <i>A. baumannii</i> suşlarının izole edildiği örnek tipi ve antibiyotik direnci. | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|
| Örnek tipi n (%) | AK | | GN | | MEM | | IPM | | TET | | SİP | | SEF | |
| | R | % | R | % | R | % | R | % | R | % | R | % | R | % |
| Trakeal aspirat 102 (48,1) | 44 | 43.1 | 59 | 57.8 | 89 | 87.3 | 89 | 87.3 | 78 | 76.5 | 92 | 90.2 | 93 | 91.2 |
| Kan 32 (15,1) | 11 | 34.4 | 14 | 43.8 | 29 | 90.6 | 29 | 90.6 | 23 | 71.9 | 30 | 93.8 | 30 | 93.8 |
| İdrar 30 (14,2) | 8 | 26.7 | 8 | 26.7 | 15 | 50.0 | 15 | 50.0 | 11 | 36.7 | 17 | 56.7 | 16 | 53.3 |
| Yara 22 (10,4) | 6 | 27.3 | 11 | 50.0 | 21 | 95.5 | 19 | 86.4 | 9 | 40.9 | 19 | 86.4 | 21 | 95.5 |
| Balgam 14 (6,6) | 7 | 50.0 | 9 | 64.3 | 12 | 85.7 | 12 | 85.7 | 10 | 71.4 | 12 | 85.7 | 12 | 85.7 |
| Kateter 5 (2,3) | 4 | 80.0 | 2 | 40.0 | 5 | 100.0 | 5 | 100.0 | 2 | 40.0 | 4 | 80.0 | 4 | 80.0 |
| Diğer 8 (3,8) | 3 | 37.5 | 5 | 62.5 | 5 | 62.5 | 5 | 62.5 | 4 | 50.0 | 7 | 87.5 | 5 | 62.5 |
| p | | <0.05 | | <0.05 | | <0.05 | | <0.05 | | <0.05 | | <0.05 | | <0.05 |
| TOPLAM | 83 | 39,2 | 108 | 50,9 | 176 | 83,0 | 174 | 82,1 | 137 | 64,6 | 181 | 85,4 | 181 | 85,4 |
| AK; Amikasin, GN; Gentamisin, MEM; Meropenem, İPM; İmipenem, TET; Tetrasiklin, SİP; Siprofloksasin, SEF; Sefepim | | | | | | | | | | | | | | |

SONUÇ VE TARTIŞMA

Acinetobacter türleri çeşitli çevresel ortamlarda yaşayabilme ve yüzeylerde uzun süre kalabilme özelliğinden dolayı önemli bir fırsatçı patojendir. Yoğun bakım ünitelerinde kullanılan aletlerin yüzeylerinde ve hastalarda kolonize *A.baumannii* enfeksiyonları için diğer potansiyel risk faktörleri arasında geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanların kullanımı, hastanede ve yoğun bakım ünitelerinde uzun süre kalma, yanık, malignensi ve immun yetmezlik gibi altta yatan hastalıklara sahip olma ve çeşitli invaziv girişimler bulunmaktadır (5,13,14).

Acinetobacter suşlarının birimlere göre dağılımı dikkate alındığında, Mansur ve ark. %34'ünün YBÜ'lerinden (13), Özdem ve ark. %58.9'unun YBÜ'lerinden (15), %30.3'ünün servislerden ve %10.5'inin polikliniklerden gönderildiğini saptamışlardır. Farklı çalışmalarda da *Acinetobacter* suşlarının en çok yoğun bakım ünitelerinden izole edildiği rapor edilmiştir (15-18). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak, *A. baumannii* suşları en çok yoğun bakım ünitelerinden gönderilen örneklerden izole edilmiş bunu cerrahi birimlerden gönderilen örneklerden izole edilen suşlar takip etmiştir.

Aral ve ark. *Acinetobacter* suşlarının %30'unu balgam, %29'unu yara ve %25'ini kan örneklerinden (19); Özdem ve ark. 2007-2010 yıllarında 465 *Acinetobacter* suşunun %39.5'ini trakeal aspirat, %19.8'ini yara ve %15.3'ünü de kan örneklerinden izole etmişlerdir (15). Yine Gülhan ve ark. 71 *Acinetobacter* suşunu en sık yara ve kan örneklerinden izole etmişlerdir (4). Bu çalışmada ise *A. baumannii* suşlarının 102'si (%48,1) trakeal aspirat, 32'si (%14,5) kan, 30'u (%14,1) idrar, 22'si (%10,4) yara, 14'ü (%6,6) balgam ve 13'ü (%6,1) çeşitli klinik örneklerden izole edilmiştir.

İraz ve ark., 2011-2012 yıllarını kapsayan ve 143 *Acinetobacter* suşunun kullanıldığı çalışmalarında en yüksek oranda duyarlılık son yıllara kadar kullanımda olmayan kolistin için saptanmıştır (12).

Penisilinlere, sefalosporinlere, kinolonlara ve beta laktamaz inhibitör kombinasyonlu antibiyotiklere %90'ın üzerinde direnç gözlenmiştir. Gözütök ve ark., Mart 2011-Kasım 2012 aralığında 161 *Acinetobacter* suşunu kapsayan çalışmada kolistine direnç bildirmemiş, tigesikline %11, gentamisine %54, amikasine %59, meropenem ve imipenem %91, sefoperazon-sulbaktam ve siprofloksasine %92, levofloksasine %94, sefepime %95 ve piperasilitazobaktama %97 oranında direnç saptanmıştır (20). Önceki çalışmalarda bildirilen direnç oranları bizim çalışmamıza paralellik göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda idrar örneklerinde gentamisine, imipenem, meropenem, tetrasikline, siprofloksasine ve sefepime düşük direnç oranları saptanmıştır.

Yoğun bakım ünitelerinde sorun oluşturup, mortaliteyi artıran *A. baumannii*'nin tedavisinde kullanılacak antibiyotikler her geçen gün daha da sınırlı hale gelmektedir. Bu yüzden enfeksiyonların oluşumunun önlenmesi açısından alınacak tedbirler artırılmalı, karbapenem kullanımı sınırlandırılmalı, izolasyon ve koruma ekipmanları açısından yeni bakış açıları getirecek araştırmalar yapılmalıdır.

Daha önceki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda örnek tipi ve antibiyotik direnci arasındaki bağlantı incelenmiş ve Tablo 1'de gösterildiği şekilde idrar örneklerinin antibiyotik duyarlılığının daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu sonucun bundan sonraki çalışmaların inceleme alanını genişletmesinde faydalı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology, 5. baskı, Elsevier, Philadelphia, 2005, s.364-5.
- Ardıç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg 2004;18(3):145-8.

3. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* infections, Clin Infect Dis 2010;51(1):79-84.
4. Gülhan B, Nergiz Ş, Meşe S, Özekinci T, Atmaca S. *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin için dis difüzyon yöntemiyle elde edilen zon çaplarının iki farklı kritere göre değerlendirilmesi. ANKEM Derg 2009;23(2):78-81.
5. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. Clin Infect Dis 2008;46(8):1254-63. <http://dx.doi.org/10.1086/529198>.
6. Çiftci IH, Aşık G. *Acinetobacter baumannii*'nin antibiyotik direnç mekanizmaları. ANKEM Derg 2011;25(3):196-207. doi:10.5222/ankem.2011.196
7. Goic-Barisic I, Tonkic M. The review of carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. Acta Med Croatica 2009;63(4):285-96.
8. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez Jiménez FJ et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. Clin Infect Dis. 2003;36(9):1111-8. <http://dx.doi.org/10.1086/374337>.
9. Levin AS. Multiresistant *Acinetobacter* infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem. Clin Microbiol Infect 2002;8(3):144-53. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00415.x>
10. Yoon J, Urban C, Terzian C, Mariano N, Rahal JJ. In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2004;48(3):753-7. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.3.753-757>.
11. Barcenilla Gaité F, Jover-Saenz A, Vallverdú Vidal M, Castellana Perello D. [New therapeutic options for the treatment of multiresistant bacteria in the ICU]. Rev Esp Quimioter 2008;21(1):9-13.
12. Iraz M, Ceylan A, Akkoyunlu Y. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* türlerinde antibiyotik direnç oranlarının incelenmesi. ANKEM Derg 2012;26(2):80-5.
13. Mansur A, Kuzucu Ç, Ersoy Y, Yetkin F. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde 2008 yılında yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2009;23(4):177-81.
14. Bacakoğlu F, Korkmaz Ekren P, Taşbakan MS ve ark. Solunumsal yoğun bakım ünitesinde çoklu antibiyotik dirençli *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonu. Mikrobiyol Bul. 2009;43(4):575-85.
15. Özdem B, Gürel FÇ, Çelikkalek N, Balıkçı H, Açıkgöz ZC. Çeşitli klinik örneklerden 2007-2010 yıllarında izole edilen *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik direnç profili. Mikrobiyol Bul 2011;45(3):526-34.
16. Gül Yurtsever S, Altın NN, El S, Çetin FL, Pişmişoğlu E, Uzun S. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2008;22(3):148-52.
17. Haddad FA, Van Horn K, Carbonaro C, Agüero Rosenfeld M, Wormser GP. Evaluation of antibiotic combinations against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* using the E test. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24(8):577-9.
18. Kurtoğlu MG, Opus A, Kaya M, Keşli M, Güzelant A, Yüksekaya Ş. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010). ANKEM Derg 2011;25(1):35-41.
19. Aral M, Doğan S, Paköz NİE. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması. ANKEM Derg 2010;24(4):215-9.
20. Gözütok F, Sarıgüzel FM, Çelik İ, Berk E, Aydın B, Güzel D. Hastane enfeksiyonu etkeni *Acinetobacter baumannii* suşlarının antimikrobiyal direnç oranlarının araştırılması. ANKEM Derg 2013;27(1):7-12.