

KİSTİK FİBROZİS VE KİSTİK FİBROZİS DIŞI HASTALARDAN İZOLE EDİLEN *ACHROMOBACTER* TÜRLERİ İLE İLGİLİ RETROSPEKTİF ANALİZ

Özgenur DEMİRKOL¹, Gamze ALÇI², Bülent KARADAĞ³, Yasemin GÖKDEMİR³, Ela ERDEM ERALP³, Şeyda KARABULUT³, Ayşegül KARAHASAN¹

Ö. Demirkol: 0000-0003-1738-3928, G. Alçı: 0000-0003-2987-2489, B. Karadağ: 0000-0003-0605-8871, Y. Gökdemir: 0000-0002-0853-7932, E. Erdem Eralp: 0000-0001-8829-3431, Ş. Karabulut: 0000-0002-4606-8946, A. Karahasan: 0000-0002-1560-2624

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KOCAELİ

³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Pulmonoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZ

Achromobacter türleri Gram negatif, katalaz, oksidaz ve sitrat pozitif, fermentatif olmayan bakterilerdir. Toplum kökenli ya da hastane kaynaklı enfeksiyonlara sebep olabilmektedir. Hem immünokompetan hem de immün yetmezlikli kişilerde enfeksiyonlara sebep olabilmekle birlikte kistik fibrozis (KF) hastalarını enfekte etmeleri durumunda, KF hastalarının akciğer fonksiyonlarını kötüleştirdiğinden ve daha sık pulmoner alevlenmeye neden olduğundan bu hasta grubunda özellikle önem taşımaktadır. Bu retrospektif çalışmada, Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2017-2021 yıllarında *Achromobacter* türleri izole edilen hastaların verileri analiz edilmiştir. Altta yatan hastalıkların varlığına göre *Achromobacter* türlerinin izolasyon sıklığı, hastalara ait demografik veriler ve antimikrobiyal duyarlılık sonuçları irdelenmiştir. İzolatların tür düzeyinde tanımlaması, matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS, VITEK MS, BioMérieux, Fransa) ile yapılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testleri, disk difüzyon metodu ile çalışılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 24.0 programı kullanılmıştır.

Toplam 148 hastadan 318 *Achromobacter* izolatu elde edilmiştir. Hastaların %29.7'si kistik fibrozis (KF); %70.3'ü ise KF dışı hastalar olmasına rağmen izolatların %51.6'sı KF hastalarına aittir (P=0.63). En sık gönderilen örnek türü, solunum yollarına ait örnekler olup (%78), KF hastalarında gönderilen örneklerin tümü solunum örneği iken; KF dışı hastalarda bu oran %54.5'tir (P<0.05). Solunum yolu örneklerini %10 oranında idrar, %5.7 kan ve %6.3 diğer örnekler takip etmiştir. Hastaların 47'sinde (%31'inde) tekrarlayan *Achromobacter* üremesi saptanmıştır. Hasta başına tekrarlayan örnek sayısı 4.6 (2-28) olup KF hasta grubunda 22 hastada (%50), KF dışı hasta grubunda 25 hastada (%32.5) tekrarlayan izolasyon olmuştur. Tüm izolatlarda, KF izolatlarında ve diğer izolatlarda direnç oranları sırasıyla piperasilin/tazobaktam için %25.6, %30.4 ve %21.9; meropenem için %40.0, %61.1 ve %18.0 (P<0.05); trimetoprim/sülfametaksazol için %44.7, %68.2 ve %12.5 (p<0.05) olarak belirlenmiştir.

Achromobacter hakkındaki çalışmalar oldukça kısıtlı olmakla birlikte, son yıllarda görülme sıklığı artmaktadır; bu bakteri hakkında daha fazla bilgiye ve araştırmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamız verileri, literatüre katkıda bulunarak *Achromobacter* türlerinde artan antimikrobiyal direncin önemine dikkat çekmektedir.

Anahtar kelimeler: *Achromobacter*, direnç, kistik fibrozis, kistik fibrozis dışı

SUMMARY

Retrospective analysis of *Achromobacter* species isolated from cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients

Achromobacter species are Gram negative, catalase, oxidase and citrate positive, non-fermentative bacteria. It can cause community-acquired or hospital-acquired infections. Although it can cause infections in both immunocompetent and immunocompromised individuals, in cystic fibrosis (CF) patient it has particular importance since it may be related with worsen lung functions and frequent pulmonary exacerbations. In this retrospective study, the data of patients who *Achromobacter* species were isolated in Marmara University Training and Research Hospital between 2017-2021 were analyzed.

İletişim adresi: Özgenur Demirkol, Fevzi Çakmak Mah. Melisa Sok. No:1 Daire:4 Pendik, İSTANBUL

GSM: (0534) 707 25 45

e-posta: ozgedemirkol1995@gmail.com

Received/Geliş: 26.09.2022 Accepted/Kabul: 19.12.2022 Published Online/Online Yayın: 30.12.2022

Atf/Cite as: Demirkol Ö, Akçi G, Karadağ B, Gökdemir Y, Erdem Eralp E, Karabulut Ş, Karahasan A. Kistik fibrozis ve kistik fibrozis dışı hastalardan izole edilen *Achromobacter* türleri ile ilgili retrospektif analiz. ANKEM Derg. 2022;36(3):125-132.

The isolation rate of *Achromobacter* species according to the presence of underlying diseases, demographic data of the patients and antimicrobial susceptibility results of the strains were examined. Identification of the isolates at the species level were done by matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS, VITEK MS, BioMérieux, France). Antimicrobial susceptibility tests were studied by the disc diffusion method. SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 24.0 program was used for statistical analysis.

A total of 318 *Achromobacter* isolates were obtained from 148 patients. 29.7% of patients had cystic fibrosis (CF); although 70.3% were non-CF patients, 51.6% of the isolates belonged to CF patients ($P=0.63$). The most frequently sent sample type is respiratory tract samples (78%), while all samples sent in CF patients are respiratory samples; this rate was 54.5% in patients without CF ($P<0.05$). Respiratory samples were followed by 10% urine, 5.7% blood and 6.3% other samples. Recurrent *Achromobacter* growth was detected in 47 (31%) of the patients. The number of repetitive samples per patient was 4.6 (2-28) and there was repeated isolation in 22 patients (50%) in the CF group and in 25 patients (32.5%) in the non-CF group.

Resistance rates in all isolates, CF isolates, and other isolates were 25.6%, 30.4%, and 21.9% for piperacillin/tazobactam, respectively; 40.0%, 61.1%, and 18.0% ($P<0.05$) for meropenem; 44.7%, 68.2% and 12.5% ($p<0.05$) for trimethoprim/sulfamethoxazole. Although studies on *Achromobacter* are quite limited, its incidence has been increasing in recent years; more information and research on this bacterium is needed. The data of our study draws attention to the importance of increasing antimicrobial resistance in *Achromobacter* species by contributing to the literature.

Keywords: *Achromobacter*, cystic fibrosis, non-cystic fibrosis, resistance

GİRİŞ

Achromobacter cinsi ilk olarak 1971 yılında kronik otitis medialis hastalardan izole edilmiş ve *Achromobacter xylosoxidans* olarak isimlendirilmiştir^(21,22). *Achromobacter* türleri, *Alcaligenaceae* familyasına mensup gram negatif bakterilerdir⁽¹⁰⁾. *Achromobacter* türleri peritriş kirpikleri ile hareketli, katalaz pozitif, oksidaz pozitif, fermentatif olmayan, sitrat pozitif; MacConkey besiyerinde açık pembe renkli; çikolata ve koyun kanlı agarda ise gri-beyaz, hemoliz yapmayan koloniler oluşturan aerop basillerdir^(10,15). Klinik örneklerden en sık izole edilen *Achromobacter* türleri olan *A. xylosoxidans* ve *Achromobacter denitrificans* birçok biyokimyasal özellik bakımından birbirine benzemekle beraber; *A. xylosoxidans* glukoz ve ksiloz gibi kompleks karbonhidratları hidrolize ederken, *A. denitrificans* etmemektedir⁽¹⁰⁾.

Toplum kökenli infeksiyon etkeni olarak göz, kulak infeksiyonlarına ve hastane ortamında pnömoni, menenjit, bakteriyemi, endokardit, osteomyelit, idrar yolu infeksiyonu, artrit ve peritonit gibi çeşitli klinik tablolara neden olabilmektedir^(2,3). Nemli ortam, *Achromobacter* türlerinin yaşaması için uygun ortam koşulunu sağlar. Serum fizyolojik sıvıları, diyaliz solüsyonları, dezenfektan solüsyonları, intravenöz ve kontakt lens sıvıları gibi sulu çözeltilerde yaşayabilir; ayrıca mekanik ventilatör setleri, neonatal inkübatörler, intravenöz ve üriner kateterlerden de izole edilebilir⁽¹⁹⁾.

Achromobacter türleri hem immünokompetan hem de immün yetmezlikli kişilerde enfeksiyonlara sebep olabilmektedir⁽⁸⁾. İmmünokompetan hastalarda daha hafif klinik seyirli enfeksiyonlara sebep olurken immün yetmezlikli hastalarda (alkol kullanan, diyabeti olan, kortikosteroid tedavisi alan, malignitesi olan, uzun süre hastanede kalan, birden fazla cerrahi girişim uygulanan hastalar) yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır⁽¹⁷⁾. *Achromobacter* türlerinin klinik önemi hakkında yapılan çalışmalar, son yıllarda özellikle kistik fibrozis (KF) hastalarına yönelmiştir. Kistik fibrozis, beyaz ırka mensup kişilerde en sık görülen (1/2500) otozomal resesif geçişli hastalıktır. Tüm dünyada görülebilmekle birlikte en sık Kuzey ve Orta Avrupa'da ve Amerika Birleşik Devletleri'nde görülmektedir. Ülkemizde yapılan sınırlı sayıda çalışmada, KF sıklığının 3000' de 1 olduğunu göstermektedir. Akraba evliliklerinin sıklığı ve ülkemizde kesin tanısı konamadan gastrointestinal sistem ve solunum yolu infeksiyonu nedeniyle kaybedilen çocukların oranının yüksek olduğu göz önüne alınırsa, bu oranın daha yüksek olduğu düşünülebilir. *Achromobacter* türlerinin KF hastalarını enfekte etmeleri durumunda, akciğer fonksiyonları kötüleşmekte ve daha sık pulmoner alevlenme görülmektedir^(5,11,13,18).

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) *Achromobacter* türlerinde antibiyotik duyarlılık sonuçlarının değerlendirilebilmesi için ilk kez 2021 yılında üç antibiyotik için (trimetoprim/sülfametoksazol, piperasilin/tazobaktam, meropenem) sınır değerleri tanımlamıştır⁽⁶⁾. Son yıllarda yapılan çalışmalar, *Achromobacter* izolatlarının birçok antibiyotiğe karşı dirençli olduğunu göstermiştir; bu nedenle uygun antibiyotik tedavisinin seçiminde güçlük çekilmektedir^(1,9,12,13,16).

Achromobacter türleri hakkındaki çalışmalar çoğunlukla küçük seriler veya tek olgu raporları ile sınırlıdır; bu bakteri hakkında daha fazla bilgiye ve araştırmaya ihtiyaç vardır^(11,12,14,16,18). Bu çalışmada, Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde son beş yıl içinde izole edilen *Achromobacter* türleri ile ilgili veriler retrospektif olarak değerlendirilmiş ve hastalara ait demografik özellikler ve antimikrobiyal duyarlılık paternleri irdelenerek literatür bulguları ile karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çeşitli kliniklerinden 2017-2021 yılları arasında klinik mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden üretilen *Achromobacter* izolatları çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların verileri retrospektif olarak hastane kayıtlarından alınarak yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, örneğin gönderildiği klinik, örnek cinsi kaydedilerek analiz edilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 24.0 programı kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

İzolatların tanımlanması, matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS, VITEK MS, BioMérieux, Fransa) ile yapılmıştır fakat bu yöntemde, *A. xylosoxidans* ile *Achromobacter denitrificans* türleri arasında ayırım yapılamadığından tür bilgisi çalışmada yer almamaktadır. Antimikrobiyal duyarlılık testleri, EUCAST⁽⁶⁾ önerileri doğrultusunda disk difüzyon metodu ile Mueller Hinton agar'da (BioMérieux, Fransa) çalışılmış ve zon çapları mm cinsinden kaydedilmiştir. EUCAST⁽⁶⁾ kılavuzunda sadece *A. xylosoxidans* için zon çapları bulunmaktadır; diğer türler için belirlenen kriter olmadığından *A. xylosoxidans* için önerilen sınır değerler kullanılmıştır. Disk difüzyon metodu ile 2017-2021 yıllarında piperasilin/tazobaktam (30/6 µg, BioMérieux, Fransa) ve meropenem (10 µg, BioMérieux, Fransa); 2021 yılında ise bunlara ek olarak trimetoprim/sülfametoksazol (1.25/23.75 µg, BioMérieux, Fransa) için duyarlılık çalışılmıştır. Sonuçlar retrospektif olarak incelenmiş ve EUCAST 2022 klinik sınır değerlerine göre duyarlı ya da dirençli olarak yorumlanmıştır⁽⁶⁾.

SONUÇLAR

Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2017-2021 yılları arasında toplam 148 hastadan 318 *Achromobacter* izole edilmiştir (Tablo 1). Hastaların %29.7'si KF, %70.3'ü ise KF dışı hastalar olmasına rağmen izolatların %51.6'sı KF hastalarına aittir ($p=0.63$). KF hastalarında gönderilen örneklerin tümü solunum örneği iken, KF dışı hastalarda bu oran %54.5'tir ($p < 0.05$). Solunum yolu örneklerinden elde edilen *Achromobacter* izolatları için kolonizasyon/enfeksiyon ayırımı yapılamamıştır.

Tablo 1. *Achromobacter* spp. izole edilen hastaların özellikleri.

	Tüm hastalar	KF	KF dışı	P
Hasta sayısı [n (%)]	148 (100)	44 (29.7)	104 (70.3)	
İzolasyon sayısı [n (%)]	318 (100)	164 (51.6)	154 (48.4)	0.634
Cinsiyet (kadın) [n (%)]	54 (36.5)	19 (43.2)	35 (33.7)	0.001*
Yaş ortalama ± STD (Min-Maks.)	34.2 ± 28.1 (0-93)	10.7 ± 7.1 (0-26)	44.3 ± 27.7 (0-93)	<0.001*
Klinik örnekler				
Solunum yolu [n (%)]	248 (78.0)	164 (100.0)	84 (54.5)	<0.001*
İdrar [n (%)]	32 (10.1)	-	32 (20.8)	-
Kan [n (%)]	18 (5.7)	-	18 (11.7)	-
Diğer [n (%)]	20 (6.3)	-	20 (13.0)	-

* $p < 0.05$

Tablo 2'de görüldüğü gibi 148 hastanın 47'sinde (%31) tekrarlayan *Achromobacter* üremesi saptanmıştır. KF hasta grubunda 22 hastanın 19'unda, KF dışı hasta grubunda 25 hastanın 23'ünde aynı tip klinik örnekten *Achromobacter* üremesi saptanmıştır.

Tablo 2. Hasta gruplarında tekrarlayan *Achromobacter* spp. üremeleri.

	Tüm hastalar (n=148)	KF (n=44)	KF dışı (n=104)
Tekrar izolasyon saptanan hasta sayısı [n (%)]	47 (31)	22 (50)	25 (32.5)
Örnek sayısı (n)	217	140	77
En az-En çok tekrar sayısı (Ortalama)	2-28 (4.6)	2-28 (6.4)	2-7 (3.1)

KF dışı hastaların sadece %20.2'sinde altta yatan kronik hastalık bulunmazken hastaların %23.1'inde en az bir; %56.7'sinde iki ve daha fazla eşlik eden kronik hastalık bulunmaktadır (Tablo 3). Hastaların %2.9'unda ise eşlik eden kronik hastalık sayısı altıya kadar çıkmaktadır.

Tablo 3. KF dışı hastalarda altta yatan hastalıkların ve bir hastadaki toplam hastalık sayılarının dağılımları.

KF dışı hastalarda altta yatan hastalıklar	n	%
Kronik kalp yetmezliği	40	38.5
Kronik böbrek yetmezliği	32	30.8
Nörolojik hastalıklar	30	28.8
Malignite	26	25.0
Metabolik hastalık	19	18.3
Konjenital hastalık	18	17.3
Kronik akciğer hastalığı	16	15.4
Trakeostomi	14	13.5
Kas-iskelet hastalığı	8	7.7
Otoenflamatuvar hastalık	1	1.0
Bir hastadaki toplam hastalık sayısı	n	%
0	21	20.2
1	24	23.1
2	24	23.1
3	18	17.3
4	10	9.6
5	4	3.8
6	3	2.9

Duyarlılık sonuçları sadece sınır değerleri EUCAST tarafından belirlenen antimikrobisidler için değerlendirilmiş ve sonuçlar Tablo 4' te verilmiştir.

Tablo 4. Hasta gruplarının antimikrobiyal direnç oranları [n (%)].

Antibiyotikler	Tüm hastalar	KF	KF dışı	p
Piperasilin/tazobaktam	75 (25.6)	44 (30.4)	31 (21.9)	0.082
Meropenem	122 (40.0)	94 (61.1)	28 (18.6)	<0.001*
Trimetoprim/ sulfametoksazol	17 (44.7)	15 (68.2)	2 (12.5)	<0.001*

* p<0.05

Yıllara göre piperasilin/tazobaktam ve meropenem direnç değişimi Tablo 5'te verilmiş, 2017-2020 arasında giderek artan direnç oranının 2021'de düşük saptanmasının COVID-19 nedeniyle yapılan kapanma ve hasta izolasyonlarına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Trimetoprim/sulfametoksazol sadece 2021 yılında çalışıldığından, bu antibiyotik için yıllara göre direnç oranlarındaki değişim incelenememiştir.

Tablo 5. Hasta gruplarının yıllara göre antimikrobiyal direnç oranları [n (%)].

Yıl	Tüm hastalar	KF	KF dışı	p
Piperasilin/tazobaktam				
2017	7 (10.9)	1 (5.0)	6 (13.6)	0.001*
2018	23 (25.6)	14 (28)	9 (22.5)	0.581
2019	14 (25.9)	9 (33.4)	5 (18.5)	0.214
2020	22 (44.0)	15 (51.7)	7 (33.3)	0.001*
2021	9 (26.47)	5 (26.3)	4 (26.7)	0.826
Meropenem				
2017	16 (27.1)	7 (38.9)	9 (22.0)	<0.001*
2018	37 (40.2)	31 (60.8)	6 (14.6)	<0.001*
2019	19 (35.2)	16 (59.3)	3 (11.1)	<0.001*
2020	27 (55.1)	20 (71.4)	7 (33.3)	<0.001*
2021	23 (45.1)	20 (66.7)	3 (14.3)	<0.001*

* p<0.05

TARTIŞMA

Literatürde *Achromobacter* türleri hakkında olgu sunumları haricinde sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır. *Achromobacter* türleri immünokompetan hastalarda daha hafif klinik seyir gösterirken, immün yetmezlikli hastalarda yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmakta ve KF hastalarını enfekte etmeleri durumunda akciğer fonksiyonlarında bozulma ve daha sık pulmoner alevlenme saptanmaktadır^(5,11,13,18). KF dışı hastalardaki *Achromobacter* yayınları, genellikle altta yatan hastalıkları olan hasta gruplarına ve nozokomiyal enfeksiyonlara yöneliktir^(1,12,14). Marion-Sanchez ve ark.⁽¹²⁾ 2006-2016 yılları arasında Fransa'da bir üniversite hastanesinde toplam 66 hastadan 79 *Achromobacter* izole etmiş, hastaların %56.1'inin immünokompetan olduğunu ve hiçbirinde KF bulunmadığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda KF dışı hastaların sadece %20.2'sinde altta yatan kronik hastalık bulunmazken; hastaların %23.1'inde en az bir, %56.7'sinde iki ve daha fazla eşlik eden kronik hastalık bulunmakta, hastaların %2.9'unda ise eşlik eden kronik hastalık sayısı altıya kadar çıkmaktadır. Sağiroğlu ve ark.⁽¹⁶⁾ Erciyes Üniversitesi Hastanesi'nde son 12 yıldır izole ettikleri 522 nonfermentatif gram negatif basille ilgili verileri sundukları çalışmada, *Achromobacter* türlerini %27 (n=142) oranı ile birinci sırada bildirirken; *Achromobacter*'i en çok yara ve apse örneklerinden izole etmişler ancak hastalara ait klinik bilgileri irdelememişlerdir.

Marsac ve ark.⁽¹³⁾ 480 hastanın kayıtlı olduğu iki Fransız pediatrik KF merkezinde yaptıkları çalışmada, iki yıllık takip boyunca *A. xylosoxidans* ile enfekte olan ve olmayan KF hastalarını karşılaştırmış ve bu bakterinin varlığının akciğer hastalığında kötüleşmeye neden olduğunu, akciğer fonksiyonlarını kötüleştirdiğini, daha sık hastaneye yatış ve antibiyotik tedavisi gerektirdiğini bildirmişlerdir. Otero ve ark.⁽¹¹⁾ İspanya'da bir yetişkin KF ünitesinde, 14 yıllık süre içinde 91 KF hastasının 18'inde (%19.8) *A.xylosoxidans* üremesi saptamış, dokuzunda (%9.8) kronik kolonizasyon bildirmiş ve tedavide piperasilin/tazobaktam ve imipenemin en aktif antibiyotikler olduğunu saptamışlardır. Sunman ve ark.⁽¹⁸⁾ Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde KF'li 511 çocuk hastadan düzenli takipleri yapılan 350 hastayı çalışmaya dahil etmişlerdir. 37 çocuktan oluşan vaka grubunda *Achromobacter spp.* 15 (%40.5) çocuktan kronik olarak, 22 (%59.5) çocuktan ise aralıklı olarak izole edilmiştir. Araştırmacılar KF'li çocuklarda *Achromobacter* türlerinin izolasyonunun akciğer fonksiyonlarını kötüleştirdiğini ve daha fazla pulmoner alevlenmeye sebep olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise KF'li 44 hastadan 22'sinde (%50) tekrarlayan izolasyon olmuştur; klinik değerlendirme yapılmadığından akciğer fonksiyonlarının durumu ve pulmoner alevlenme sıklığı değerlendirilmemiştir.

Achromobacter türleri çeşitli antimikrobiyal direnç genlerini barındırır da gen ekspresyonunu etkileyen genetik mekanizmalar ve çevresel faktörler net tanımlanmamıştır⁽⁹⁾. Veschetti ve ark.⁽²⁰⁾ KF'li 54 hastada kronik ve tekrarlayan enfeksiyonlara sebep olan *Achromobacter* izolatlarını karşılaştırdıklarında direnç genlerinde önemli bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu mikroorganizmanın antibiyotik direncinden sorumlu mekanizmalarının; beta laktamaz enzim üretimi, akış pompa sistemi veya antibiyotik hedefindeki değişiklikler gibi faktörlerle gerçekleştiğini ifade etmişlerdir.

Esposito ve ark.⁽⁵⁾ *Achromobacter* türlerinin neden olduğu akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde standart sistemik tedaviye inhale seftazidim, kolistin veya tobramisın eklenmesinin kolonizasyonu azalttığını ve KF hastalarında akciğer enfeksiyonlarının tedavisinin hastanın tıbbi öyküsü, solunum alevlenmelerinin sıklığı, enfeksiyon şiddeti, daha önce uygulanan antibiyotikler ve in vitro antibiyotik duyarlılığı göz önünde bulundurularak vaka bazında değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Bununla birlikte olası çoklu dirençli patojenleri olan KF hastalarında mikrobiyolojik sonuç beklenirken karbapenemleri içeren bir kombinasyon tedavisinin reçete edilmesinin en iyi çözüm olabileceğini ifade etmişlerdir. Neidhöfer ve ark.⁽¹⁴⁾ 2004-2021 yılları arasında 314 klinik örnekle yaptıkları çalışmada, *Achromobacter* türlerini en çok idrar, dışkı, yara ve solunum yolu örneklerinden izole etmişlerdir; antibiyotik direnç oranlarının farklı örnek türlerinde büyük ölçüde değişiklik gösterdiğini bulmuşlardır ve meropenem dirençli izolatların zor tedavi edildiği sonucuna ulaşmışlardır. Marion-Sanchez ve ark.⁽¹²⁾ 2006-2016 yılları arasında Fransa'da bir üniversite hastanesinde toplam 66 hastadan 79 *Achromobacter* izole etmiş, hastaların %56.1'inin immüno kompetan olduğunu ve hiçbirinde KF bulunmadığını saptamışlardır. İzole ettikleri 79 bakterinin %92.4'ünün en az bir antibiyotiğe ve %16.4'ünün çoklu ilaca direnç gösterdiğini bildirmişlerdir. Sağiroğlu ve ark.⁽¹⁶⁾ *Achromobacter* türleri (n=142) %32 piperasilin/tazobaktama, %25 trimetoprim/sülfametaksazole, %20 meropenem direnç bildirmişlerdir. Çuha ve ark.⁽⁴⁾ 2017-2019 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yatan hastaların idrarından izole edilen 16 *Achromobacter* izolatının %25'inin meropenem, %37.5'inin trimetoprim/sülfametaksazole dirençli iken tamamının piperasilin/tazobaktama duyarlı olduğunu bulmuştur. Gür ve ark.⁽⁷⁾ 2017-2018 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen *Achromobacter*'lerin (n=6) tümünün piperasilin/tazobaktama, meropenem ve trimetoprim/sülfametaksazole duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Akar ve ark.⁽¹⁾ 2016-2019 yılları arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi'ne başvuran 10 hastadan 16 adet *Achromobacter* izole etmişlerdir. Hastaların tamamı yatan hasta olup altta yatan komorbid durumları bulunmaktadır. İzolatların tümü piperasilin/tazobaktama duyarlı iken, %18.8'i (n=3) meropenem ve trimetoprim/sülfametoksazole dirençli bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastalardan en sık gönderilen örnek türü solunum yollarına ait örnekler (%78) olmuştur. KF hastalarında gönderilen örneklerin tümü solunum örneği iken, KF dışı hastalarda bu oran %54.5'tir (P<0.05). Solunum örneklerini %10 oranında idrar, %5.7 kan ve %6.3 diğer örnekler takip etmiştir.

Ülkemizde *Achromobacter* türleri için antimikrobiyal duyarlılık verileri çok sayıda antibiyotik için disk difüzyon metodu ile sonuç verilse de EUCAST antimikrobiyal duyarlılık sınır değerlerini ilk defa 2021 yılında ve sadece meropenem, trimetoprim/sülfametoksazol ve piperasilin/tazobaktam için yayınladığından çalışmamızda sadece bu antimikrobiyallere ait veriler değerlendirilmiştir. Bu verilere göre çalışmamızda, tüm izolatlar için piperasilin tazobaktam direnci %25.6 olup; KF hastalarının izolatlarında %30.4, KF dışı hastaların izolatlarında %21.9 direnç belirlenmiştir. Tüm izolatlar için meropenem direnci %40 olup; KF hastalarının izolatlarında %61.1, KF dışı hastaların izolatlarında %18 direnç saptanmıştır (P<0.05). Tüm izolatlar için trimetoprim/sülfametoksazol direnci %44.7 olup; KF hastalarının izolatlarında %68.2, KF dışı hastaların izolatlarında %12.5 direnç bulunmuştur (p<0.05). Antimikrobiyal duyarlılık verilerimiz yukarıda yer alan literatür verileri ile karşılaştırıldığında Sağiroğlu ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ piperasilin/tazobaktam için daha yüksek buldukları direnç haricinde üç antimikrobiyal için de daha yüksek direnç oranları ile karşılaştığımızı görmekteyiz.

Sonuç olarak, literatürde *Achromobacter* türleri ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunsa da son yıllarda sık karşılaştığımız gram negatif basillerden biri haline gelmiştir. Bu bakterinin sebep olduğu enfeksiyonların epidemiyolojisinin araştırılması, hangi hasta gruplarında ne derecede etkili olacağını belirlenmesi, antimikrobiyal direnç çalışmalarının standartlara uygun şekilde yapılması ile elde edilen veriler hastaların tedavilerinin belirlenmesine ışık tutacaktır. Özellikle KF hastalarında kronik kolonizasyon ve giderek artan antimikrobiyal direnç oranları nedeniyle erken dönemde bakterinin tanımlanması ve eradikasyonu büyük önem taşımaktadır.

Etik Kurul Onayı: Marmara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.11.2022 tarihli ve 09.2022.1419 sayılı kurul kararı ile onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: Approval was obtained from the Marmara University Clinical Research Ethics Committee with the board decision dated 04/11/2022 and numbered 09.2022.1419.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial support: No financial support was received for the Project.

KAYNAKLAR

1. Akar Ş, Dindar Demiray EK, Alkan S, Özer D, Kurutepe S. Bir üniversite hastanesindeki *Achromobacter xylosoxidans* subsp. *denitrificans* infeksiyonlarının değerlendirilmesi. *FLORA Derg.* 2022;27(1):65-73. doi: 10.5578/flora.20226565.
2. Barragán EP, Pérez JS, Corbella L, Orellana MÁ, Fernández-Ruiz M. *Achromobacter xylosoxidans* bacteremia: clinical and microbiological features in a 10-year case series. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31(3):268-73.
3. Church DL. *Aerobic Bacteriology*. In: Leber LA. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. Washington: Springer-ASM, (2016).
4. Demir Çuha M, Hazirolan G. İdrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin dağılım özelliklerinin ve antibiyotik direncinin analizi. *ANKEM Derg.* 2020;34(2):56-64. doi: 10.5222/ankem.2020.048.
5. Esposito S, Pisi G, Fainardi V, Principi N. What is the role of *Achromobacter* species in patients with cystic fibrosis? *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021;26(12):1613-20. doi: 10.52586/5054. PMID: 34994175.
6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *Achromobacter xylosoxidans*-proposed method and breakpoints. Consultation closed 31 October, 2020. Comments and EUCAST response 2020. Available at: https://www.eucast.org/publications_and_documents/consultations/ (Accesswd: 6 September 2021).
7. Gür H, Hazirolan G. Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif gram negatif bakterilerin dağılımının ve antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi. *ANKEM Derg.* 2019;33(2):49-57. doi: 10.5222/ankem.2019.1915.
8. Habib S, Fuca N, Azam M, Siddiqui AH, Rajdev K, Chalhoub M. *Achromobacter xylosoxidans/denitrificans* bacteremia and subsequent fatal *Escherichia coli*/*Streptococcus anginosus* pleural empyema. *Respir Med Case Rep* 2018;25(Volume 25):311-3.
9. Isler B, Kidd TJ, Stewart AG, Harris P, Paterson DL. *Achromobacter* Infections and Treatment Options. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(11):e01025-20. doi: 10.1128/AAC.01025-20. PMID: 32816734; PMCID: PMC7577122.
10. Koneman et al. *The Nonfermentative Gram Negative Bacilli*. In: Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, Woods GL. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Philadelphia: Springer-Wolters Kluwer Health, 2017; (Seventh edition) 614-669.
11. Llorca Otero L, Girón Moreno R, Buendía Moreno B, Valenzuela C, Guiu Martínez A, Alarcón Cavero T. *Achromobacter xylosoxidans* infection in an adult cystic fibrosis unit in Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(3):184-7. doi: 10.1016/j.eimc.2015.05.006. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26139304.
12. Marion-Sanchez K, Pailla K, Olive C, Le Coutour X, Derancourt C. *Achromobacter* spp. healthcare associated infections in the French West Indies: a longitudinal study from 2006 to 2016. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):795. doi: 10.1186/s12879-019-4431-3. PMID: 31500579; PMCID: PMC6734299.
13. Marsac C, Berdah L, Thouvenin G, Sermet-Gaudelus I, Corvol H. *Achromobacter xylosoxidans* airway infection is associated with lung disease severity in children with cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2021;7(2):00076-2021. doi: 10.1183/23120541.00076-2021. PMID: 34084788; PMCID: PMC8165377.
14. Neidhöfer C, Berens C, Parčina M. An 18-Year Dataset on the Clinical Incidence and MICs to Antibiotics of *Achromobacter* spp. (Labeled Biochemically or by MAL-DI-TOF MS as *A. xylosoxidans*), Largely in Patient Groups Other than Those with CF. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(3):311. doi: 10.3390/antibiotics11030311. PMID: 35326774; PMCID: PMC8944543.
15. Riedel S, Morse SA, Mietzner T, Miller S. *Pseudomonas, Acinetobacter and Rare Gram Negative Bacilli*. *Medical Microbiology*. New York: Springer-Mc Graw Hill, (2019).
16. Sağıroğlu P, Atalay MA. Non-fermenterlerde z kuşağı: Son 12 yılın retrospektif değerlendirilmesi. *FLORA Derg.* 2022;27(1):74-86. doi: 10.5578/flora.20223030.
17. Steinberg J, Del Rio C. Other gram-negative and gram-variable bacilli. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Infectious Diseases*, 6.baskı kitabında s.2751-68, Philadelphia: Churchill Livingstone, (2005).

18. Sunman B, Emiralioglu N, Hazirolan G, et al. Impact of *Achromobacter* spp. isolation on clinical outcomes in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(3):658-66. doi: 10.1002/ppul.25793. Epub 2022 Jan 20. PMID: 34918495.
19. Tokuyasu H, Fukushima T, Nakazaki H, Shimizu E. Infective endocarditis caused by *Achromobacter xylosoxidans*: a case report and review of the literature. *Intern Med.* 2012;51(9):1133-8.
20. Veschetti L, Boaretti M, Saitta GM, et al. *Achromobacter* spp. prevalence and adaptation in cystic fibrosis lung infection. *Microbiol Res.* 2022;263:127140. doi: 10.1016/j.micres.2022.127140. Epub 2022 Jul 22. PMID: 35931003.
21. Yabuuchi E, Kawamura Y, Kosako Y, Ezaki T. Emendation of genus *Achromobacter* and *Achromobacter xylosoxidans* (Yabuuchi and Yano) and proposal of *Achromobacter ruhlandii* (Packer and Vishniac) comb. nov, *Achromobacter piechaudii* (Kiredjian et al.) comb. nov., and *Achromobacter xylosoxidans* subsp. *denitrificans* (Ruger and Tan) comb. nov. *Microbiol Immunol.* 1998;42(6):429-38.
22. Yabuuchi E, Ohyama A. *Achromobacter xylosoxidans* n. sp. from human ear discharge. *Jpn J Microbiol.* 1971;15(5):477- 81.