

## ■ Original Article

## Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının in-vitro duyarlılık durumları

### *In-vitro susceptibility of Acinetobacter baumannii strains isolated from clinical specimens*

Ünsal SAVCI<sup>1a</sup>, Gülşen ÖZVEREN<sup>1</sup>, Gülgün YENİŞEHİRLİ<sup>1</sup>, Yunus BULUT<sup>1</sup>, Sibel ÖZDAŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat, <sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye - TÜRKİYE

#### ÖZET

**Amaç:** *Acinetobacter baumannii* pek çok antibiyotiğe karşı direnç gösterdiğinden ve yeni antibiyotiklere karşı hızla direnç geliştirebilmesinden ötürü tedavide zorluk çıkarmaktadır. Hastanede ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde tedavisi güçlük gösteren pnömoni, ventilatörle ilişkili pnömoni, üriner infeksiyon, kateter infeksiyonları, kan dolaşım yolu infeksiyonları ve menenjit gibi infeksiyonlara yol açabilir. Bu çalışmada hastanemizde çeşitli klinik örneklerden izole edilen 170 adet *Acinetobacter baumannii* suşunun antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya, Ocak 2005-Mayıs 2012 tarihleri arasında mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden izole edilen 170 *Acinetobacter baumannii* suşu dahil edilmiştir. İzolatların amikasin, ampisilin-sülbaktam, sefepim, sefotaksim, seftazidim, solistin, gentamisin, imipenem, meropenem, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametaksazol, tobramisin, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin ve tigesiklin antibiyotiklerinin Phoenix 100 (Becton Dickinson, USA) otomatize identifikasyon cihazı ile mikrodilüsyon yöntemi ve Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile duyarlılıkları belirlenmiştir.

**Bulgular:** *Acinetobacter baumannii* suşları en sık (%39) ile solunum yolu örneklerinden, ikinci sırada kan örneklerinden (%23), yara (%21), idrar (%14), kateter (%1) ve beyin omurilik sıvısından (%1) izole edilmiştir. A. baumannii suşlarının % 42'si yoğun bakımlar, %16'sı göğüs hastalıkları servisi, %7 ortopedi servisi, %7 genel cerrahi servisi ve %14 diğer klinik servislerden ve %12 polikliniklerden izole edilmiştir.

Bu suşlara direnç oranları; kolistin %3, tobramisin %8, tigesiklin %15, amikasin %65, sulbaktam-ampisilin- %95, sefepim %93, sefotaksim %97, seftazidim %93, gentamisin %90, imipenem %66, meropenem %65, tetrasiklin %62, trimetoprim-sulfametaksazol %66, piperasilin-tazobaktam %93 ve siprofloksasin %92 olarak saptanmıştır.

İmipenem için 2009 yılına kadar direnç oranı %0 iken, 2011 yılında direnç oranı %88,57'e yükselmiştir. Kolistin için 2012 yılında ilk dirençli suş saptanmıştır.

**Sonuç:** 2005 yılından 2012 yılına kadar yedi yıllık süreçte direnç oranlarının hızla arttığı görülmüştür. Antimikrobiyal ajanlara karşı direnç oranlarının yüksek olmasının hastanelerde bu antimikrobiyallerin sık kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. *Acinetobacter* suşlarına karşı en etkili antibiyotiğin kolistin olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** *Acinetobacter baumannii*, antimikrobiyal duyarlılık, çoklu ilaç direnci

Sorumlu Yazar\*: Uz. Mikrobiyolog Ünsal SAVCI

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat - TÜRKİYE

E-mail: unsalsavci@gmail.com

Gsm: +90 505 643 19 25

Submitted: 06.03.2015 Accepted: 26.03.2015

## ABSTRACT

**Aim:** Management of *Acinetobacter baumannii* infection is usually difficult due to increase in multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* strains and rapid development of resistance to new antimicrobial drugs. It may cause nosocomial infections such as pneumonia, ventilator-associated pneumonia, urinary tract infections, blood stream infections, meningitis especially in intensive care units. The aim of this study was to evaluate the antimicrobial susceptibilities of 170 *A. baumannii* strains isolated from clinical specimens in our hospital.

**Material and Methods:** A total of 170 *A. baumannii* strains isolated from clinical specimens in our microbiology laboratory during February 2005-May 2012 were included in the study. *A. baumannii* isolates were identified by using BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, USA) Amikasin, sulbactam-ampicillin, cefepime, cefotaxime, ceftazidime, colistin, gentamicin, imipenem, meropenem, tetracycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, tobramycin, piperacillin-tazobactam, ciprofloxacin and tigecycline susceptibilities of *A. baumannii* isolates were determined by using BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, USA) automated system and Kirby-Bauer disk diffusion method.

**Results:** The source of *A. baumannii* isolates was predominantly respiratory tract, yielding 67 (39%), while 40 (23%) isolates were from blood, 36 (21%) from wound, 24 (14%) from urine, 1 (0.6%) from catheter, 1 (0.6%) from cerebrospinal fluid.

Forty two percent of *A. baumannii* isolates were isolated from ICU, sixteen percent from chest disease service, seven percent from orthopedic service, seven percent from general surgery service, fourteen percent from other clinic services and twelve percent from outpatient clinics.

The resistance rates of *A. baumannii* to amikasin, sulbactam-ampicillin, cefepime, cefotaxime, ceftazidime, colistin, gentamicin, tobramycin, imipenem, meropenem, tetracycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, piperacillin-tazobactam, ciprofloxacin and tigecycline were found 65%, 95%, 93%, 97%, 93%, 3%, 90%, 8%, 66%, 65%, 62%, 66%, 93%, 92%, and 15% respectively.

The imipenem resistance rate increased significantly from 0% to 88.57% in a study period. One of the *A. baumannii* isolate was found to be colistin resistant in 2012.

**Conclusion:** In this study colistin was found to be most effective antimicrobial drug against *A. baumannii* isolates. We also observed that the resistance rates of *A. baumannii* isolates to tested antimicrobial drugs are progressively increased in 7 years period. It is well known that wide spread use of antimicrobial drugs promotes the spread of antimicrobial resistance. Overuse and misuse of antimicrobial drugs must be taken under control immediately.

**Key Words:** *Acinetobacter baumannii*, antimicrobial susceptibility, multi-drug resistance

## Giriş

*A. baumannii* nonfermentatif, gram-negatif, son yıllarda önemi giderek artan, hastane ortamında yaygın olarak bulunan, pek çok ilaca karşı direnç geliştirmiş bir bakteridir. *A. baumannii* pek çok antibiyotikçe karşı direnç gösterdiğinden ve yeni antibiyotiklere karşı hızla direnç geliştirebilmesinden ötürü tedavide zorluk çıkarmaktadır. Hastanede ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde tedavisi güçlükle gösteren pnömoni, ventilatörle ilişkili pnömoni, üriner infeksiyon, kateter infeksiyonları, kan dolaşım yolu infeksiyonları ve menenjitlere yol açabilir [1].

*A. baumannii* infeksiyonları sıklıkla yoğun bakım ünitelerinde gözlenmektedir. Kullanılan mekanik aletlerin yüzeyine kolonize olmaları, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, hastalar ve hastane personeline kolonize olmaları, cansız ve kuru yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmeleri *A. baumannii* infeksiyonlarının yoğun bakım ünitelerinde sık görülme nedenlerini açıklamaktadır [2]. Nozokomiyal *A. baumannii* infeksiyonlarına bağlı mortalite oranları oldukça yüksek olup, bakteriyemide %25-34, nozokomiyal pnömönide %40-80 olarak bildirilmektedir [3,4].

Hastanelerde geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımına bağlı olarak *A. baumannii* türleri nozokomiyal infeksiyonlarının en sık saptanan etkenlerinden biri haline gelmiştir. *A. baumannii* türleri hastane infeksiyonlarının %3-20'sinden sorumludur [5]. Klinik örneklerden en çok izole edilen *Acinetobacter* türü *A. baumannii* dir [6]. *A. baumannii* infeksiyonlarındaki en önemli sorun, bakterinin karbapenemler de dahil bir çok antibiyotikçe dirençli olmasıdır [7,8,9]. Bu durum tedavide yeni seçenek ilaçların araş-

tırılmasını gerektirmiştir [10]. Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *A. baumannii* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları ve yıllara göre direnç gelişimlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Çalışmamızda 2007-2012 yılları arasında yoğun bakım ünitesi, yataklı servisler ve poliklinik hastalarından izole edilen 170 *A. baumannii* suşları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Örnekler %5 koyun kanlı agar, insan kanlı agar, eosine methylene blue (EMB) besiyeri ve çukolatamsı agar besiyerine ekildi. Tür tanımlama işlemleri, gram boyama, oksidaz testi ve BD Phoenix System (Beckton Dickinson, ABD) kullanılarak üreticinin önerilerine göre yapıldı.

İzole edilen bakterilerin identifi-kasyonu konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix System (Beckton Dickinson, ABD) tanımlama kitleri ile İzolatların 13 farklı antimikrobiyal ilaca duyarlılıkları araştırılmış, antibiyotik duyarlılık testleri BD Phoenix System (Beckton Dickinson, ABD) mikrodilüsyon yöntemi ile yapılmış, BD Phoenix System (Beckton Dickinson, ABD) panelleri içerisinde olmayan Tigesiklin ve Tobramisin antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. Tobramisin için antibiyotik duyarlılık testi Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Tigesiklin için inhibisyon zon çapları  $\leq 12$  mm ise dirençli,  $\geq 16$  mm ise duyarlı kabul edilmiştir [11]. Tobramisin için zon çapları  $\leq 12$  mm ise dirençli,  $\geq 15$  mm ise duyarlı kabul edilmiştir [12].

Çalışmada *Escherichia coli* ATCC 25922 suşu kalite kontrolü amacıyla kullanılmıştır [13]. Orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistik analizi için "SPSS for 16.0" (Statistical Package for Social Sciences; version 16.0, SSPS Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler medyan, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi.

## Bulgular

Kültürlerinde *A. baumannii* üreyen 170 hasta değerlendirildiğinde; ortalama yaş 51.27, standart sapma (SD), ±16.38 idi. 170 hastanın 109'u (%64) erkek, 61'i (%36) kadındı. 71 hasta (%42) yoğun bakım, 79 hasta (%46) yataklı servisler ve 20 (%12) hasta ise poliklinik hastasıydı. Suşların izole edildikleri servislere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Yoğun bakım üniteleri hastane infeksiyonlarının en sık görüldüğü birimlerdir ve buna paralel olarak *A. baumannii* infeksiyonları da en sık yoğun bakım ünitelerinde görülmektedir [14]. Çalışmamızda *A. baumannii* infeksiyonları en sık yoğun bakımlardan izole edilmiştir.

**Tablo 1:** *Acinetobacter baumannii* suşlarının izole edildikleri birimlere göre dağılımı

Birim	n	%
Yoğun Bakımlar	71	42
Göğüs Servisi	27	16
Ortopedi Servisi	12	7
Genel Cerrahi Servisi	11	7
Beyin Cerrahi Servisi	7	3
Dâhiliye Servisi	6	3
Nöroloji Servisi	6	3
Kardiyoloji Servisi	5	3
Üroloji Polikliniği	5	3
Pediyatri Servisi	4	3
Göğüs Polikliniği	4	3
Kadın Doğum polikliniği	2	1
Üroloji Servisi	1	1
Diğer	9	5
<b>Toplam</b>	<b>170</b>	<b>%100</b>

n: İzole edilen suş sayısı

#: İzole edilen suş oranı

Suşlarının izole edildikleri klinik örneklere göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2:** *Acinetobacter baumannii* suşlarının klinik örneklere göre dağılımı

Örnek	n	%
Solunum yolu örnekleri	67	39
Kan	40	23
Yara	36	21
İdrar	24	14
Kateter	1	0,6
Beyin Omurilik Sıvısı	1	0,6
Vajinal sürüntü	1	0,6
<b>Toplam</b>	<b>170</b>	<b>%100</b>

En sık izole edilen klinik örnek solunum yolu örnekleriydi. Solunum yolu örneklerini trakeal aspirat, balgam ve bronj lavajı oluşturmaktaydı. İzole edilme sıklıklarına göre solunum yolu örneklerini sırasıyla kan ve yara örnekleri izlemekteydi.

*A. baumannii* izolatlarının yıllara göre antibiyotik direnç yüzdeleri, direnç değişimleri Tablo 3'de verilmiştir.

**Tablo 3:** *Acinetobacter baumannii* suşlarında yıllara göre antibiyotiklere direnç oranları [n (%)]

Antibiyotikler	% 2007	% 2008	% 2009	% 2010	% 2011	% 2012
Amikasin	52	58	92	54	64	71
Sefepim	87	75	96	92	92	97
Sefotaksim	96	100	100	95	98	100
Seftazidim	84	72	100	90	94	96
Kolistin	0	0	0	0	0	0,6
Gentamisin	63	72	95	90	94	95
İmipenem	0	0	19	36	88	96
Meropenem	0	9	24	36	88	96
Tetrasiklin	36	17	22	41	13	90
Trimetoprim-Sufametoksazol	16	36	21	44	92	80
Piperasilin Tazobaktam	79	100	100	90	94	99
Siprofloksasin	79	72	100	90	94	95
Tigesiklin	7	9	11	13	12	16

*A. baumannii* suşlarında; karbapenemlerden imipenem ve meropenem için 2007 yılında hiç dirençli suşa rastlanmazken, direnç yıllar içerisinde artmış ve 2012 yılında direnç oranı %92 olmuştur. Sefalosporinlere direnç oranı belirtilen tarihlerde hep yüksek olmuştur.

Kolistine ilk dirençli suş 2012 yılında saptanmıştır. Tigesiklin için direnç oranları 2007 yılında %7'den 2012 yılında %16'ya yükselmiştir. Trimetoprim-Sufametoksazole ilk yıllarda direnç oranı düşük iken %80'e kadar çıkmıştır.

**Tablo 4:** *Acinetobacter baumannii* suşlarının birimlere göre antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler	YB%	Pol%	Ser%
Amikasin	62	59	63
Sefepim	100	64	87
Sefotaksim	100	93	96
Seftazidim	100	74	87
Kolistin	0,6	0	0
Gentamisin	98	63	87
İmipenem	76	40	62
Meropenem	76	37	64
Tetrasiklin	62	52	63
Trimetoprim-Sufametoksazol	76	47	70
Piperasilin Tazobaktam	100	68	87
Siprofloksasin	100	74	87
Tigesiklin	14	9	10

YB%:Yoğun bakım direnç oran Pol%:Poliklinikler direnç oranı Ser%:Servisler direnç oranı

*A. baumannii* izolatlarının birim bazında antibiyotik direnç oranları Tablo 4'de gösterilmiştir. Amikasin ve tetrasiklin antibiyotikleri hariç diğer antibiyotiklere en yüksek direnç oranları yoğun bakımlarda görülmüştür. Bunu yataklı servisler ve poliklinikler izlemiştir. Çalışmamızda en etkili antibiyotik olan kolistin direnci yoğun bakımda saptanmıştır.

## Tartışma

Nozokomiyal enfeksiyonlar yüksek mortalite, morbidite, hastane de kalış sürelerinin uzaması ve yüksek masraflar nedeni ile önemli bir sağlık sorunudur. Nozokomiyal enfeksiyonların neden olduğu ek mortalite oranlarının ise %4-33 arasında değiştiği saptanmıştır [15]. *A. baumannii* suşlarında beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç beta-laktamaz üretimi, beta-laktam antibiyotiklerin dış membran porinlerinden girişinin azalması ve penisilin bağlayan proteinlerde değişiklik sonucu meydana gelmektedir [16].

1980'li yıllarda ciddi nefrotoksiteleri nedeniyle parenteral kullanımı terk edilerek, daha az toksik etkileri olan yeni grup antibiyotikler polimiksinlerin yerini almıştır. Son yıllarda izlenen çoklu ilaç direnci bulunan gram-negatif bakteriler (özellikle *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp.) ile oluşan enfeksiyonların sıklığında artış ve tedavilerinde yaşanan sorunlar polimiksinleri tekrar gündeme getirmiştir.

Ancak günümüzde kolistin ile ilgili klinik deneyim oldukça sınırlı olup ciddi yan etkilerinden dolayı klinik kullanımı çok yaygın değildir [17]. Villalon ve ark. [18] İspanyada çeşitli hastanelerden almış oldukları 729 *A. baumannii* suşunda ve Kofferidis ve ark. [19] da Yunanistan'da 66 *A. baumannii* suşunda kolistin direncine rastlamadıklarını bildirmişlerdir. Bogiel ve ark. [20] ise Polonya'da yaptıkları çalışmada *A. baumannii* suşlarında kolistin direncini %1,5 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda 2007 yılından 2012 yılına kadar kolistin direncine rastlanmamış, 2012 yılında ilk kolistin direnci görülmüştür. Bu hasta yoğun bakımda yatmakta ve beyin omurilik sıvısında *A. baumannii* izole edilmiştir. Uzun süre kolistin tedavisi uygulanmıştır.

Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan, malignitellilerden, immün sistemi baskılanmış hastalardan, yanık hastalarından ve yeni doğanlardan izole edilen *A. baumannii* suşlarına karşı in-vitro direnç oldukça yüksek oranlarda görülmektedir [21].

*A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde yeni secenek ilaçların başında tigesiklin gelmektedir. Bu antibiyotik, çoğul ilaç direnci olan *A. baumannii* suşlarında etkili olduğu gözlenmiştir. Yeni bir antibiyotik olan tigesiklin, tetrasiklin grubundan minosiklin türevi bir glisilsiklidir. Çoğu gram pozitif ve gram-negatif, aerob ve anaerob bakterilerden karşı güçlü bir in vitro aktiviteye sahiptir [22].

Tigesiklin, Türkiye'de 2008 yılında klinik kullanıma girmiş, tetrasikline benzerlik gösteren geniş spektrumlu bir antibiyotik olup, 30S ribosomal alt birime bağlanarak protein sentezini engellemektedir [23].

Pachon-Ibanez ve ark. imipenem dirençli *A. baumannii* suşlarından %92'sini tigesikline duyarlı olarak bildirmişlerdir [10]. Bizim çalışmamızda 2007 yılında %7 olan direnç oranı 2012 yılında %16 olarak bulunmuştur.

Bunları %49,57 direnç oranı ile karbapenemler, %57,85 ile tetrasiklin,

%57,99 ile trimetoprim-sulfametoksazol ve %66,27 ile amikasin izlemiştir. Diğer antibiyotiklere direnç oranları %88,46 ile %97,05 arasında değişim göstermiştir (Tablo 3).

Karbapenem direnci beta-laktamazlarla enzimatik inaktivasyon, dış membran proteinlerinde kayıp, penisilin bağlayan proteinlerde değişim ve özgül ilaç eflüks pompaları ile ortaya çıkar. Pek çok karbapenem dirençli *A. baumannii* suşları OXA-laktamazlara sahiptir [24].

*Acinetobacter* türlerinde karbapenemlere karşı hızla direnç gelişmesi kaygı vericidir ve gelecekte alternatif ilaç kalmayacağı korkusunu uyardırmaktadır. Guriz ve ark.ın [25] 1999 yılında yaptıkları çalışmada, hastane enfeksiyonu etkeni olan 65 *Acinetobacter* spp. izolatında imipenem dirence rastlanmamışlardır. Ayrıca 2008-2010 yılları arasında yapılan üç farklı çalışmada imipenem direnç oranları sırasıyla %70, %83 ve %84 olarak tespit edilmiştir [26,27].

Bizim izolatlarımızda da imipenem direnç oranı 2007 ve 2008 yılı için direnç oranı %0 iken, hızla artarak 2009 yılında %19, 2010 da %36, 2011 %88 ve 2012 yılında %96 olarak bulunmuştur. Meropenem direnç oranları da imipenem benzer oranda hızla artmıştır. Özellikle karbapenemlere direncin anlamlı bir şekilde hızlı artışı ürkütücüdür.

*Acinetobacter* türlerinde aminoglikozitlere aminoglikozit modifiye edici enzimler (asetilaz, adenilaz, fosfotransferaz), hedef ribozomal proteinlerde bozulma, aminoglikozidlerin bakteri içerisine girişinin engellenmesi ve eflüks pompası ile direnç gelişmektedir [28].

Özellikle çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter* türlerinde tedavi seçeneği olarak tobramisin ve amikasin gibi aminoglikozitler, başka bir aktif antimikrobiyal ajanla kombine olarak kullanılmaktadır [29].

İspanya'da yapılan bir çalışmada altı yıllık bir periyot içinde amikasin direncinin %21'den %83,7'ye yükseldiği bildirilmiştir [30]. Farklı araştırmacılar amikasin direncini %39-94,5 gentamisin direncini ise % 37-100 arasındaki oranlarda bildirmişlerdir [21,30-37].

Çalışmamızda 2007 yılında %52 iken amikasin direnci 2009 yılında %92 gibi yüksek bir orana çıkmıştır. 2010 yılında amikasin direnci %54'e düşmüştür. Bu oranın azalması yüksek in vitro amikasin direncinden dolayı kullanımının azalmasına bağlanabilir. 2011 ve 2012 yıllarındaki artışla direnç %71'e çıkmıştır. Çalışmamızda gentamisin direnci 2007 yılında %63'ten 2012 yılında %95'e çıkmıştır.

Balci ve ark. tarafından seftazidim, seftriakson, seftotaksim, sefepim için direnç oranları sırasıyla, %99, %97, %96 ve %95 olarak bildirilmiştir [21].

Çalışmamızda seftazidim, seftotaksim, sefepim için direnç oranları sırasıyla %87, %96 ve %84 olarak oldukça yüksek direnç oranları saptanmıştır. Sefalosporinlere bu kadar yüksek düzeyde direnç olması, toplumda ve hastanede çok yaygın kullanımlarına bağlı olabilir.

Tetrasiklin direnci ilaç eflüks pompası veya ribozomal koruyucu sistemle ortaya çıkmaktadır. Kurtoğlu ve ark. çalışmalarında tetrasiklin direncini %72 olarak bildirmişlerdir [38].

Çalışmamızda Tetrasiklin direnci 2007 yılında %36 iken 2011 yılına kadar dalgalı bir seyir izlemiş ve 2011 yılında %13'e kadar düşmüştür. Fakat 2012 yılında çok hızlı bir artışla %90'a çıkmıştır.

DNA giraz ve topoizomeras 4'de, kromozomal ilaç girişi ve ilaç pompa sistemlerinde mutasyon sonucu florokinolonlara direnç gelişmektedir. Trimetoprim sulfametoksazol direnci en sık dihidrofolat redüktaz mutasyonu ile ortaya çıkar [39]. Çalışmamızda siprofloksasin için altı yıllık sürede direnç oranları oldukça yüksek olarak %87, trimetoprim sulfametoksazol için 2007 yılında %16 olan direnç anlamlı bir şekilde artarak 2012 yılında %80'e çıkmıştır.

Kolistin ve tigesiklin'e direnç oranları sırasıyla %4 ve %11 olarak saptanmıştır. Suşların hepsi bir arada değerlendirildiğinde bu antibiyotiklerin yüksek etkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda *A. baumannii* suşlarına en etkili antibiyotiklerin kolistin ve tigesiklin olduğu görülmektedir. Fakat bu antibiyotiklere karşı gelişen direnç önümüzdeki yıllar için korkutucudur. Bu nedenle yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi gerekmektedir. Çoğul antibiyotik direncine sahip olan bu mikroorganizmanın hastane ortamında sınırlandırılması için enfeksiyon kontrol ve önlemlerinin azami derecede uygulanması ve in vitro direnç profillerinin takip edilmesi, tedavinin in vitro duyarlılık ile korele olması faydalı olacaktır.

## Kaynaklar

1. Bergogne-Berezin E, Towner KJ: *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:148-65.
2. Villages MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks 1997-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:284-95.
3. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-8.
4. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez- Jimenez FJ, et al Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003;36:1111-8.
5. Gündeş S, Vahaboğlu H: *Acinetobacter* türleri ve *Acinetobacter* ile gelişen enfeksiyonlar. *Enfeksiyon Hastalıkları Serisi* 2003;6:147-56.
6. Winn WJ, Allen S, Janda W et al The nonfermentative Gram-negative bacilli, "Winn WJ, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G (eds): *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, Sixth ed." kitabında s.303-91, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2006).
7. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J, et al Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin Infect Dis* 1996;22:1026-32.
8. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-8.
9. Bou G, Cervero G, Dominguez MA, Quereda C, Martinez Beltran J. Characterization of nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance. *J Clin Microbiol* 2000;38:3299-305.
10. Pachon Ibanez ME, Jimenez Mejias ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachon J. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. *Antimicrob Agent Chemother* 2004;48:4479-81.
11. Jones RN, Ferraro MJ, Reller LB, Schreckenberger PC, Swenson JM, Sader HS: Multicenter studies of tigecycline disk diffusion susceptibility results for *Acinetobacter* spp. *J Clin Microb* 2007;45:227-30.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standards for antimicrobial susceptibility testing, document M02-A10 and M07-A8.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Seventeenth informational supplement M100-S15, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Penn (2007).
14. Bergogne-Berezin E, Towner KJ: *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:148-65.
15. Vançelik S, Özden K, Özkurt Z, Altıparlak Ü, Aktaş E, Savcı AB: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde hastane enfeksiyonları: 2005 yılı sonuçları. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2006;5:159-65.
16. Joly-Guillo ML, Vallee E, Bergogne-Berezin E, Philippon A: Distribution of beta-lactamases and phenotype analysis in clinical strains of *Acinetobacter calcoaceticus*. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:597-604.
17. Rattanaumpawan P, Lorsuthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2645-9.
18. Villalon P, Valdezate S, Medina-Pascual MJ, Rubio V, Vindel A, Saez-Nieto JA. Clonal diversity of nosocomial epidemic *Acinetobacter baumannii* in Spain. *J Clin Microbiol* 2010 Dec 22 (Epub ahead of print). <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01026-10> PMID:2916618.
19. Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A et al Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2010;51:1238-44. <http://dx.doi.org/10.1086/657242> PMID:20973727.
20. Bogiel T, Kwiecinska-Pirog J, Jachna-Sawicka K, Gospodarek E. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Med Dosw Mikrobiol* 2010;62:119-26.PMid:20873484.
21. Balci M, Bitirgen M, Kandemir B, Türk Arıbaş E, Erayman İ. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2010;24:28-33.
22. Pankey GA. Tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:470-80.
23. Ünlü M, Vardar-Ünlü G, Yağmuroğlu A: Klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* suşlarına tigesiklin etkinliği. *ANKEM Dergisi* 2009;23:13-6.
24. Yu YS, Yang Q, Xu XW, Kong HS, Xu GY Zhong BY: Typing and characterization of carbapenem resistant *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex in a Chinese hospital *J Med Microbiol* 2004;53:653-6.
25. Guriz H, Aysev D, Yavuzdemir Ş. Hastane enfeksiyonlarından etken olarak izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antimikrobijallere duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul* 1999; 33:289-96.

26. Ozdemir M, Erayman İ, Gundem NS, Baykan M, Baysal B. Hastane enfeksiyonu etkeni *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM 2009;23:127-32.
27. Simsek B, Bedir O, Gumral R, Kilic A, Basustaoglu A. Antimicrobial resistance of nosocomial gram-negative bacteria in Gulhane Military Medical Academy Hospital intensive care units. ICAAC. September 12-15, 2010, Boston. <http://www.febrilnotropeni.net/newsfiles/29521ICAAC%202010.doc>.
28. Tognim MC, Andrade SS, Silbert S, Gales AC, Jones RN, Sader HS: Resistance trends of *Acinetobacter* spp. in Latin America and characterization of international dissemination of multi-drug resistant strains: five-year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Int J Infect Dis 2004;8:284-91.
29. Maragakis LL, Peri TM. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. Clin Infect Dis 2008;46:1254-63. <http://dx.doi.org/10.1086/529198> PMID:18444865.
30. 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:6756909
31. Çalışkan A. *Acinetobacter*'lerde direnç ve klonal ilişkinin araştırılması, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Malatya (2008).
32. Çolpan A, Güngör Ş, Baykam N, Dokuzoğuz B. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik direnç durumlarının araştırılması. İnfeksiyon Derg 2002;6:55-8.
33. Güdücüoğlu H, Berktaş M, Bozkurt H, Kurtoğlu MG, Gülmez S. *Acinetobacter baumannii* suşlarında 1997-2000 yıllarında gözlenen antibiyotik direnci. ANKEM Derg 2002;16:36-9.
34. Hancock REW. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria, Clin Infect Dis 1998;27:S93-9. <http://dx.doi.org/10.1086/514909> PMID:9710677.
35. Sarıgüzel FM. *Acinetobacter baumannii* bakteriye-misi: Epidemiyoloji ve kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kayseri (2008).
36. Yavuz MT, Şahin İ, Behcet M, Öztürk E, Kaya D. Çeşitli Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2006;20:107-10.
37. Zer Y, Akın FEÖ, Namıdurdu M. *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması. İnfeksiyon Derg 2007;21:193-6.
38. Kurtoğlu MG, Opuş A ve ark 'Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Antibakteriyel Dirençleri' (2008-2010) Ankem Derg 2011;25:35-41 doi:10.5222 ankem.2011.35.
39. Van Looveren M, Goossens H, ARPAC Steering Group: Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. Clin Microbiol Infect 2004;10:684-704.