

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL ARTICLE

Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnç profillerinin yıllar içindeki değişimi

The change of antibiotic resistance profiles over the years in Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii strains isolated from intensive care units

M. Cem Şirin, Neval Ağuş, Nisel Yılmaz, Yeşer Karaca Derici, Sevgi Yılmaz Hancı, Arzu Bayram, Pınar Şamlıoğlu

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada 2011-2014 yılları arasında yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi ve yıllar içindeki değişiminin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Suşların tür tanımlamaları ve antibiyotik duyarlılık testleri otomatize sistem ile yapılmıştır. Sefoperazon-sulbaktam ve tigesiklin duyarlılığı disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. İmipenem, meropenem ve kolistin direnci E-test yöntemiyle doğrulanmıştır. Antibiyotik duyarlılıklarının istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher's exact testi kullanılmıştır.

Bulgular: *P. aeruginosa* suşlarında (n=722), en yüksek direnç oranları imipenem (%50,2), meropenem (%51,9) ve piperasilin-tazobaktam (%64,0) karşı saptanmıştır. *P. aeruginosa*'da 2011 ile 2014 yılı arasındaki antibiyotik direnç oranlarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. *A. baumannii* suşlarında (n=1044), 2011 ile 2014 yılı arasında gentamisin, amikasin ve trimetoprim-sülfametoksazol direncinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken, sefoperazon-sulbaktam ve tigesiklin direncinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. 2012 ile 2013 yılı arasında imipenem ve meropenem direncindeki artışlar anlamlı bulunmuştur. Piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, imipenem ve meropenem direncinin *A. baumannii*'de tüm yıllarda %95'in üzerinde olduğu görülmüştür. Her iki bakteri için en etkili antimikrobiyal ajanın kolistin olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Hastanemiz YBÜ'nde izole edilen *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarında antibiyotik direnç oranlarının oldukça yüksek bulunması, antibiyotik duyarlılık profillerinin sürekli izlenerek akılcı antibiyotik kullanım politikalarının ve daha etkin enfeksiyon kontrol programlarının uygulanması gerektiğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, yoğun bakım üniteleri, antibiyotik direnci

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the antibiotic resistance profiles of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients in our hospital intensive care units (ICUs) between the years 2011-2014 and to investigate the changes of these profiles over the years.

Methods: Identification and antibiotic susceptibility testing of the strains were performed by automated system. Cefoperazone-sulbactam and tigecycline susceptibility was determined by disk diffusion method. Imipenem, meropenem and colistin resistance was confirmed by E-test method. Chi-square and Fisher's exact test were used to compare the antibiotic susceptibilities statistically.

Results: The highest resistance rates were determined for imipenem (50.2%), meropenem (51.9%) and piperacillin-tazobactam (64.0%) in *P. aeruginosa* strains (n=722). The changes in the rates of antibiotic resistance were not statistically significant in *P. aeruginosa* strains between the years 2011 and 2014. The decrease in gentamicin, amikacin and trimethoprim-sulfamethoxazole resistance and the increase in cefoperazone-sulbactam and tigecycline resistance was found to be statistically significant in *A. baumannii* strains (n=1044) between the years 2011 and 2014. The increase in imipenem and meropenem resistance was found to be statistically significant between the years 2012 and 2013. Piperacillin-tazobactam, ceftazidime, cefepime, imipenem and meropenem resistances in *A. baumannii* strains were found to be over 95% in all the years. Colistin was found to be the most effective antimicrobial agent for both bacteria.

Conclusion: The determination of considerably high antibiotic resistance rates in *P. aeruginosa* and *A. baumannii* strains isolated from our hospital ICUs has indicated that rational antibiotic use policies and more effective infection control programs should be applied along with monitoring the antibiotic susceptibility profiles constantly. *J Clin Exp Invest* 2015; 6 (3): 279-285

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, intensive care units, antibiotic resistance

Izmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

Correspondence: M. Cem Şirin,

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye Email: drmcemsirin@yahoo.co

Received: 24.07.2015, Accepted: 16.08.2015

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2015, All rights reserved

GİRİŞ

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) genel durumu ciddi olan hastaların izlendiği, invaziv girişimlerin, geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavinin sıklıkla uygulandığı ve dirençli mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonların en fazla görüldüğü birimlerdir. Bu ünitelerde gelişen enfeksiyonlar, tedavi güçlüğü ve mortalite yüksekliği nedeniyle tüm dünyada büyük bir sorun olmaya devam etmektedir [1,2].

Önemli nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında yer alan *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*, özellikle YBÜ'nde morbidite ve mortalitesi yüksek ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Hastane ortamlarında uzun süre canlı kalabilen bu bakteriler, çeşitli direnç mekanizmaları ile karbapenemler de dahil farklı gruptan birçok antibiyotige karşı kolayca direnç geliştirebilmektedirler [3-5].

Antimikrobiyal direnç profilleri hastaneden hastaneye, aynı hastanede klinikler arasında, hatta aynı birimde zamanla değişiklik gösterebilmektedir. Bu retropektif çalışmada 2011-2014 yılları arasında hastanemiz YBÜ'nde yatan hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi ve yıllar içindeki değişiminin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Ocak 2011-Aralık 2014 tarihleri arasında, hastanemiz YBÜ'nde (Anestezi, Dahiliye, Nöroloji, Beyin Cerrahisi, Kalp-Damar Cerrahisi, Koroner, Genel Cerrahi YBÜ) yatan hastalardan Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 722 *P. aeruginosa* ve 1044 *A. baumannii* suşu çalışmaya alınmıştır. Örnekler kanlı agar, Eosine Methylene Blue (EMB) agar ve çikolata agar besiyerlerine ekilmiş, kan kültürleri BacT/Alert 3D (bioMérieux, Fransa) otomatize kan kültürü sisteminde değerlendirilmiştir. İzole edilen suşlar konvansiyonel yöntemlerin (koloni morfolojisi, gram boyama, oksidaz testi) yanısıra Vitek 2 compact (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile tür düzeyinde tanımlanmıştır.

Suşların piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, gentamisin, amikasin, trimetoprim-sülfametoksazol, siprofloksasin, imipenem, meropenem ve kolistine karşı duyarlılıkları Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre Vitek 2 compact otomatize sistemi ile araştırılmıştır [6]. Sefoperazon-sulbaktam ve tigesiklin duyarlılığı Kir-

by-Bauer disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. CLSI onaylı standart sınır değerleri bulunmayan sefoperazon-sulbaktam için sefoperazon zon çapları esas alınmış; ≤ 15 mm olan suşlar dirençli, ≥ 21 mm olanlar duyarlı olarak değerlendirilmiştir [7-9]. Tigesiklin için zon çapı ≤ 12 mm olan suşlar dirençli, ≥ 16 mm olanlar duyarlı olarak değerlendirilmiştir [10]. İmipenem, meropenem ve kolistin direnci E-test (bioMérieux, Fransa) yöntemiyle doğrulanmıştır. Kalite kontrol suşu olarak *P. aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

Orta duyarlı saptanan suşlar dirençli kabul edilmiş, tekrarlayan üremelerden sadece biri çalışmaya alınmıştır. Çalışmamıza ait veriler retrospektif olarak elde edilmiş ve incelenmiştir. Antibiyotik duyarlılıklarının istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher's exact testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

2011-2014 yılları arasında hastanemiz YBÜ'nden izole edilen *P. aeruginosa* (n=722) ve *A. baumannii* (n=1044) suşlarının kliniklere ve örneklere göre dağılımı sırasıyla Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir. *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşları en sık Anestezi YBÜ'nden gönderilen örneklerden ve trakeal aspirat kültürlerinden izole edildi.

P. aeruginosa suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç oranları Tablo 3'te, gösterilmiştir. *P. aeruginosa* suşlarında 2011 yılı antibiyotik direnç oranları ile 2014 yılı antibiyotik direnç oranları arasındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 3). Amikasin direncinde 2013 ile 2014 yılı arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0,017$), 2011 ile 2014 yılı arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,087$).

A. baumannii suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç oranları Tablo 4'te gösterilmiştir. *A. baumannii* suşlarında 2011 ile 2014 yılı arasında gentamisin ($p < 0,001$), amikasin ($p < 0,001$) ve trimetoprim-sülfametoksazol ($p < 0,001$) direncinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken, sefoperazon-sulbaktam ($p < 0,001$) ve tigesiklin ($p < 0,001$) direncinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. 2012 ile 2013 yılı arasındaki imipenem ($p=0,009$) ve meropenem ($p=0,009$) direncinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmasına rağmen, 2011 ile 2014 yılı arasındaki imipenem ve meropenem direncindeki değişimler (sırasıyla $p=0,067$ ve $p=0,052$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 1. Suşların kliniklere göre dağılımı [n (%)]

Klinik	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>
Anestezi YBÜ	475 (65,8)	621 (59,5)
Dahiliye YBÜ	91 (12,6)	195 (18,7)
Nöroloji YBÜ	110 (15,2)	166 (15,9)
Beyin Cerrahisi YBÜ	23 (3,2)	25 (2,4)
Kalp-Damar Cerrahisi YBÜ	9 (1,2)	16 (1,5)
Koroner YBÜ	12 (1,7)	9 (0,9)
Genel Cerrahi YBÜ	2 (0,3)	12 (1,1)
Toplam	722 (100)	1044 (100)

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Tablo 2. Suşların örneklerle göre dağılımı [n (%)]

Örnek	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>
Trakeal aspirat	381 (52,8)	563 (53,9)
İdrar	149 (20,6)	117 (11,2)
Kan	65 (9,0)	167 (16,0)
Yara	88 (12,2)	141 (13,5)
Balgam	35 (4,8)	51 (4,9)
BOS	4 (0,6)	5 (0,5)
Toplam	722 (100)	1044 (100)

Tablo 3. *P. aeruginosa* suşlarının (n=722) yıllara göre antibiyotik direnç oranları (%)

Antibiyotikler	2011 (n=171)	2012 (n=258)	2013 (n=133)	2014 (n=160)	2011-2014 farkı p değeri
Piperasilin-tazobaktam	52,1	60,3	56,2	64,0	0,153
Seftazidim	37,8	41,1	36,2	32,9	0,406
Sefoperazon-sulbaktam	28,9	36,2	37,9	36,8	0,358
Sefepim	39,2	40,7	34,1	33,8	0,406
Gentamisin	36,0	31,2	25,0	35,5	0,171
Amikasin	31,5	27,3	22,0	34,8	0,087
Siprofloksasin	26,1	26,7	35,1	37,7	0,086
İmipenem	45,4	50,2	44,2	50,0	0,588
Meropenem	44,5	51,9	46,0	50,9	0,435
Kolistin	0	0,8	0,8	0,6	0,772

Tablo 4. *A. baumannii* suşlarının (n=1044) yıllara göre antibiyotik direnç oranları (%)

Antibiyotikler	2011 (n=318)	2012 (n=305)	2013 (n=215)	2014 (n=206)	2011-2014 farkı p değeri*
Piperasilin-tazobaktam	99,7	98,3	99,5	98,5	0,282
Seftazidim	99,4	98,3	99,5	98,0	0,375
Sefoperazon-sulbaktam	61,5	79,0	84,1	85,6	<0,001
Sefepim	97,5	97,3	99,1	98,5	0,489
Gentamisin	90,4	85,0	69,8	57,3	<0,001
Amikasin	82,3	79,3	69,3	54,1	<0,001
Trimetoprim-sülfametoksazol	77,6	61,6	46,0	49,3	<0,001
Siprofloksasin	95,7	95,5	99,1	98,5	0,089
Tigesiklin	12,9	47,1	85,2	81,8	<0,001
İmipenem	96,2	95,7	99,5	97,5	0,067
Meropenem	96,5	95,6	99,5	98,0	0,052
Kolistin	0	0,7	0,5	0,9	0,290

TARTIŞMA

Tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de son yıllarda *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşları giderek artan sıklıkla ve çoğul dirençli olarak izole edilmeye

başlanmıştır. Antimikrobiyal dirençteki bu hızlı artış, özellikle YBÜ'nde bu mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlarda klinisyenlerin tedavi seçeneklerini giderek azaltmaktadır [4,5,11].

P. aeruginosa ile gelişen enfeksiyonların tedavisinde antipsödomonal penisilinler, sefalosporinler, florokinolonlar, aminoglikozidler ve karbapenemler sık kullanılan antimikrobiyal ilaçlardır [12]. Piperasilin-tazobaktam, SENTRY antimikrobiyal sürveyans programında %83,6 duyarlılık oranı ile Avrupa ve Latin Amerika ülkelerinde, HİTİT-2 sürveyans çalışmasında %18,1 direnç oranı ile ülkemizde en etkili antipsödomonal ilaç olarak bulunmuştur [13,14]. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen suşlarla yapılan çalışmalarda ise piperasilin-tazobaktam direnci Kanada'da %9,3, ABD'de %9,8, Brezilya'da %30,1, Çin'de %35,9 olarak bildirilmiştir [15-18]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda YBÜ'nden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarında piperasilin-tazobaktam direnci %16-87,9 arasında değişmektedir [4,5,7,19]. Çalışmamızda piperasilin-tazobaktam direnç oranı 2011 ve 2014'te sırasıyla %52,1 ve %64,0 olarak bulunmuş olup, göreceli direnç artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yurt içi ve yurt dışında yapılan farklı çalışmalarda YBÜ'nden elde edilen *A. baumannii* izolatlarında piperasilin-tazobaktam direnci %46,5-98,9 arasında değişmektedir [8,17,18,20,21]. Çalışmamızda *A. baumannii* suşlarında 2011 ve 2014'te sırasıyla %99,7 ve %98,5 oranında piperasilin-tazobaktam direnci saptanmış olup yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu yüksek direnç oranlarının hastanemizde ampirik tedavide piperasilin-tazobaktamın yoğun kullanımıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

P. aeruginosa enfeksiyonlarında ilk tercih edilen sefalosporinlerden biri seftazidimdir [5]. Ülkemizde ve yurt dışında yapılan farklı çalışmalarda seftazidim direnç oranı %9,9-87,4 arasında bildirilmektedir [5,7,11-13,22]. Çalışmamızda *P. aeruginosa*'nın seftazidime direnç oranı 2011'de %37,8, 2014'te %32,9 olarak bulunmuş olup yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Elde ettiğimiz bu direnç oranlarıyla hastanemizde izole edilen *P. aeruginosa* suşlarında, hızla direnç gelişebileceği de gözönünde bulundurularak seftazidimin kontrollü bir şekilde kullanılabilmesi öngörülebilir. *A. baumannii* suşlarında ise seftazidim direnci birçok çalışmada olduğu gibi daha yüksek oranlarda (%21,7-%98,9) bulunmuştur [8,11,17,18,21]. İzole ettiğimiz suşlarda seftazidim direnci 2011 ve 2014'te sırasıyla %99,4 ve %98,0 oranında bulunmuş olup yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Hastanemizde gelişen *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde piperasilin-tazobaktam gibi seftazidimin de iyi bir seçenek olamayacağı düşünülebilir.

Sefepimin üçüncü kuşak sefalosporinlerle kıyaslandığında AmpC tipi kromozomal beta laktamazlara karşı daha stabil olması nedeniyle *P. aeruginosa*'ya karşı yüksek aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir [5,12]. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *P. aeruginosa* suşlarında sefepime karşı direnç %30,2-84,9 arasında değişmektedir [4,5,12,19,23]. Bu çalışmada sefepim direnci 2011 ve 2014'te sırasıyla %39,2 ve %33,8 olarak saptanmış olup yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. İzole ettiğimiz *A. baumannii* suşlarında ise sefepim direnç oranı 2011 ve 2014'te sırasıyla %97,5 ve %98,5'tir ve yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir direnç farklılığı saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda yoğun bakım hasta izolatlarında daha yüksek olmakla birlikte sefepime karşı bildirilen direnç oranları %43-100 arasında değişmektedir [7-9,19,24]. Yüksek oranda saptadığımız bu direnç, bu grup antibiyotiklerin hastanemizde sıklıkla kullanımına bağlanmıştır.

Sefoperazon-sulbaktam, özellikle *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen bir ilaç olmasına rağmen yıllar içinde bu ilaca karşı direnç gelişmiştir [9]. Gür ve ark. [14] tarafından yapılan HİTİT-2 sürveyans çalışmasında, E-test yöntemiyle *A. baumannii* izolatlarına karşı en etkili antibiyotiğin sefoperazon-sulbaktam (%52,0 direnç) olduğu bildirilmiştir. Disk difüzyon yönteminin kullanıldığı çalışmalarda, sefoperazon-sulbaktam direncini Kurtoğlu ve ark. [24] %28,0, Özdem ve ark. [9] %38,2, Uzun ve ark. [7] %57,0, Türk Dağı ve ark. [25] %75,0, Güven ve ark. [8] %90,3 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda disk difüzyon yöntemiyle *A. baumannii* suşlarının 2011, 2012, 2013 ve 2014'te sırasıyla %61,5, %79, %84,1 ve %85,6'sında sefoperazon-sulbaktam direnci saptanırken yıllar içinde gözlenen direnç artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak bu veriler değerlendirilirken CLSI yorumlama kriterlerinde yer almayan sefoperazon-sulbaktamın antibiyogram diskindeki sefoperazon ve sulbaktamın miktar ve oranlarının, direnci saptamada uygun olmadığı ve kabul edilemeyecek ölçüde yanlış duyarlılık kararları verildiği göz ardı edilmemelidir [9,25]. *P. aeruginosa* suşlarının ise disk difüzyon yöntemiyle 2011 ve 2014'te sırasıyla %28,9 ve %36,8'inde sefoperazon-sulbaktam direnci saptanmış ve yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir direnç farklılığı bulunmamıştır. Sefoperazon-sulbaktam hastanemizde gelişen *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde bir alternatif ilaç olarak düşünülmeli ve tedavi sırasında tekrar kültür isteği ile birlikte antibiyotik duyarlılığı takip edilmelidir.

Özellikle çoğul dirençli *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarında tedavi seçeneği olarak aminoglikozidler başka bir antimikrobiyal ajanla kombine olarak kullanılmaktadır [3]. Ülkemizde ve yurt dışında yapılan farklı çalışmalarda; *P. aeruginosa* izolatlarında gentamisin direnci %9,9-94 ve amikasin direnci %2,6-76 arasında, *A. baumannii* izolatlarında ise gentamisin direnci %9,1-98 ve amikasin direnci %7,6-92 arasında değişmektedir [4,7,8,15-17,19,24-29]. Çalışmamızda *P. aeruginosa* suşlarında 2011 ve 2014 yıllarında gentamisin direnci sırasıyla %36,0 ve %34,5, amikasin direnci sırasıyla %31,5 ve %34,8 olarak saptanmış olup yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. *A. baumannii* suşlarında 2011, 2012, 2013 ve 2014 yıllarında gentamisin direnci sırasıyla %90,4, %85, %69,8, %57,3, amikasin direnci sırasıyla %82,3, %79,3, %69,3, %54,1 olarak saptanmış olup yıllar içinde direnç oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. Aminoglikozidlerdeki bu azalan direnç oranlarının hastanemizde özellikle çoğul dirençli *A. baumannii* suşlarında tedavi başarısını artırabileceği düşünülmüştür.

Siprofloksasin, florokinolon grubu antibiyotikler içinde *P. aeruginosa*'ya karşı en etkili olanıdır [5]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda *P. aeruginosa*'da siprofloksasin direnci %13-87,9 arasında bulunmuştur [4,5,7,12,19]. Çalışmamızda *P. aeruginosa* suşlarında 2011 ve 2014 yıllarında siprofloksasin direnci sırasıyla %26,1 ve %37,7 oranında saptanmış olup yıllar içinde göreceli bir artış olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Siprofloksasin hastanemizde gelişen *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının kombinasyon tedavisinde alternatif bir seçenek olarak göz önünde bulundurulabilir. *A. baumannii* suşlarında ise siprofloksasin direnci oldukça yüksek oranda (>%95) saptanmıştır. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda da direnç oranlarının yüksek olması (%56,5-100) siprofloksasin direncinin gittikçe arttığını ve artık kinolonların da *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde iyi bir seçenek olamayacağını göstermektedir [5,8,9,20,21,23,24].

A. baumannii suşlarında saptanan trimetoprim-sulfametoksazol direnç oranı yurt içi ve yurt dışında yapılan farklı çalışmalarda %13,6-%100 arasında değişmektedir [7-9,18,20,21,29-31]. Çalışmamızda trimetoprim-sulfametoksazol direnç oranı 2011 yılında %77,6 iken, 2012'de %61,6'ya ve 2013'de %46'ya kadar düşmüştür. İstatistiksel olarak da anlamlı bulunan bu direnç azalması, trimetoprim-sulfametoksazolün YBÜ'nde gelişen en-

feksiyonların tedavisinde daha az tercih edilen bir antibiyotik olmasına bağlanmıştır.

Özellikle YBÜ'nde gelişen enfeksiyonlarında ampirik tedavi başlanması gereken durumlarda karbapenemler sıklıkla tercih edilen antibiyotiklerdir. Son yıllarda *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarında görülen karbapenemaz üretimindeki artış, bu antibiyotiklere karşı direnci de beraberinde taşımaktadır [4,5]. Ülkemizde ve yurt dışında yapılan farklı çalışmalarda; *P. aeruginosa* izolatlarında imipenem direnci %15,5-78,8 ve meropenem direnci %7,5-71,3 arasında, *A. baumannii* izolatlarında imipenem direnci %10,4-98,9 ve meropenem direnci %7,6-98,9 arasında değişmektedir [4,5,8,15-19,26-31]. Çalışmamızda *P. aeruginosa* suşlarında 2011 ve 2014 yıllarında imipenem direnci sırasıyla %45,4 ve %50, meropenem direnci sırasıyla %44,5 ve %50,9 olarak saptanmış olup yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. *A. baumannii* suşlarında ise imipenem ve meropenem direnci daha yüksek oranlarda (>%95) saptanmış olup, 2012 ile 2013 yılı arasındaki her iki antibiyotikteki direnç artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Elde ettiğimiz bu bulgular, hastanemizde gelişen *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde daha yüksek karbapenem direnç oranlarına ulaşılmadan bu grup antibiyotiklerin daha kontrollü ve bilinçli bir şekilde kullanılmasının zorunlu olduğunu ortaya koymuştur. Fenotipik yöntemlerin yanısıra moleküler yöntemlerle genotipik düzeyde direnç mekanizmalarının tanımlanması, bu tür çoğul dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda direnç yayılımını sınırlamak ve epidemiyolojik analizlerinin yapılması açısından önemlidir. Laboratuvarımızda moleküler düzeyde direnç genlerinin tespitine yönelik bir araştırmanın yapılamamış olması çalışmamızın en önemli sınırlamasını oluşturmuştur.

Glisilsiklin grubunun ilk üyesi olan tigesiklin ülkemizde 2008 yılında kullanıma girmiş, minosiklin türevi geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. *P. aeruginosa* tigesikline intrinsik olarak dirençliyken, tigesiklinin tedavide yeni bir alternatif olarak karbapeneme dirençli *A. baumannii* suşlarına da etkin olduğu belirtilmiştir [3,21]. Yapılan çok sayıda çalışmada *A. baumannii* suşlarının tigesiklin duyarlılığına ilişkin farklı sonuçlar bildirilmiştir. Navon-Venezia ve ark. [32] 2003 yılında çoğul dirençli *A. baumannii* izolatlarında tigesiklin direncini %66,0 olarak bildirmişlerdir. 2007 yılında Zer ve ark. [21] tarafından yapılan çalışmada YBÜ'nden izole edilen *A. baumannii* suşlarında tigesiklin direnci %6,45 olarak saptanmıştır. Güven ve ark. [8] YBÜ'nden izole edilen *A. baumannii* suşlarında tigesiklin direncini yıllar içinde giderek

artan bir oranda (2009-%12,5, 2010-%34,8, 2011-%81,4) tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde 2011, 2012 ve 2013 yılları arasında (sırasıyla %12,9, %47,1 ve %85,2) tigesiklin direncindeki gözlenen belirgin artış istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Hastanemiz YBÜ'nde tigesiklinin yoğun bir şekilde kullanımının bu direnç artışına yol açtığı düşünülmüştür.

Kolistin ciddi yan etkileri olan, klinik kullanımı sorunlu bir antibiyotiktir. Gerekliğinde *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* enfeksiyonlarında yan etkileri de göz önünde tutularak kullanılabilir [3,21]. Çalışmamızda da saptandığı gibi, yapılan birçok araştırmada *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarına karşı kolistinin en etkili antimikrobiyal ajan olduğu ve çoğul dirençli izolatlarla gelişen enfeksiyonlarda halen en iyi tedavi seçeneği olarak önemi koruduğu görülmüştür [7,8,20-22,24,27,29,30].

Sonuç olarak, hastanemiz YBÜ'nde 2011-2014 yılları arasında izole edilen *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarında antibiyotik direnç oranlarının oldukça yüksek bulunması, hastanemizde daha etkin enfeksiyon kontrol önlemlerinin ve antibiyotik kullanım politikalarının uygulanması gerektiğini göstermiştir. Her merkezin kendi etken ve antibiyotik duyarlılık profillerini saptaması ve direnç oranlarındaki değişimleri periyodik olarak izlemesi ampirik tedavide kullanılacak ilaçların seçiminde büyük önem taşıdığı gibi YBÜ'nde gelişen enfeksiyonların kontrolünde de önemli faydalar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-2329.
2. Kollef MH. Is antibiotic cycling the answer to preventing the emergence of bacterial resistance in the intensive care unit? *Clin Infect Dis* 2006;43:82-88.
3. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis* 2008;46:1254-1263.
4. Alışkan H, Çolakoğlu Ş, Turunç T, ve ark. Yoğun bakım ve servis hastalarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranlarının dört yıllık izlemi. *Mikrobiyol Bul* 2008;42:321-329.
5. Yüce A, Yapar N, Eren Kutsoylu O. İzmir Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi yoğun bakım hastalarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. suşlarının 2000-2002 ve 2003-2006 yıllarında saptanan antibiyotik duyarlılık paternlerinin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2009;43:195-202.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-fourth Informational Supplement, CLSI Document M100-S24, CLSI, Wayne PA (2014).
7. Uzun B, Güngör S, Sezak N, ve ark. Yoğun Bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç yüzdelerindeki değişim. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2014;71:1-8.
8. Güven T, Yılmaz G, Güner HR, et al. Increasing resistance of nosocomial *Acinetobacter baumannii*: are we going to be defeated? *Türk J Med Sci* 2014;44:73-78.
9. Özdem B, Gürelik FÇ, Çelikle N, ve ark. Çeşitli klinik örneklerden 2007-2010 yıllarında izole edilen *Acinetobacter* türlerinin direnç profilleri. *Mikrobiyol Bul* 2011;45:526-534.
10. Jones RN, Ferraro MJ, Reller LB, et al. Multicenter studies of tigecycline disk diffusion susceptibility results for *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol* 2007;45:227-230.
11. Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, et al. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1681-1688.
12. İnce N, Geyik MF, Özdemir D, ve ark. Hastane enfeksiyonu etkeni olan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması. *ANKEM Derg* 2014;28:94-99.
13. Jones RN, Stilwell MG, Rhomberg PR, Sader HS. Antipseudomonal activity of piperacillin/tazobactam: more than a decade of experience from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2007). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65:331-334.
14. Gur D, Hascelik G, Aydın N, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. *J Chemother* 2009;21:383-389.
15. Rhomberg PR, Jones RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10-year experience in the United States (1999-2008). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65:414-426.
16. Zhanel GG, DeCorby M, Laing N, et al. Antimicrobial-resistant pathogens in intensive care units in Canada: Results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) Study, 2005-2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1430-1437.
17. Mendes C, Oplustil C, Sakagami E, et al; MYSTIC Brazil Group. Antimicrobial susceptibility in intensive care units: MYSTIC Program Brazil 2002. *Braz J Infect Dis* 2005;9:44-51.
18. Tan R, Liu J, Li M, et al. Epidemiology and antimicrobial resistance among commonly encountered bacteria associated with infections and colonization in intensive care units in a university-affiliated hospital in Shanghai. *J Microbiol Immunol Infect* 2014;47:87-94.

19. Avcı M, Özgenç O, Coşkuner A, ve ark. Yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri ve en sık soyutlanan mikroorganizmalarda yıllara göre değişen antibiyotik direnç profili. ANKEM Derg 2007;21:179-183.
20. Altunok ES, Koç MM. Yoğun Bakım Ünitesinden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması. ANKEM Derg 2014;28:1-7.
21. Zer Y, Akın FEÖ, Namıduru M. *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması. İnfeksiyon Derg 2007;21:193-196.
22. 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;78:443-448.
23. Dizbay M, Keten DT, Arman D. Nozokomiyal Gram-Negatif Mikroorganizmalar: 10 Yılda Ne Değişti? *FLORA* 2010;15:105-111.
24. Kurtoğlu MG, Opuş A, Kaya M, ve ark. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010). ANKEM Derg 2011;25:35-41.
25. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci. ANKEM Derg 2011;25:22-26.
26. Turner PJ. MYSTIC Europe 2007: activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63:217-222.
27. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-09). *J Antimicrob Chemother* 2011;66: 2070-2074.
28. De Francesco MA, Ravizzola G, Peroni L, et al. Prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in an Italian hospital. *J Infect Public Health* 2013;6:179-185.
29. McCracken M, Mataseje LF, Loo V, et al. Characterization of *Acinetobacter baumannii* and meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Canada: results of the CANWARD 2007-2009 study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;69:335-341.
30. Yolbaş I, Tekin R, Güneş A, et al. Antibiotic susceptibility of *Acinetobacter baumannii* strains in a university hospital. *J Clin Exp Invest* 2013;4:318-321.
31. Bilman FB, Ayaydın Z, Turhanoglu M, et al. Nonfermentative gram-negative microorganisms isolated from intensive care units and their resistance profiles in a training and research hospital. *J Clin Exp Invest* 2014;5:391-396.
32. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:772-774.