

Dirençli *Acinetobacter* türlerinin yıllara göre dağılımı ve tedavide kullanılan antimikrobiyal ajanların değerlendirilmesi: 6 yıllık analiz

Tuğba Arslan Gülen¹, Ayfer İmre¹, İlker Ödemiş², Üner Kayabaş¹

¹Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Niğde

²Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Niğde

GİRİŞ ve AMAÇ

- Dirençli *Acinetobacter* türlerinin etken olduğu sağlık bakım ilişkili enfeksiyonlar halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.
- *Acinetobacter* türlerindeki antimikrobiyal direnç eğilimi tedavi başarısızlığına yol açmaktadır.
- Klinik olarak izole edilen çoklu ilaca dirençli *A. baumannii*'nin de zaman içinde artma eğiliminde olduğu görülmektedir.
- Bu çalışma ile;
 - ❖ Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 326 *Acinetobacter* suşunun yıllara göre değişen antimikrobiyal direnç paternleri,
 - ❖ Enfeksiyon etkeni olarak izole edildiği 212 hastada kullanılan antimikrobiyal ajanların klinik ve mikrobiyolojik yanıtları ve yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

- 01.01.2012-31.12.2017 tarihleri arasında, S.B. Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatarak tedavi gören hastalar dahil edildi.
- Hasta bilgilerine bilgisayar ve enfeksiyon kontrol komitesi kayıtları retrospektif olarak taranarak ulaşıldı.
- Birden fazla üreme ve enfeksiyonu olan hastaların ilk üremeleri dahil edildi.

- Suşların tanımlanmasında konvansiyel yöntemler ve VİTEK 2.0 (BioMerieux,Fransa), antibiyotik duyarlılık testi için ise Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ve VİTEK 2.0 (BioMerieux,Fransa) kullanıldı.
- Antibiyotiklere orta duyarlı olan suşlar da dirençli olarak kabul edildi.

İstatistiksel Yöntem

- Değişkenlerin analizinde SPSS 24.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı.
- Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi.
- Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.
- Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square testi ve Fisher Exact testi kullanıldı.

BULGULAR

❑ Hastaların;

- Yaş ortalaması 66.21 ± 17.56 (18-98),
- Üreme öncesi hospitalizasyon süre ortalaması 19.86 ± 16.06 (3-129) gündü.
- 285(%87.4)'i yoğun bakım ünitelerinde, 41(%13.6)'i diğer servislerde izlendi.

❑ Suşların 191(%58.6)'i solunum, 86 (%26.4)'sı kan, 39 (%11.9)'u yara, 10 (%3.1)'u idrar örneklerinden izole edildi.

Tablo 1. İzolatların yıllara göre dağılımı

Yıllar	n (%)
2012	55 (16.9)
2013	41 (12.6)
2014	63 (19.3)
2015	40 (12.3)
2016	71 (21.8)
2017	56 (17.1)

Tablo 2. İzolatların antimikrobiyal direnç oranları

Antimikrobiyal Ajan	Direnç, n (%)
İmipenem	325 (99.7)
Ampisilin/sulbaktam	266 (81.6)
Aminoglikozid	260 (79.8)
Sefoperazon/sulbaktam	158 (60.3)
Tigesiklin	110 (33.7)
Kolistin	0 (0.0)

- Yıllara göre değişen direnç oranları irdelendiğinde, ampisilin/sulbaktam, sefoperazon/sulbaktam, aminoglikozid ve tigesiklin dirençlerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Tablo 1. *Acinetobacter spp* izolatlarının yıllara göre antimikrobiyal direnç dağılımları

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	p değeri
SAM n (%)	26 (47.3)	22 (53.7)	60 (95.2) ^{AB}	39 (97.5) ^{AB}	65 (91.5) ^{AB}	54 (96.4) ^{AB}	< 0.001
SCF n (%)	24 (43.6)	18 (43.9)	22 (34.9)	32 (80) ^{ABC}	45 (98) ^{ABC}	14 (100) ^{ABC}	< 0.001
TGC n (%)	1 (1.8)	16 (39) ^{AC}	4 (6.3)	17 (42.5) ^{AC}	48 (67.6) ^{ABC}	24 (42.9) ^{AC}	< 0.001
AG n (%)	42 (76.4)	34 (82.9)	53 (84.1)	37 (92.5) ^D	45 (63.4)	49 (87.5) ^D	0.001

A: 2012'ye göre anlamlı, **B:** 2013'e göre anlamlı, **C:** 2014'e göre anlamlı, **D:** 2016'ya göre anlamlı.

SAM: Sulbaktam/ampisilin, **SCF:** Sulbaktam/sefoperazon, **TGC:** Tigesiklin, **AG:** Aminoglikozid

Tablo 2. Üreme öncesi kullanılan antimikrobiyal ajanların dağılımı (n=322)

ANTİMİKROBİYAL	n (%)
PİPERASİLİN TAZOBAKTAM	93 (28.9)
3. KUŞAK SEFALOSPORİN	85 (26.4)
KARBAPENEM	80 (24.8)
KİNOLON	21 (6.5)
1. KUŞAK SEFALOSPORİN	17 (5.3)
GLİKOPEPTİD	16 (5.0)
SULBAKTAM/AMPİSİLİN	8 (2.5)
METRONİDAZOL	2 (0.6)

Tablo 3. Acinetobacter enfeksiyonlarında kullanılan antimikrobiyal ajanların dağılımı

ANTİMİKROBİYALLER	n (%)
Sefoperazon/sulbaktam	48 (22.6)
Karbapenem + Kolistin	45 (21.2)
Tigesiklin	44 (20.8)
Ampisilin/sulbaktam + Kolistin	39 (18.4)
Sefoperazon/sulbaktam + Kolistin	12 (5.7)
Tigesiklin + Kolistin	11 (5.2)
Ampisilin/sulbaktam	11 (5.2)
Kolistin	2 (0.9)

- Hastaların 57 (%27.9)'sinde verilen antimikrobiyallere bağlı yan etki gelişti;
 - Kolistin bazlı tedavi alan 52 (%47.7) hastada nefrotoksisite,
 - Sefoperazon sulbaktam alan 4 (%6.7) hastada INR (international normalized ratio) değerinde uzama,
 - Tigesiklin alan bir (%1.8) hastada ise hepatotoksisite.

Tablo 4. Kolistin kombinasyon tedavilerinin nefrotoksisite, klinik ve mikrobiyolojik yanıt açısından değerlendirilmesi

	ANTİMİKROBİYALLER				P değeri
	KP+CT	SAM+CT	TGC+CT	SCF+CT	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Nefrotoksisite (n=106)					
Yok	26 (57.8)	15 (39.5)	6 (54.5)	7 (58.3)	0,381
Var	19 (42.2)	23 (60.5)	5 (45.5)	5 (41.7)	
Klinik Yanıt (n=106)					
var	31 (68.9)	29 (76.3)	8 (72.7)	11 (91.7)	0,470
yok	14 (31.1)	9 (23.7)	3 (27.3)	1 (8.3)	
Mikrobiyolojik Yanıt (n=64)					
var	21 (72.4)	16 (80.0)	6 (85.7)	6 (75.0)	0,893
yok	8 (27.6)	4 (20.0)	1 (14.3)	2 (25.0)	

TARTIŞMA ve SONUÇ

- Hastanemizdeki *Acinetobacter* izolatlarının neredeyse tamamı çoklu ilaç dirençli olup, enfeksiyonların tedavisinde yüksek direnç oranları nedeniyle tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu bilinmektedir.
- SMART çalışmasında, 2011-2014 yılları arasındaki duyarlılık oranları incelendiğinde Orta Doğu, Avrupa ve Afrika'da çoklu ilaç direncinde artış olduğu görülmektedir.

- 5 yıllık surveyans çalışmasında % 7.9 oranında kolistin direnci tespit edilmiş ve en etkili tedavi seçeneklerinin kolistin, aminoglikozid ve tigesiklin olduğu saptanmıştır.

Maraki et al. Infect Chemother 2016;48(3):190-198

- Başka bir çalışmada ise kolistin duyarlılığı %100, piperasilin, aminoglikozid, kinolon, karbapenem duyarlılıkları > %90 saptanmıştır.

Al Bshabshe A, et al. Asian Pac J Trop Med. 2016;9(9):903-908

Yapılan çalışmalarda kolistin ve tigesiklin, dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonları için son seçenek tedaviler olarak görülmektedir.

- Yapılan bir metaanalizde;

Kolistin bazlı tedaviler ile diğer tedaviler klinik ve mikrobiyolojik yanıt açısından değerlendirilmiş, anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Chen Z, et al. Sci Rep. 2015 24;5:1709

- Diğer bir çalışmada ise, kolistin bazlı kombinasyon tedavilerinde mikrobiyolojik kür oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

Batirel A, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014 Aug;33(8):1311-22

Sonuç olarak;

- Tedavide kullanılan kolistin bazlı rejimlerin birbirlerine;
 - yan etki,
 - klinik ve mikrobiyolojik yanıt açısından üstünlüğü olmayıp, özellikle klinik yanıtın antimikrobiyal rejimine göre %68 ile %91 arasında değiştiği görülmektedir.
- Sağlık bakım ilişkili dirençli enfeksiyonların sıklığını azaltmak için;
 - öncelikle enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumun azami ölçüde tutulması
 - antibiyotiklerin akılcı kullanımı
 - antimikrobiyal direncinin izlenmesi