

Mediha Uğur,
Serpil Genç

Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının üç yıllık direnç profili

A 3-year Resistance Profile of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated from Intensive Care Units

Geliş Tarihi/Received : 25.07.2018
Kabul Tarihi/Accepted : 18.12.2018

©Telif Hakkı 2019 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından basılmıştır.

Mediha Uğur, Serpil Genç
Giresun Üniversitesi A. İlhan Özdemir Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
Giresun, Türkiye

Serpil Genç (✉),
Giresun Üniversitesi A. İlhan Özdemir Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
Giresun, Türkiye

E-posta : metin.serpil@yahoo.com
Tel. : +90 544 301 32 30

ÖZ Amaç: Bu çalışmada, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının üç yıllık antibiyotik duyarlılıklarının incelenerek direnç oranlarındaki değişimin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2015 ile Ocak 2018 arasında YBÜ örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarının direnç profilleri retrospektif olarak incelendi ve yıllık direnç oranları değerlendirildi.

Bulgular: Üç yıllık süre içinde YBÜ örneklerinin 610'unda *A. baumannii*, 420'sinde *P. aeruginosa* izole edilmiştir. İzolatların en sık Genel YBÜ'den izole edildiği saptanmıştır. *A. baumannii*'nin kolistin, amikasin, gentamisin, imipenem, meropenem, siprofloksasin, seftazidim, piperasilin/ tazobaktam'a 3 yıllık ortalama direnci sırasıyla %0,5, %79, %86, %96, %96, %97, %98, %99, *P. aeruginosa*'nın ise sırasıyla %5, %21, %25, %35, %38, %40, %42, %45, %49, %53 olarak tespit edilmiştir. *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarında en etkili antibiyotiklerin sırasıyla kolistin (%99,5, %95) ve amikasin (%21, %79) olduğu görülmüştür.

Sonuç: Hastanemiz YBÜ'lerinden izole edilen *A. baumannii* izolatlarının birçok antibiyotige dirençli olduğu, *P. aeruginosa* izolatlarının daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Bu veriler, *A. baumannii* kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde yeni antibiyotiklere ihtiyaç duyulduğunun kanıtı niteliğindedir. Her hastanenin kendi direnç oranlarındaki değişimleri takip etmesi ve ampirik tedavi ilkelerinin güncellemesinin uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, antimikrobiyal direnç, yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT Objective: The aim of the study was to investigate the three-year antibiotic susceptibilities and change in resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) and *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) strains isolated from intensive care unit (ICU) samples.

Materials and Methods: The resistance profiles of *P. aeruginosa* and *A. baumannii* strains isolated from ICU specimens between January 2015 and January 2018 were retrospectively analyzed and annual resistance rates were evaluated.

Results: Within three years, *A. baumannii* was isolated in 610 and *P. aeruginosa* was isolated in 420 ICU samples. The strains were most frequently isolated from General ICU. The 3-year mean resistance to colistin, amikacin, gentamicin, imipenem, meropenem, ciprofloxacin, ceftazidime, piperacillin / tazobactam were 0.5%, 79%, 86%, 96%, 96%, 97%, 98%, 99% for *A. baumannii*, respectively, and 5%, 21%, 25%, 35%, 38%, 40%, 42%, 45%, 49% and 53% for *P. aeruginosa*, respectively. The most effective antibiotics in *A. baumannii* and *P. aeruginosa* strains were colistin (99.5%, 95%) and amikacin (21%, 79%), respectively.

Conclusion: It was determined that *A. baumannii* strains isolated from ICUs of our hospital were resistant to many antibiotics and *P. aeruginosa* strains were more susceptible. These data demonstrate that new antibiotics are needed in the treatment of infections caused by *A. baumannii*. It will be appropriate for each hospital to follow the changes in their resistance rates and to update the principles of empirical treatment.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, antimicrobial resistance, intensive care unit, *Pseudomonas aeruginosa*

Giriş

Yoğun bakım üniteleri; invaziv işlemlerin daha sık uygulanması, uzun yatış süreleri, yatan hastaların sıklıkla immünsüpresif, yaşlı, yenidoğan veya operasyon geçirmiş hastalar olması nedeniyle hastane enfeksiyonları ve dirençli mikroorganizmalar ile en sık karşılaşılan birimlerdir (1-4). *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*, yoğunbakım ünitelerinde hastane enfeksiyonu etkeni olarak en sık karşılaşılan mikroorganizmalardır (5-8). Bu bakteriler dış ortam şartlarına dayanıklı olmaları nedeniyle hastane ortamında uzun süre canlılıklarını koruyabilmektedir. Ayrıca birçok antibiyotige doğal dirençli olmaları ve kısa sürede kazanılmış direnç geliştirebilmeleri, neden oldukları enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antimikrobialeri gittikçe kısıtlamaktadır (9, 10). Yoğun bakımda yatan hastaların klinik durumları göz önüne alındığında bu hastalarda gelişen enfeksiyonlarda tedavi güçlüğü, artan mortalite oranları ve maliyet önemli bir sorundur (11, 12). Bu nedenle özellikle yoğun bakım ünitelerindeki mikroorganizmaların direnç durumları tespit ve takip edilmelidir. Bu mikroorganizmaların direnç durumları hastaneden hastaneye ve yıllar içerisinde değişebilmektedir. Bu nedenle her hastanenin kendi direnç durumunu belirlemesi gerekmektedir.

Bu çalışmada, yoğun bakım ünitelerinden gelen örneklerden izole edilen *Paeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarının retrospektif olarak üç yıllık antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi ve yıllar içindeki değişiminin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2015- Ocak 2018 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerinden izole

edilen *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatları çalışmaya dahil edildi. Hastanemiz verileri üç yıllık retrospektif olarak incelendi. Aynı hastadan gelen örneklerde aynı bakterinin izole edilmesi durumunda direnç profilleri incelendi ve aynı profile sahip izolatların ilki çalışmaya dahil edildi. 81 yoğun bakım yatak sayısına sahip hastanenin tüm yoğun bakım üniteleri dahil edildi. Tüm izolatların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları tam otomatize VITEK-2 (bioMérieux, Fransa) sistemi ile belirlenmiş ve sonuçlar Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre yorumlanmıştır. Orta duyarlı saptanan suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Üç yıllık süre içinde YBÜ'lerinden laboratuvarımıza gönderilen örneklerin 609'unda *A.baumannii*, 420'sinde *Paeruginosa* izole edilmiştir. Çalışmaya alınan suşların en sık izole edildiği örnek türünün trakeal aspirat (*A.baumannii* %46, *Paeruginosa* %52) olduğu görülmüştür. *A. baumannii* ikinci sıklıkta kan örneklerinden (%21) izole edilirken, *P. aeruginosa* ikinci sıklıkta idrar örneklerinden (%18) izole edilmiştir (Tablo 1).

Suşların izole edildiği YBÜ'lerine göre dağılımı incelendiğinde, izolatların en sık Genel YBÜ'den, ikinci sıklıkta ise Anestezi YBÜ'den izole edildiği saptanmıştır (Tablo 2) .

Antibiyotik direnç durumları değerlendirildiğinde, *A.baumannii* ve *Paeruginosa* suşlarında en etkili antibiyotiklerin sırasıyla kolistin (%99.5, %95) ve amikasin (%21, %79) olduğu görülmüştür (Tablo 3-4)

Tartışma

A. baumannii ve *P. aeruginosa* dış ortam koşullarına uzun süre dayanıklı olma özelliklerinden dolayı önemli fırsatçı enfeksiyon etkenleridir. Bu bakteriler birçok antibiyotige karşı

Tablo 1. Suşların örnek türüne göre dağılımı [(n/%)]

	Trakeal aspirat	Balgam	Deri- yumuşak doku materyali	İdrar	Kan	Diğer	Toplam
<i>A. baumannii</i>	280 (46)	114 (19)	20 (3)	56 (9)	129 (21)	10 (2)	609
<i>P. aeruginosa</i>	217 (52)	38 (9)	25 (6)	78 (18)	53 (13)	9 (2)	420

Tablo 2. Suşların izole edildiği YBÜ'lerine göre dağılımı [(n/%)]

	Genel YBÜ	Anestezi YBÜ	Nöroloji YBÜ	Dahili YBÜ	Cerrahi YBÜ	Koroner YBÜ	Toplam
<i>A. baumannii</i>	225 (37)	102 (17)	98 (16)	81 (13)	96 (16)	7 (1)	609
<i>P. aeruginosa</i>	165 (39)	110 (26)	66 (16)	28 (7)	45 (11)	6 (1)	420

doğal dirençli olmalarının yanı sıra antimikrobiyal kullanımı sırasında da direnç geliştirebilmektedir. Bu nedenle özellikle yoğun bakım hastalarında neden oldukları enfeksiyonlar yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmektedir (13, 14). *A.baumannii* ve *Paeruginosa*'da yıllar içerisinde dikkat çeken bir antibiyotik direnç artışı ve çoğul direnç mevcuttur (15, 16). Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) Şubat 2017'de yayınladığı yeni antibiyotiklere acilen ihtiyaç duyulan öncelikli patojenler listesinde *A.baumannii* ve *Paeruginosa* öncelik 1 (Kritik) grubunda yer almaktadır (17). Centers for Disease Control (CDC) çoğul dirençli *Acinetobacter* izolatlarının yılda 7300 enfeksiyon, 500 ölüm, çoğul dirençli *Paeruginosa* izolatlarının ise yıllık 6700 enfeksiyon, 440 ölüme neden olduğunu belirtmektedir (18).

Özellikle hastane kaynaklı pnömoniye yol açan bu etkenler en sık solunum materyallerinden izole edilmektedir. Yapılan çalışmalarda en sık izole edilen materyal türünün trakeal

aspirat olduğu görülmektedir (5, 19, 20). Bu çalışmada da suşların en sık izole edildiği örnek trakeal aspirat olarak tespit edilmiştir. *A.baumannii* suşlarının %46'sı, *Paeruginosa* suşlarının %52'si trakeal aspirat örneklerinden izole edilmiştir. *A.baumannii* suşlarının ikinci sıklıkta izole edildiği örnek türü kan iken *Paeruginosa* suşlarının ikinci sıklıkta izole edildiği örnek türü idrar olarak tespit edilmiştir.

Ülkemizde yapılan birçok çalışmada bu etkenlerin, yoğun bakım üniteleri arasında en sık anestezi yoğun bakım ünitelerinde saptandığı bildirilirken, bu çalışmada *A.baumannii* suşlarının %37'si, *Paeruginosa* suşlarının %39'u genel yoğun bakım ünitesinden izole edilmiştir (19, 21, 22). Hastanemizde birçok hastaneden farklı olarak genel yoğun bakım ünitesi bulunmakta ve bu birimde sıklıkla diğer birimlerde yer bulunamayan hastaların tedavisi sürdürülmektedir. Bu yoğun bakım ünitesinden primer sorumlu bir hekim bulunmaması nedeniyle enfeksiyon kontrolünün sıkı takip edilemiyor

Tablo 3. A. baumannii suşlarının çeşitli antimikrobiyallere direnç durumları*

Antibiyotik adı	2015 n= 165 (%)	2016 n= 190 (%)	2017 n= 254 (%)	Toplam n= 609 (%)
Amikasin	143/165 (87)	164/190 (86)	176/254 (69)	483/609 (79)
Gentamisin	152/165 (92)	165/190 (87)	206/254 (81)	523/609 (86)
İmipenem	161/165 (98)	144/151 (95)	75/81 (92)	380/397 (96)
Meropenem	162/164 (99)	180/188 (96)	239/254 (94)	581/606 (96)
Siprofloksasin	164/165 (99)	182/186 (98)	240/254 (94)	586/605 (97)
Kolistin	0/156 (0)	3/183 (2)	0/250 (0)	3/589 (0,5)
Seftazidim	160/160 (100)	78/81 (96)	84/86 (98)	322/327 (98)
Piperasilin/ tazobaktam	158/159 (99)	77/78 (99)	84/86 (98)	319/323 (99)

*Dirençli/denenen (direnç yüzdesi)

Tablo 4. P. aeruginosa suşlarının çeşitli antimikrobiyallere direnç durumları*.

Antibiyotik	2015 n= 128 (%)	2016 n= 110 (%)	2017 n= 182 (%)	Toplam n= 420 (%)
Amikasin	21/128 (16)	23/110 (21)	46/179 (26)	90/417 (21)
Gentamisin	40/128 (31)	35/110 (32)	31/182 (17)	106/420 (25)
İmipenem	61/128 (48)	40/92 (43)	31/94 (33)	132/314 (42)
Meropenem	56/128 (44)	49/107 (46)	62/181 (34)	167/416 (40)
Siprofloksasin	64/128 (50)	31/103 (30)	52/182 (28)	147/413 (35)
Levofloksasin	63/101 (62)	10/37 (27)	26/63 (41)	99/201 (49)
Seftazidim	54/127 (42)	42/110 (38)	65/182 (36)	161/419 (38)
Piperasilin/ tazobaktam	24/128 (19)	46/109 (42)	151/181 (83)	221/418 (53)
Sefepim	61/127 (48)	32/64 (50)	62/153 (40)	155/344 (45)
Kolistin	0/29 (0)	3/81 (4)	9/145 (6)	12/255 (5)

*Dirençli/denenen (direnç yüzdesi)

olabileceği düşünüldü. Bu nedenle en sık genel yoğun bakım ünitesinden gelen örneklerde bu suşların izole edilmesi hastanemiz için beklenen bir durumdur. İkinci sıklıkta ise diğer çalışmalarla uyumlu olarak anestezi yoğun bakım üniteleri etkenlerin en sık izole edildiği yoğun bakım ünitesi olarak saptanmıştır.

Özellikle yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *A.baumannii* izolatlarına karşı saptanan invitro direnç oranları oldukça yüksektir (23). Çoğu antibiyotige doğal dirençli olması ve neredeyse diğer tüm antibiyotiklere direnç geliştirmesi nedeniyle bakterinin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir ajanlar çok kısıtlıdır.

Geçmiş yıllarda *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla tercih edilen karbapenemlere karşı tüm dünyada ve ülkemizde son yıllarda direnç artışı göze çarpmaktadır. Bölgelere göre bakterinin direnç durumunun araştırıldığı bir çalışmada imipenem direnci %91,4 oranı ile dünyada en yüksek Ortadoğu'da tespit edilirken, Kuzey Amerika hariç diğer bölgelerde de bu oran %70'in üzerinde saptanmıştır. Kuzey Amerika ise %36,2 oranı ile imipenem direncinin en düşük tespit edildiği bölge olarak belirtilmektedir (24). Yunanistan'da yapılan 5 yıllık bir sürveyans çalışmasında ise 2010 yılında imipenem direnci %86, meropenem direnci %79 iken 2014 yılında her iki antibiyotik için de direnç oranları %90'a ulaşmıştır(25).

Türkiye'den 67 laboratuvarın verilerinin gönderildiği DSÖ'nün Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) 2017 raporunda ülkemizden izole edilen *A.baumannii* izolatlarında karbapenemlere %93 oranında direnç saptanmıştır (26). Bu oran CAESAR 2016 raporunda %90 olarak belirtilmektedir (27). Ulusal antimikrobiyal direnç sürveyans sistemi (UAMDSS) 2015 raporunda ise Türkiye genelinde karbapenemlere %68,39 direnç saptanmıştır (28). Ülkemizde yapılan birçok çalışmada karbapenemlere direnç %90'ın üzerinde bildirilmektedir (21, 29, 30). Bu raporlar ve çalışmalar son yıllarda bakteride karbapenem direnç artışını çarpıcı bir şekilde göstermektedir. Bu çalışmada da ülkemiz son yıl verileri ile uyumlu olarak karbapenemlere %96 oranında direnç tespit edilmiştir.

Aminoglikozid grubu antibiyotikler *A.baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kombinasyon tedavileri içinde etkili bir şekilde yer almaktadır (31, 32). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada gentamisin direnç oranları beş yıl boyunca %80'lerde seyrederken, amikasinde %80'den %43'e gerileyen anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir

(25). Ülkemizde dört yıllık antibiyotik direnç profillerinin incelendiği bir çalışmada da *A.baumannii*'de yıllar içerisinde aminoglikozidlere karşı anlamlı düzeyde duyarlılık artışı saptanmıştır (19). Bu çalışmada da *A.baumannii* izolatlarında aminoglikozidlere karşı duyarlılığın yıllar içerisinde arttığı saptanmıştır. 2015 yılında amikasin ve gentamisin direnci sırasıyla %87, %92 olarak tespit edilirken bu oranlar 2017 yılında sırasıyla %69, %81'e gerilemiştir. Sıklıkla çoğul dirençli olan bu izolatların tedavisinde kolistin, tigesiklin gibi etkinliği yüksek ajanların kullanılmasının ve aminoglikozid kullanımının azaltılmasının veya kombine tedaviler içerisinde kullanılmasının bu duruma katkısının olabileceği düşünülmüştür.

Bakteri kinolonlar dahil tüm antibiyotiklere çok yüksek oranlarda direnç göstermektedir. CAESAR 2017 raporunda ülkemiz izolatlarında kinolonlara karşı %92 oranında direnç tespit edilmiştir (26). Yurtdışında yapılan bir çalışmada kinolon direnci bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte Avrupa, Latin Amerika ve Ortadoğu'da direnç oranı %90'ların üzerinde tespit edilmiştir (24). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Yıldız ve arkadaşları (30) yoğun bakım ünitelerinden izole ettikleri *A.baumannii* suşlarında kinolon direncini %98 bulurken, Barış ve arkadaşları (29) siprofloksasin direncini %95 olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada da ülkemiz verileri ile uyumlu olarak en sık kullanılan kinolon olan siprofloksasin direnci %97 olarak tespit edilmiştir.

Bakteri seftazidim ve piperasilin-tazobaktama (TZP) karşı da yüksek oranda direnç göstermektedir. Bu antibiyotiklere karşı ülkemizde yapılan çalışmalarda direnç oranları %90'ların üzerinde tespit edilmiştir (19, 33). Bu çalışmada da bakteride seftazidim ve TZP'ye karşı üç yılda da %94'ün üzerinde dirençli bulunmuştur.

Kolistin çoğul dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir ve henüz bu antibiyotige karşı direnç gelişimi çok düşük oranlardadır. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *A.baumannii* izolatlarında kolistine direnç ya saptanmamış ya da nadiren saptanmış ve kolistin en duyarlı antibiyotik olarak bulunmuştur (21, 34). Bu çalışmada da *A.baumannii* izolatlarının en duyarlı olduğu antibiyotik kolistin olarak tespit edilmiştir. 2015 ve 2017 yıllarında kolistine dirençli suş yok iken 2016 yılında kolistine dirençli uçsuş tespit edilmiştir. Kolistin direnci şimdilik çok düşük de olsa hızla direnç gelişebileceği unutulmamalı, dikkatli ve bilinçli kullanımıyla korumaya alınmalıdır.

Paeruginosa, *A.baumannii*'ye göre daha duyarlı bir ajan olmakla birlikte önemli bir hastane enfeksiyonu etkenidir.

Neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde antipsödomonal penisilinler, sefalosporinler, kinolonlar, aminoglikozidler ve karbapenemler sık kullanılan antimikrobiyal ajanlardır.

Piperasilin/tazobaktam, 2009 yılında yayınlanan HİTİT 2 sürveyans çalışmasında %18,1 direnç oranı ile ülkemizde en etkili antipsödomonal antibiyotik olarak saptanmış, ancak antibiyotiğin sık kullanımına bağlı olarak yıllar içinde direnç oranları anlamlı derecede artmıştır (35). CAESAR 2017 raporu Türkiye verilerinde *Paeruginosa* izolatlarında TZP direnci %31, UAMDSS 2015 raporunda ise %30 olarak bildirilmiştir (26, 28). Yoğun bakımlardan 2011- 2015 yıllarında izole edilen *Paeruginosa* suşlarının direnç profillerinin incelendiği bir çalışmada TZP'ye %32 oranında direnç saptanırken, 2016 yılında izole edilen etkenlerin duyarlılığının araştırıldığı başka bir çalışmada %24 oranında direnç saptanmıştır (22, 36). Bu çalışmada 2015 ve 2016 yılları direnç oranı ülke verileri ile uyumlu iken 2017 yılında dikkat çeken bir direnç artışı bulunmaktadır. TZP direnci 2015'de %19 iken, 2017'de % 83'e çıktığı gözlenmiştir. Hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde ampirik tedavide önceki yıllarda kullanılan karbapenemlere direnç artışı nedeniyle TZP kullanılmaya başlanmış olmasının bu dirence neden olduğu düşünülmüştür.

Paeruginosa enfeksiyonlarında ilk tercih edilen sefalosporinlerden biri seftazidimdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda seftazidim direnci %30-40 arasında tespit edilmiştir (34, 36-38). Bu çalışmada da seftazidim direnci %38 bulunmuş ve yıllar içerisinde antibiyotiğe karşı direnç azalışı görülmüştür.

Kinolonlar *Paeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda bir kinolon olan levofloksasin direnç durumu %30-55 arasında değişmektedir (10, 20, 38). Bu çalışmada levofloksasin direnci yıllar içerisinde değişkenlik göstermekle birlikte ortalama direnci Türkiye verileri ile uyumlu olarak % 49 olarak tespit edilmiştir. Durmaz ve arkadaşları (39) yaptıkları çalışmada siprofloksasin ve levofloksasin direncini %47 olarak bulmuşlardır. Şirin ve arkadaşları (19) 4 yıllık antibiyotik direnç değişimini saptadıkları bir çalışmada siprofloksasin direncini ortalama %31,4 tespit etmişlerdir. Çalışmada ülke verileri ile uyumlu olarak siprofloksasin direnci %35 olarak tespit edilirken yıllar içerisinde bir azalma olduğu göze çarpmaktadır.

Aminoglikozidler çoklu ilaç direnci olan *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kombine olarak kullanılmaktadır. Özellikle amikasinine karşı duyarlılığı oldukça yüksektir. Varışlı ve arkadaşları (40) *Paeruginosa*'ya karşı

en etkili antibiyotiği kolistin olarak tespit ederken, % 88 duyarlılık oranı ile amikasinini ikinci en duyarlı antibiyotik olarak belirlemişlerdir. 2016 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada da amikasin (%71) ve gentamisin (%60) oldukça duyarlı bulunmuştur (36). Bu çalışmada ikinci en etkili antibiyotik %79 duyarlılık oranı ile amikasin olarak tespit edilirken, diğer bir aminoglikozid olan gentamisin %75 duyarlılık oranı ile amikasinine yakın bir duyarlılık göstermektedir. Bununda hastanemiz antibiyotik kullanım politikası olarak aminoglikozidlerin ampirik tedavide daha az kullanımı veya genellikle kombine olarak kullanılmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Karbapenemler *Paeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla tercih edilen beta-laktam grubu antibiyotiklerdir. UAMDSS 2015 raporunda *Paeruginosa* izolatlarında karbapenem direnci %30 olarak bildirilirken, CAESAR 2017 raporu Türkiye verilerinde bu oran %48'e yükselmiştir (26, 28). Bakar ve arkadaşları (36) çalışmalarında imipenem direncini %30, meropenem direncini %25, Demirdal ve arkadaşları (22) benzer olarak imipenem direncini %29, meropenem direncini %26 olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada üç yıllık direnç oranlarına bakıldığında imipenem direnci %42, meropenem direnci %40 olarak saptanmış ve diğer çalışmalara göre oldukça yüksektir.

Kolistin ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlı bir antibiyotiktir. Yan etkilerine rağmen dirençli enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalarda bakteri kolistine karşı oldukça yüksek oranlarda duyarlı tespit edilmiştir. 2009 -2011 yılları arasında Avrupa ve Amerika verilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada *Paeruginosa*'da kolistin duyarlılığı her iki bölgede % 99'ların üzerinde tespit edilmiştir (41).

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda kolistin direnci %3.5, %7, %2 gibi düşük seviyelerde bildirilmiştir (36, 37, 39). Bu çalışmada ise 2015 yılında kolistin dirençli suş tespit edilmezken, 2016 ve 2017 yıllarında sırasıyla %4, %6 oranında direnç tespit edilmiştir. Her üç yılda da bakteriyeye karşı en duyarlı antibiyotik kolistin olarak bulunmuştur.

Özellikle yoğun bakım ünitelerinde geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık ve uzun süre kullanılmasının, hızlı antibiyotik direnç artışından sorumlu olduğu bilinmektedir. Hastanemiz yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *A.baumannii* izolatlarının birçok antibiyotiğe çok yüksek oranlarda dirençli olduğu tespit edilmiştir. Kolistinden sonra en duyarlı tespit edilen amikasinin bile ortalama direncinin %79 olduğu görülmektedir. Çalışmada elde edilen veriler ilerleyen

yıllarda *A.baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde yeni antibiyotiklere ihtiyaç duyulacağına bir kanıt niteliğindedir. Bir başka seçenek ise kombine antibiyotik tedavisi ile direnç gelişiminin engellenmesi olabilir. Nitekim yapılan yeni çalışmalarda kombine tedavilerin sinerjik etki gösterdiği tespit edilmektedir (31, 42-44).

Elde edilen veriler değerlendirildiğinde *Paeruginosa* izolatları daha duyarlı bir profile sahiptir. Antibiyotik direnç oranları göz önüne alındığında bakterinin etken olduğu enfeksiyonların ampirik tedavisinde, TZP kullanılmasının hastanemiz için uygun olmayacağı görülmektedir. Siprofloksasin, seftazidim, amikasin ve meropenem direnç artışı nedeniyle kullanımda dikkatli olunmalı, daha yüksek direnç oranlarına ulaşılmadan bu grup antibiyotikler daha bilinçli bir şekilde kullanılarak korunmalıdır.

Sonuç

Bu çalışmada her iki bakteri türü için en yüksek duyarlılığa sahip antibiyotik olan kolistin ile ilgili güncel veriler

incelendiğinde bir noktaya dikkat edilmelidir. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ve CLSI kaynaklarında kolistin duyarlılık tespitinde doğru sonuç veren tek testin sıvı mikro dilüsyon yöntemi olduğu belirtilmektedir. Vitek -2 gibi otomatize cihazların kolistin dirençli olarak verdiği sonuçlara güvenilebileceği, duyarlılara ise güvenilemeyeceği bildirilmektedir. Çalışmamızda da Vitek-2 kullanılarak bulunan kolistin duyarlılık sonuçlarının yanıltıcı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (45, 46).

Her hastanenin anti bakteriyel direnç oranlarındaki değişimlerinin sıkı takibi, enfeksiyon kontrolü ve ampirik antibiyotik kullanım ilkelerinde güncelleme sağlaması açısından önemlidir. Ayrıca, moleküler yöntemlerle genotipik olarak direnç mekanizmalarının tanımlanması, bu tür dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda direnç yayılımını önlemek açısından önemlidir. Laboratuvarımızda direnç genlerinin tespitine yönelik bir araştırmanın yapılamamış olması çalışmamızın en önemli sınırlamasıdır.

Kaynaklar

- Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78(4):443-8.
- Yesilbağ Z, Karadeniz A, Başaran S, Kaya FÖ. et al. Nosocomial infections and risk factors in intensive care unit of a university hospital. *J Clin Exp Invest.* 2015;6(3):233-9
- Dereli N, Ozturk S, Babayigit M, Tural Z, Koc F, Gulec H, et al. A 5-Year Evaluation of Invasive Device-Associated Infections Rates in Intensive Care Unit of a Training Hospital in Turkey. *Balkan Military Medical.* 2016;19(1):19-24
- Şen Taş S, Kahveci K. Uzun Süreli Yoğun Bakım Ünitesi ve Palyatif Bakım Merkezinde Hastane Enfeksiyonlarının Sürveyansı; 3 Yıllık Analiz. *J Contemp Med.* 2018;8(1):55-59.
- Almasaudi SB. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features. *Saudi J Biol Sci.* 2018;25(3):586-96.
- Eroğlu C, Ünal N, Karadağ A, Yılmaz H, Acuner İÇ. Çeşitli klinik örneklerden 2006-2011 yılları arasında izole edilen *Acinetobacter* türleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2016; 73(1): 25-32
- Al Johani SM, Akhter J, Balkhy H, El-Saed A, Younan M, Memish Z. Prevalence of antimicrobial resistance among gram-negative isolates in an adult intensive care unit at a tertiary care center in Saudi Arabia. *Annals of Saudi medicine.* 2010;30(5): 364-9
- Talan L, Guven G, Yılmaz G, Altıntaş ND. Yoğun Bakım Ünitelerinde Kontrol Altına Alınmakta Güçlük Çekilen Mikroorganizmalar: *Acinetobacter*. *Yoğun Bakım Derg.* 2015;6(2):44-7.
- Doi Y, Murray GL, Peleg AY. *Acinetobacter baumannii*: evolution of antimicrobial resistance-treatment options. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(1):85-98.
- Ince N, Geyik MF, Ozdemir D, Oksuz S, Danis A. A Comparison of the Antibiotic Susceptibility Rates of *Pseudomonas aeruginosa* Strains Causing Hospital-Acquired Infections According to Years. *ANKEM Dergisi.* 2014;28(3):94-9.
- MacVane SH. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: A Focus on Gram-Negative Bacterial Infections. *J Intensive Care Med.* 2017;32(1):25-37.
- Camcıoğlu AE, Saltıoğlu N, Can G, Vehid S, Aygün P, Alisha L, ve ark. Yoğun Bakımda Hastane İnfeksiyonu Geçirmenin Yatış Maliyetine Ve Yatış Süresine Etkisi. 19 Ulusal Halk Sağlığı Kongresi; 2017.
- Antunes LC, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis.* 2014;71(3):292-301.
- Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context.* 2018;7:212527.
- Savcı Ü, Özveren G, Yenişehirli G, Bulut Y, Özdaş S. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının in-vitro duyarlılık durumları. *Turk Journal of Clin and Lab.* 2015; 6(1): 24-9
- Nguyen L, Garcia J, Gruenberg K, MacDougall C. Multidrug-Resistant *Pseudomonas* Infections: Hard to Treat, But Hope on the Horizon? *Current Infectious Disease Reports.* 2018;20-3.
- E. Tacconelli (Infectious Diseases, DZIF Center, Tübingen University, Germany) and N. Magrini (WHO, EMP Department). Global Priority List Of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, And Development Of New Antibiotics. WHO. 2015.
- Centers for Disease Control (CDC). USA. (cited 2018 July 19). Available from: www.cdc.gov/drugresistance/biggest_treat.html

19. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, Derici YK, Hancı S, Bayram A, ve ark. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnç profillerinin yıllar içindeki değişimi. *J Clin Exp Invest*. 2015; 6(3): 279-85.
20. Kose S, Atalay S, Odemis I, Adar P. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Pseudomonas Aeruginosa* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları. *ANKEM Derg*. 2014;28(3):100-4.
21. Engin A. *Acinetobacter*-Associated nosocomial infections in Cumhuriyet University Medical Faculty Research Hospital; Three years' experience. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2017;39(3):555-63.
22. Demirdal T, Şen P, Yula E, Kaya S, Nemli SA, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının direnç profilleri: Beş yıllık değerlendirme. *OrtadoğuTıpDerg*. 2017; 9(3): 108-12.
23. Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Türk Arıbaş E, Erayman İ. Nozokomial *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *Ankem Derg*. 2010;24(1):28-33.
24. Lob SH, Hoban DJ, Sahm DF, Badal RE. Regional differences and trends in antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(4):317-23.
25. Maraki S, Mantadakis E, Mavromanolaki VE, Kofteridis DP, Samonis G. G. A 5-year Surveillance Study on Antimicrobial Resistance of *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates from a Tertiary Greek Hospital. *Infect Chemother*. 2016;48(3):190-8.
26. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance Annual report 2017. WHO. 2017.
27. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance Annual report 2017. WHO. 2016.
28. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı. 2015.
29. Barış A, Bulut ME, Öncül A, Bayraktar B. Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalara Ait Klinik İzolatların Tür Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Türk Yoğun Bakım Derneği Derg*. 2017;15(1):21-7.
30. Yıldız İ, Bayır H, Küçükbayrak A, Yoldaş H, Balcı M, Erkuran MK, et al. *Acinetobacter Infection and Resistance Profile of Intensive Care Units In a City of Northwestern Anatolia*. *Acta Medica Anatolia*. 2016;4(3):98-100.
31. Alada DM, Altıparlak Ü, Coşkun MV. Çeşitli Antibiyotik Kombinasyonlarının *Acinetobacter* Suşları Üzerine *In Vitro* Etkinliğinin Araştırılması. *Ankem Dergisi*. 2017; 31(1): 23-31.
32. Eliopoulos GM, Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis*. 2008;46(8):1254-63.
33. Sargın Altunok E, Koc MM. Yoğun Bakım Ünitesinden İzole Edilen *Acinetobacter* Suşlarının Yıllara Göre Antibiyotik Direnç Oranlarının Karşılaştırılması. *ANKEM Derg*. 2014;28(1):1-7.
34. Cesur S, İrmak H, Yalçın AN, Berktaş M, Baysan BÖ, Kınıklı S, ve ark. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli kültür örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *OrtadoğuTıp Derg*. 2017; 9(2): 51-5.
35. Gur D, Hascelik G, Aydın N, Telli M, Gültekin M, Ögünç D, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. *Journal of Chemotherapy*. 2009;21(4):383-9.
36. Öztürk Bakar Y, Gönüllü N, Akkuş S, Güler MS, Aygün G. Alt Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen *Pseudomonas Aeruginosa* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılığı. *ANKEM Derg*. 2017; 31(3): 92-6.
37. Tümer S, Kirişçi Ö, Özkaya E, Çalışkan A.. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Pseudomonas Aeruginosa* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları. *ANKEM Derg*. 2015; 29(3): 99-104.
38. Gültepe B, İraz M, Ceylan A, Doymaz MZ. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Pseudomonas Aeruginosa* Suşlarının Antibiyotiklere Direnci. *ANKEM Derg*. 2014;28(1):32-6.
39. Durmaz S, Toka Özer T. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. *Abant Tıp Derg*. 2015;4(3):239-42.
40. Varışlı AN, Aksoy A, Baran I, Aksu N. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının yıllara göre antibiyotik direnci. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2017;74(3):229-36.
41. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009–2011). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78(4):443-8.
42. Singkham-In U, Chatsuwat T. *In vitro* activities of carbapenems in combination with amikacin, colistin, or fosfomycin against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;91(2):169-74.
43. Fritzenwanker M, İmirzalioglu C, Herold S, Wagenlehner FM, Zimmer KP, Chakraborty T. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Gram-Negative Infections. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(20-21):345-52.
44. Li T, Sheng M, Gu T, Zhang Y, Yirepanjiang A, Li Y. *In vitro* assessment of cefoperazone-sulbactam based combination therapy for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in China. *J Thorac Dis*. 2018;10(3):1370-6.
45. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). (cited 2018 November 14). Available from: (http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/warnings/#c13111)
46. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty third informational supplement M100-S26. Wayne P. 2016