

Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Antibiyotik Direnç Profilleri

Ayşe Gül ÖZSEVEN *, Emel SESLİ ÇETİN **, Buket CİCİOĞLU ARIDOĞAN **

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Haziran 2009-Temmuz 2011 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatarak tedavi edilen hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen toplam 237 *Acinetobacter baumannii* suşunun örneklere, gönderildikleri kliniklere göre dağılımı ve çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hasta örnekleri %5 koyun kanlı agar ve MacConkey agar besiyerlerine ekilmiştir. *A. baumannii* suşlarının tanımlanması konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemler ve otomatize bakteri tanımlama sistemi (BBL Crystal Identification Systems, BD, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon tekniği ile Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre Mueller-Hinton agar'da (Oxoid, İngiltere) test edilip değerlendirilmiştir. Antibiyotik duyarlılıkları CLSI'nin *Acinetobacter* türleri için önerdiği zon çapları dikkate alınarak belirlenmiştir.

Bulgular: Suşların büyük kısmı yoğun bakım ünitelerinden (%61.6) ve solunum örneklerinden izole edilmiştir (%48.2). En yüksek direnç oranları sefepim (%99.6), sefotaksim (%99.6) ve seftazidim (%98.7) için, en düşük direnç oranları ise imipenem (%60.8) ve meropenem (%71.7) için gözlenmiştir. İzolatların 114 tanesi (%48.1) karbapenemlerin her ikisine de dirençli bulunmuştur. Bu 114 izolatın 86 tanesi (%75.4) ise test edilen tüm antibiyotiklere dirençli bulunmuştur. Karbapenemlerin birine veya her ikisine de duyarlı olan suşlara göre, karbapenemlere dirençli olan suşlarda ampisilin/sulbaktam, gentamisin, amikasin, piperasilin/tazobaktam, siprofloksasin ve trimetoprim/sülfametoksazol için direnç oranları istatistiksel olarak daha yüksek düzeylerde tespit edilmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak, *A. baumannii* suşlarının tedavide kullanılan birçok antibiyotiğe karşı yüksek direnç oranları gösterdiği, özellikle karbapenem direnci gösteren izolatların çok ilaca dirençli olma eğiliminde olduğu tespit edilmiştir. Yakın zamanda tüm ilaçlara dirençli (pan-drug rezistan) *A. baumannii* enfeksiyonlarının ciddi tedavi sorunlarına yol açmasını önlemek adına, klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılarak tedavinin düzenlenmesi ve hastanelerin kendi direnç profillerini dikkate alarak antibiyotik kullanım politikalarını oluşturmaları gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, çoklu antibiyotik direnci

SUMMARY

Antibiotic Resistance Profiles of *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Various Clinical Specimens

Objective: In this study it was aimed to determine the distribution of 237 *Acinetobacter baumannii* strains according to specimen type and clinics they were obtained from and resistance rates of these strains against various antimicrobial agents.

Materials and Methods: The strains were isolated from various clinical samples of patients hospitalized in Süleyman Demirel University Hospital, Isparta, Turkey between June 2009 and July 2011. The samples were inoculated onto MacConkey agar and 5% sheep blood agar and *A. baumannii* isolates were identified by using conventional methods and automated bacterial identification system (BBL Crystal Identification Systems, BD, USA). Antimicrobial susceptibility tests were carried out by the Kirby-Bauer disc diffusion method using Mueller-Hinton agar (Oxoid, England) according to the recommendations of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Results: Most of the isolates were obtained from patients hospitalized in the intensive care units (61.6 %) which were mostly respiratory tract specimens (48.2%). Cefepime (99.6 %), cefotaxime (99.6 %) and ceftazidime (98.7%) had the highest rates of resistance while imipenem (60.8%) and meropenem (71.7%) had the lowest rates of resistance. A total of 114 isolates (48.1%) were found to be resistant to both of the carbapenems and out of these 114 isolates 86 (75.4%) were resistant to all of the antimicrobials tested. Compared to the strains sensitive to only one carbapenem or both of the carbapenems, the resistance rates of carbapenem resistant strains were statistically higher for ampicillin/sulbactam, gentamicin, ciprofloxacin and trimetoprim/sulphamethoxazol.

Conclusion: It was concluded that *A. baumannii* isolates had high rates of resistance to several antimicrobial agents used in therapy and especially isolates showing carbapenem resistance tended to be multi-drug resistant. When pan-resistant *A. baumannii* strains are taken into consideration, it is obvious that organisation of the therapy according to the antibiotic susceptibility testing of *A. baumannii* isolates is a necessity to prevent serious treatment failures in *A. baumannii* infections. Furthermore, hospitals should be compelled to develop their own antibiotic policies based on local patterns of resistance.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, multidrug resistant

Alındığı tarih: 27.05.2012

Kabul tarihi: 03.06.2012

Yazışma adresi: Ayşe Gül Özseven, İskender Mah. 2015 Sok. Gülkent Apt. No: 11 D. 11 Isparta

e-posta: agozseven@gmail.com

GİRİŞ

Acinetobacter cinsi bakteriler virülansı düşük kabul edilen, hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olan, kuru ve cansız yüzeylerde uzun süre yaşayabildikleri için insan rezervuarları ve hastane materyalleri aracılığıyla hastalar arasında belirgin geçiş özelliği gösteren fırsatçı patojenlerdir. Bu grup içinde klinik örneklerden en sık izole edilen ve antibiyotiklere en dirençli tür *A. baumannii*'dir ⁽¹⁾. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) ve konak savunması bozulmuş hastalarda kolonizasyon, ventilator ilişkili pnomoni, sepsis, endokardit, menenjit, yumuşak doku ve idrar yolu enfeksiyonlarına neden olabilen bakterilerdir ^(1,2).

Bu bakterilerin neden olduğu kolonizasyon ve enfeksiyonu ayırt etmek zordur. Ancak, her ikisi için de risk faktörleri aynıdır. Uzun süreli hospitalizasyon ve YBÜ'sinde yatış, geçirilmiş cerrahi girişimler, yanıklar, enteral beslenme, mekanik ventilatöre bağlı kalma, idrar sondası, endotrakeal tüp veya trakeostomi varlığı, santral venöz kateter kullanımı, uzun süren geniş spektrumlu antimikrobik tedavi, konak immün sisteminin baskılandığı malignite gibi altta yatan ciddi bir hastalığın varlığı, konağın yaşı gibi durumlar önemli risk faktörleridir ⁽³⁾. Ayrıca çok sayıda kazanılmış direnç mekanizmalarına sahip olabilmesi özellikle çoklu ilaç direnci (ÇİD) gösteren suşlarla enfeksiyonların ve salgınların sık görülmesine neden olmakta, salgınlarının çoğu, klimalar, mekanik ventilasyon ekipmanları ve hasta yatakları gibi çevresel kaynaklı olarak ortaya çıkmaktadır ⁽³⁾. Günümüzde *A. baumannii* suşlarına bağlı oluşan enfeksiyonların tedavisinde kullanılan aminoglikozidler, sefalosporinler ve kinolonlara karşı giderek artan direnç oranları, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir ^(4,5). Son yıllarda yapılan sürveyans çalışmalarında bu bakterilere karşı tedavide halen birinci seçenek olmayı sürdüren karbapenemlere karşı da direncin artmakta olduğu görülmektedir ⁽⁶⁻⁸⁾. Gün geçtikçe artan karbapenem direnci ve birçok *A. baumannii* izolatının karbapenemlerin yanı sıra diğer major antibiyotiklerin de çoğuna dirençli olduğu düşünüldüğünde bu durum, *A. baumannii*'ye bağlı enfeksiyonlarda ciddi terapötik karışıklıklara ve tedavi sorunlarına yol açmaktadır ⁽³⁾. Bu nedenle özellikle ÇİD gösteren *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde, hastada etken olan izolatın antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması ve

her hastanenin kendi güncel sürveyans sonuçları göz önüne alınarak tedavinin düzenlenmesi önemlidir.

Bu çalışmanın amacı, Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *A. baumannii* suşlarının antimikrobik direnç oranlarını belirlemek, karbapenemlere dirençli ve ÇİD gösteren suşların oranlarını belirlemek ve hastanemizin konu ile ilgili sürveyans verilerini güncelleyerek ülkemizden bildirilen araştırma sonuçlarına katkı sağlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakteri izolatları ve identifikasyonu: Haziran 2009-Temmuz 2011 tarihleri arasında SDÜ Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatarak tedavi edilen hastaların mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 237 *A. baumannii* suşu çalışmaya alınmıştır. Laboratuvara gelen klinik örnekler %5 koyun kanlı agara (Oxoid, İngiltere) ve MacConkey agara (Oxoid, İngiltere) ekilmiş, kan kültürleri Bactec 9120 BD otomatize kan kültürü sisteminde inkübe edilmiş, üreme gösteren örnekler aynı katı besiyerlerine ekilerek 35±2°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası aerob ve non-fermenter üreme özelliği gösteren ve gram boyamasında gram negatif koku-basil veya diplokok morfolojisinde, katalaz pozitif ve oksidaz negatif olarak tespit edilen bakteriler, BD BBL Crystal E/NF yarı otomatize identifikasyon sistemi ile *A. baumannii* olarak tanımlanmıştır. Özellikle uzun süre hastanede yatarak tedavi gören hastaların laboratuvarımıza gönderilen aynı veya farklı klinik örneklerinden birden çok izole edilen *A. baumannii* suşlarından ilk izole edilen suş çalışmaya alınmış, antibiyotik duyarlılık paternleri farklı bile olsa aynı hastadan ikinci bir izolat çalışmaya alınmamıştır.

Antibiyotik duyarlılık testleri: İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda Mueller-Hinton agar (Oxoid, İngiltere) besiyerinde Kirby-Bauer disk difüzyon tekniği ile test edilip değerlendirilmiştir ⁽⁹⁾. A grubundan ampisilin/sulbaktam, imipenem, meropenem, seftazidim, gentamisin ve siprofloksasin; B grubundan sefepim, amikasin, sefotaksim, piperasilin/tazobaktam ve trimetoprim/sülfametoksazol seçilmiştir. Antibiyotik duyarlılıkla-

rı CLSI'nin *Acinetobacter* türleri için önerdiği zon çapları dikkate alınarak belirlenmiştir. Test edilen ilaca orta düzeyde duyarlı saptanan suşlar dirençli kabul edilmiştir. Kalite kontrolü için *E. faecalis* ATCC 25921 standart suşu kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler ki-kare yöntemi ile yapılmıştır.

Sefalosporinler (sefepim, seftazidim, seftriakson, sefotaksim), aminoglikozidler (gentamisin, amikasin, tobramisin), antipseudomonal penisilinler (piperasilin, tikarsilin), karbapenemler (imipenem, meropenem), kinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin) ve ek olarak ampisilin/sulbaktam ve/veya tetrasiklin (tetrasiklin, doksisiklin) sınıfı antibiyotiklerden en az üç tanesine dirençli olan *A. baumannii* izolatları ÇİD *A. baumannii* olarak tanımlanmıştır.

BULGULAR

A. baumannii suşlarının izole edildiği toplam 237 hastanın 87'si (%36.7) kadın, 150'si (%63.3) erkek olup, yaş ortalamaları 56.6 (1-93) olarak saptanmıştır. Suşlar en sık YBÜ'lerinden (%61.6) ve solunum örneklerinden (trakeal aspirat ve balgam) izole edilmiştir (%48.2). İzole edilen suşların gönderildiği kliniklere ve örneklere göre dağılımı tablo 1'de verilmiştir.

En yüksek direnç oranları sefepim (%99.6), sefotaksim (%99.6) ve seftazidim (%98.7) için en düşük direnç oranları ise imipenem (%60.8) ve meropenem (%71.7) için gözlenmiştir. Test edilen diğer antibiyotiklere değişik düzeylerde (%81.4-92.4) yüksek direnç oranları gözlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. *A. baumannii* suşlarının izole edildiği örnekler ve örneklerin gönderildiği klinikler.

	Yoğun Bakımlar*	Dahili Birimler**	Nöroşirürji	Genel Cerrahi	Plastik Cerrahi	Diğer Cerrahi***	Toplam n (%)
Trakeal aspirat	85	3	2	5	1	2	98 (41.4)
Kan	37	5	4	2	-	2	50 (21.1)
İdrar	12	12	4	-	3	4	35 (14.8)
Yara	3	5	3	1	6	6	24 (10.1)
Balgam	3	9	-	3	-	1	16 (6.8)
Kateter	4	1	-	1	1	1	8 (3.4)
BOS	2	-	1	-	-	-	3 (1.3)
Torasentez	-	-	1	-	-	-	1 (0.4)
Parasentez	-	1	-	-	-	-	1 (0.4)
Vajen	-	-	-	-	-	1	1 (0.4)
Toplam n(%)	146 (61.6)	36 (15.2)	15 (6.3)	12 (5.1)	11 (4.6)	17 (7.2)	237

*Yoğun Bakımlar: Anestezi YB, Nöroloji YB, Dahiliye YB, Kardiyoloji YB, Yeni doğan YB.

**Dahili Birimler: Göğüs Hastalıkları, Dahiliye, Enfeksiyon Hastalıkları, Nöroloji, Pediatri, FTR.

***Diğer Cerrahi: Ortopedi, Kardiyovasküler Cerrahi, Kadın Doğum, KBB, Göğüs Cerrahisi.

Tablo 2. *A. baumannii* suşlarının antibiyotik direnç oranları [n(%)] örneklerin gönderildiği klinikler.

Sefepim	236 (99.6)
Sefotaksim	236 (99.6)
Seftazidim	234 (98.7)
Siprofloksasin	219 (92.4)
Piperasilin/tazobaktam	212 (89.5)
Trimetoprim/sülfametoksazol	203 (85.7)
Amikasin	197 (83.1)
Ampisilin/sulbaktam	193 (81.4)
Gentamisin	193 (81.4)
Meropenem	170 (71.7)
İmipenem	144 (60.8)

Tablo 3. Her iki karbapeneme dirençli ve duyarlı tespit edilen *A. baumannii* suşlarının diğer antibiyotiklere direnç durumları [n(%)]

Antibiyotikler	Karbapenem dirençli suşlar* n=114	Karbapenem duyarlı suşlar** n=123	P Değeri
Sefepim	114 (100)	122 (99.2)	0.335
Sefotaksim	114 (100)	122 (99.2)	0.335
Seftazidim	114 (100)	120 (97.6)	0.093
Siprofloksasin	114 (100)	105 (85.4)	<0.0001
Piperasilin/tazobaktam	112 (98.2)	100 (81.3)	<0.0001
Trimetoprim/sülfametoksazol	103 (90.4)	100 (81.3)	0.047
Amikasin	105 (92.1)	92 (74.8)	<0.0001
Ampisilin/sulbaktam	111 (97.4)	82 (66.7)	<0.0001
Gentamisin	104 (91.2)	89 (72.4)	<0.0001

*İmipeneme ve meropeneme dirençli suşlar, **İmipenem ve meropenemin birine veya her ikisine de duyarlı suşlar

Test edilen 237 suşun 114 tanesi (%48.1), karbapenemlerin her ikisine de dirençli bulunmuştur. Bu 114 izolatanın 86 tanesi (%75.4) tablo 2'de test edilen tüm antibiyotiklere dirençli bulunmuştur.

Her iki karbapeneme de dirençli bulunan izolatların diğer antibakteriyellere olan direnç durumları, karba-

penemlerin herhangi birine veya her ikisine de duyarlı olan suşlarla karşılaştırılmıştır. Ampisilin/sulbaktam, gentamisin, amikasin, piperasilin/tazobaktam ve siprofloksasin için direnç oranlarının, karbapenemlere dirençli olan grupta istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ($p < 0.001$), trimetoprim/sülfametoksazol için ise anlamlı düzeyde ($p = 0.047$) yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 3).

TARTIŞMA

A. baumannii enfeksiyonları sıklıkla YBÜ’ünde görülür ve tüm hastane enfeksiyonlarının %3-20’sini oluşturur ⁽¹⁰⁾. *A. baumannii*’nin özellikle YBÜ’ne yatan hastaların %71’ini yatışı takiben birinci haftanın sonunda kolonize ettiği ve bu hastalarda *A. baumannii* ile ilişkili enfeksiyonların arttığı gösterilmiştir ⁽⁶⁾. Çalışmamızda, *A. baumannii* suşlarının %61.6’sı YBÜ’lerinde yatan hastalardan izole edilmiştir. Benzer şekilde ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *A. baumannii*’nin YBÜ’lerinden izolasyon sıklığını Kurtoğlu ve ark. ⁽¹¹⁾ %65, Balcı ve ark. ⁽¹²⁾ %63, Özdem ve ark. ⁽¹³⁾ %58.4, Aral ve ark. ⁽¹⁴⁾ %58, Çıkman ve ark. ise ⁽¹⁵⁾ %41 olarak bildirmiştir.

A. baumannii’nin YBÜ’sindeki mortalite hızı %34-43 iken, yoğun bakım dışı ünitelerde bu oran %16’dır ve YBÜ’lerindeki bakteriyemi etkenleri arasında üçüncü en yüksek mortaliteye sahip ajandır ⁽¹⁶⁾. *A. baumannii* bakteriyemisi hospitalizasyon sırasında görülen bakteriyemiler içinde en geç ortaya çıkar (ortalama 26 gün). Bakteriyeminin kaynağı olarak, altta yatan pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) veya yara yeri enfeksiyonu gösterilmektedir ⁽¹⁶⁾. Ventilatör ilişkili pnömoni, *A. baumannii*’nin oluşturduğu en yaygın enfeksiyondur. Amerika Birleşik Devletleri’nden (ABD) bildirilen büyük sürveyans çalışmalarında YBÜ kaynaklı tüm pnömonilerin %5-10 kadarı *A. baumannii*’ye bağlıdır ⁽¹⁶⁾. Son yıllarda ülkemizde yapılan çalışmalarda da *A. baumannii* suşlarının en sık solunum yolu örneklerinden (%30-54) izole edildiği bildirilmektedir ^(11-15,17). Bu verilerle uyumlu olarak biz de çalışmamızda *A. baumannii* suşlarını en sık solunum yolu örneklerinden (trakeal aspirat ve balgam) izole ettik (%48.2).

Günümüzde *A. baumannii* suşlarına bağlı oluşan enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antimikrobik ajanlara karşı giderek artan direnç tüm dünyada oldu-

ğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir ⁽⁵⁾. ABD’de yapılan bir sürveyans çalışmasında, 10 yıllık bir süreçte YBÜ’lerinden elde edilen gram negatif izolatlar incelendiğinde 10 yılın sonunda *A. baumannii*’nin çoklu ilaç direncinin dört kattan fazla arttığı görülmüştür ⁽⁷⁾. İspanya’da 1991-1996 yılları arasındaki altı yıllık bir periyotta 1532 klinik *A. baumannii* izolatının direnç oranlarının araştırıldığı bir çalışmada, imipenem için %1.3’den %80’e, amikasin için %21’den %83.7’ye, trimetoprim/sulfametoksazol için %41.1’den %88.9’a, siprofloksasin için %54.4’den %90.4’e, ampisilin/sulbaktam içinse %65.7’den %84.1’e çıkan artış oranları bildirilmiştir ⁽¹⁸⁾. Özdem ve ark. ⁽¹³⁾ 2007-2010 yılları arasında izole ettikleri *Acinetobacter* türlerinin yıllara göre antibiyotik direnç profillerini inceledikleri çalışmalarında, 2007 yılından itibaren tüm ilaçlarda belirgin direnç artışı olduğunu, imipenem direncinin dört yıllık süreçte iki katından fazla arttığını bildirmiştir. Tatman-Otkun ve ark.’da ⁽¹⁹⁾ 150 *A. baumannii* izolatında 1996 öncesi ve 1996 sonrasındaki direnç oranlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında direncin sefepim için %30’dan %73’e, amikasin için %8’den %57’ye, siprofloksasin için %5’ten %46’ya, ampisilin/sulbaktam için %35’ten %73’e çıktığını bildirmiştir. Yine Kurtoğlu ve ark. ⁽¹¹⁾ 2008-2010 yılları arasında izole ettikleri 322 *A. baumannii* suşunun yıllara göre antibiyotik direnç değişimlerini araştırdıkları çalışmalarında, sefoperazon-sulbaktam, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazol, piperasilin-tazobaktam, meropenem ve imipenem için anlamlı direnç artışları olduğunu bildirmiştir.

Ülkemizde yapılan pek çok çalışmada *Acinetobacter* türlerinin seftazidime (%80-99), sefotaksime (%93-96) ve sefepime (%53-95) yüksek oranlarda direnç gösterdiği bildirilmiştir ^(12,14,15,17,20-22). Bu verilerle uyumlu olarak biz de çalışmamızda sefepim (%99.6), sefotaksim (%99.6) ve seftazidim (%98.7) için yüksek düzeyde direnç oranları saptadık. *Acinetobacter* türlerinin sefalosporinlere bu kadar yüksek oranlarda direnç göstermesinin, bu grup antibiyotiklerin hastanede ve toplumda çok yaygın kullanımlarına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda siprofloksasin direncini %92.4 oranında saptadık. Türkiye’de yapılan pek çok çalışmada da *A. baumannii* izolatlarında siprofloksasin direnç oranlarının oldukça yüksek düzeylerde (%57.7-92)

bildirilmiş olması, *Acinetobacter* enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde florokinolon grubu antibiyotiklerin iyi bir seçenek olamayacağını düşündürmektedir (11-13,15,17,20,22,23).

A. baumannii izolatlarında, sıklıkla dihidrofolat redüktaz enzim mutasyonu sonucu gözlenen trimetoprim/sulfametoksazol direnci, ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda %41-88 olarak bildirilmiştir (11-15,20). Bu verilerle uyumlu olarak, çalışmamızda trimetoprim/sulfametoksazol direnci %85.7 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda gentamisin için %81.4 ve amikasin için %83.1 oranında direnç tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalardan gentamisin direnci %33.9-90, amikasin direnci %20.9-86, netilmisin direnci %7.1-60.2 ve tobramisin direnci %19-71 oranlarında bildirilmiştir (11-15,17,20,22-24).

Karbapenemler güvenlik profilleri nedeniyle ÇİD *A. baumannii* enfeksiyonlarında tercih edilen en önemli ilaç grubudur. Birçok durumda karbapenemlerin bu enfeksiyonların tedavisinde ilk seçenek ilaç olduğu kanıtlanmıştır⁽⁸⁾. Ancak, dünyada gün geçtikçe artan düzeyde karbapenem dirençli ÇİD *A. baumannii* suşlarının görüldüğünü rapor eden birçok yayın vardır⁽²⁵⁾. Sürveyans çalışmaları karbapenemlere duyarlılık oranlarının ülkeden ülkeye değiştiğini bildirmektedir. En düşük duyarlılık oranları İtalya, İngiltere ve Türkiye’de saptanmıştır⁽⁸⁾. Bu oranlar, coğrafi bölgeye ve test edilen karbapeneme göre %32’den %90’lara kadar değişkenlik göstermektedir⁽³⁾. 2002-2004 yıllarında 48 Avrupa hastanesinden elde edilen verilerle yapılan bir sürveyans raporunda izolatların yalnızca %73.1’inin meropenem ve %69.8’inin imipenem duyarlı olduğu bildirilmiştir⁽²⁶⁾. 2006 yılında, 14 aylık bir süreçte SDÜ Tıp Fak. Hastanesi YBÜ ve cerrahi kliniklerinden izole edilen 66 *A. baumannii* kökeni ile yapılan çalışmada izolatların %47’sinin karbapenemlerden en az birine dirençli olduğu tespit edilmiştir⁽²⁷⁾. Çalışmamızda karbapenem direncini, 2006 yılında hastanemizde yapılan araştırmanın verilerinden daha yüksek oranlarda (%60.8-71.7) saptadık. Ayrıca çalışmamızda test ettiğimiz her iki karbapeneme de dirençli izolatlar, tüm izolatların neredeyse yarısı kadar (%48.1) bulunmuştur. Gülhan ve ark.’nın⁽²⁸⁾ yaptıkları çalışmada, 2004 ve 2006 yılları arasındaki antibiyotik

direnç değişimleri göz önüne alındığında meropenem için istatistiksel olarak anlamlı direnç artışı olduğu bildirmiştir. Kurtuluş ve ark.⁽¹¹⁾ 2008-2010 yılları arasında yaptıkları çalışmalarında, 2008-2009 suşlarına oranla 2010 suşlarında imipenem ve meropenemdeki direnç artışının anlamlı düzeylerde olduğunu bildirmiştir. Ruiz ve ark.⁽¹⁸⁾ altı yıllık bir periyotta 1532 *Acinetobacter* suşu ile yaptıkları çalışmada imipenem direncinin %1.3’ten %80’e çıktığını bildirmiştir. Özdem ve ark.⁽¹³⁾ 2007-2010 yılları arasında izole ettikleri *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik direnç durumlarını araştırdıkları çalışmalarında, imipenem direnç oranlarında 2010 yılında (%74) 2007 yılına göre (%32.7) iki katından fazla artış olduğunu bildirmiştir.

Ülkemizde son yıllarda bölgesel olarak yapılan çalışmalardan bildirilen imipenem (%50-84) ve meropenem (%63-80.3) direnci kaygı verici boyutlardadır (12-15,17,22,24,29). Bu durum, *A. baumannii* enfeksiyonlarında tedaviye karar verirken karbapenemlerle ilgili uygun laboratuvar desteğini almak gerektiğinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Çalışmamızda imipenem ve meropenemin her ikisine de dirençli olduğu tespit edilen izolatların (%48.1) büyük çoğunluğu (%75.4) test edilen diğer antibiyotiklerin (sefepim, sefotaksim, seftazidim, siprofloksasin, piperasilin/tazobaktam, trimetoprim/sulfametoksazol, amikasin, ampisilin/sulbaktam ve gentamisin) tamamına dirençli olarak (pandrug resistant, PDR) bulunmuştur. Çalışmamızda test edilen her iki karbapeneme de dirençli bulunan izolatların diğer antibakteriyellere olan direnç durumları, karbapenemlerin herhangi birine veya her ikisine de duyarlı olan suşlarla karşılaştırıldığında, ampisilin/sulbaktam, gentamisin, amikasin, piperasilin/tazobaktam, siprofloksasin ve trimetoprim/sulfametoksazol için direnç oranlarının, karbapenemlere dirençli olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durum, *A. baumannii* izolatlarında karbapenem direnci tespit edildiğinde, bu izolatların diğer antimikrobiklere de yüksek oranda dirençli, yani ÇİD veya PDR fenotipinde olabileceğini düşündürmektedir.

Özellikle ÇİD *A. baumannii* enfeksiyonlarında, patojenin ilaçlara dirençli doğası ve tahmin edilemeyen duyarlılık modelleri, klinisyenlerin ampirik tedavi

seçimleri zorlaştırmaktadır ⁽³⁾. Gün geçtikçe artan düzeyde bildirilen antibiyotik direnç oranları endişe verici boyutlardadır ve *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisini ciddi anlamda güçleştirmektedir. Bu amaçla, *A. baumannii* izolatlarının in vitro duyarlılık profillerinin takip edilmesinin, uygun ve akılcı antibiyotik kullanımının ve etkin bir enfeksiyon kontrolünün sağlanması açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

TEŞEKKÜR

Çalışmamızda kullandığımız istatistiksel verilerin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı Uzm. Dr. Levent Özseven'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9:148-65. PMID:8964033 PMCID:172888
2. Köseoğlu Eser Ö, Ergin A, Haşcelik G. Erişkin hastalardan izole edilen *Acinetobacter* türlerinde antimikrobiyal direnç ve metallo-beta-laktamaz varlığı. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43:383-90.
3. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of acinetobacter infections. *Clin Infect Dis* 2010; 51:79-84. <http://dx.doi.org/10.1086/653120> PMID:20504234
4. Ferrara AM. Potentially multidrug-resistant non-fermentative gram-negative pathogens causing nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27:183-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.11.005> PMID:16472990
5. Yaman A, Taşova Y, Kibar F, et al. Investigation of the antibiotic susceptibility patterns of pathogens causing nosocomial infections. *Saudi Med J* 2004; 25:1403-9. PMID:15494811
6. Jain R, Danziger LH. Multidrug-resistant acinetobacter infections: an emerging challenge to clinicians. *Ann Pharmacother* 2004; 38:1449-59. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1D592> PMID:15280512
7. Lockhart SR, Abramson MA, Beekmann SE, et al. Antimicrobial resistance among gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. *J Clin Microbiol* 2007; 45:3352-9. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01284-07> PMID:17715376 PMCID:2045364
8. Turner PJ, Greenhalgh JM, MYSTIC Study Group (Europe). The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997-2000. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:563-7. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00591.x> PMID:12848736
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 20th informational supplement, M100-S20. Wayne PA: CLSI, 2010.
10. Gündeş S, Vahaboğlu H. *Acinetobacter* türleri ve acinetobacter ile gelişen enfeksiyonlar. *Enfeksiyon Hastalıkları Serisi* 2003; 6:147-56.
11. Kurtuluş MG, Opuş A, Kaya M, Keşli R, Güzelant A, Yüksekçaya Ş. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010). *ANKEM Derg* 2011; 25:35-41.
12. Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Türk Arıbaş ET,

- Erayman İ. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2010; 24:28-33.
13. Özdem B, Gürel FÇ, Çelikkalek N, Balıkcı H, Açıköz ZC. Çeşitli klinik örneklerden 2007-2010 yıllarında izole edilen *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik direnç profilleri. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45:526-34. PMID:21935786
14. Aral M, Doğan S, Paköz NİE. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması. *ANKEM Derg* 2010; 24:215-9.
15. Çıkman A, Parlak M, Gültepe B, Güdücüoğlu H, Berktaş M. Hastane kökenli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tigesiklin duyarlılığının Etest yöntemiyle araştırılması. *ANKEM Derg* 2011; 25:79-83.
16. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21:538-82. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00058-07> PMID:18625687 PMCID:2493088
17. Özdemir M, Erayman İ, Gündem NS, Baykan M, Baysal B. Hastane enfeksiyonu etkeni *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *ANKEM Derg* 2009; 23:127-32.
18. Ruiz J, Núñez ML, Pérez J, Simarro E, Martínez-Campos L, Gómez J. Evolution of resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* over a 6-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:292-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s100960050280> PMID:10385020
19. Tatman-Otkun M, Gürçan Ş, Özer B, Türe M. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde 1994'den 2000'e yıllık antibiyotik direnç değişimi. *ANKEM Derg* 2003; 17:1-6.
20. Yavuz MT, Şahin İ, Behçet M, Öztürk E, Kaya D. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2006; 20:107-10.
21. Zer Y, Özgür Akın FE, Namıdır M. *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 2007; 21:193-6.
22. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2011; 25:22-6.
23. Gazi H, Tünger Ö, Vural Ş, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S. Çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarına in vitro etkileri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007; 37:11-4.
24. 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.
25. Ko WC, Lee HC, Chiang SR, et al. In vitro and in vivo activity of meropenem and sulbactam against a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:393-5. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkh080> PMID:14729739
26. Ünal S, Garcia-Rodriguez JA. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. isolated in the MYSTIC Program, 2002-2004. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 53:265-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2005.10.002> PMID:16360550
27. Çetin ES, Durmaz R, Tetik T, Otlu B, Kaya S, Çalışkan A. Epidemiologic characterization of nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections in a Turkish university hospital by pulsed-field gel electrophoresis. *Am J Infect Control* 2008; 37:56-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2008.01.010> PMID:18834735
28. Gülhan B, Özekinci T, Atmaca S, Bilek H. 2004-2006 yıllarında izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2007; 21:32-6.
29. Şimsek B, Bedir O, Gümrall R, Kiliç A, Başustaoğlu A. Antimicrobial resistance of nosocomial gram-negative bacteria in Gülhane Military Medical Academy Hospital intensive care units. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) Kongresi Kitabı, 12-15 Eylül 2010, Boston: ABD.