

Çeşitli Klinik Örneklerden 2007-2010 Yıllarında İzole Edilen *Acinetobacter* Türlerinin Antibiyotik Direnç Profilleri

Antibiotic Resistance Profiles of *Acinetobacter* Species Isolated from Several Clinical Samples Between 2007-2010

Birsen ÖZDEM, Feryal Ç. GÜRELİK, Nevreste ÇELİKBİLEK, Hilal BALIKÇI, Ziya Cibali AÇIKGÖZ

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.
Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 12.01.2011 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 15.03.2011

ÖZET

Bu çalışmada, hastanemizde nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak izole edilen *Acinetobacter* türlerinin, çeşitli antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç seyirleri araştırılmıştır. Ocak 2007-Temmuz 2010 tarihleri arasında; 184 (%39.5)'ü trakeal aspirat, 70 (%15.3)'i kan, 92 (%19.8)'si yara yeri, 40 (%8.6)'i idrar, 24 (%5.1)'ü balgam, 22 (%4.7)'si bronşiyal lavaj sıvısı ve 22 (%4.7)'si diğer (kateter ucu, torasentez sıvısı, beyin omurilik sıvısı) örneklerden izole edilen toplam 465 *Acinetobacter* spp. çalışmaya alınmıştır. Örneklerin 274 (%58.9)'ü yoğun bakım ünitelerinden, 141 (%30.3)'i çeşitli servislerden, 49 (%10.5)'ü ise polikliniklerden gönderilmiştir. İzolatların 340 (%73.1)'i *A.baumannii*, 64 (%13.7)'ü *A.lwoffii*, 61 (%13.1)'i *Acinetobacter* spp. olarak tanımlanmıştır. İzolatların 17 farklı antibiyotiğe karşı duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. İzolatların direnç seyirlerine bakıldığında; 2007 yılından itibaren tüm ilaçlara karşı direnç artışı; seftazidim (CAZ), trimetoprim-sülfametoksazol (SXT), netilmisin (NET), imipenem (IPM), meropenem (MER) ve gentamisin (CN) dışındaki ilaç dirençlerinde 2007'den 2009'a düzenli artış ve 2010 yılında nispi bir azalma eğilimi; NET, IPM, sefepim (FEP) ve MER'de 2007'den 2010'a düzenli artış, CAZ'da dalgalı bir seyir, CN'de ise 2009 yılından itibaren azalma eğilimi izlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede (X^2 ve Fisher's exact test); amikasin (AK), SXT ve piperasilin (PIP) dışında tüm direnç oranlarında 2007'den 2009'a düzenli, AK ve PIP'da yalnız 2007 ile 2009 yılları arasında; ayrıca piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavulanat, NET, MER ve IPM'de 2008 ile 2009 yılları arasında, NET'de 2008'den 2010'a devam eden anlamlı bir artış söz konusudur. Sadece sultamisin, sefotaksim, CN ve tobramisin (TOB) dirençlerinde 2010 yılında anlamlı bir azalma ($p < 0.05$) olduğu görülmüştür. Sonuçlar, 2010 yılı itibarıyla karbapenemler dahil tüm beta-laktam grubu antibi-

İletişim (Correspondence): Dr. Birsen Özdem, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Bilkent yolu No: 2, 06800 Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 291 2525/45110, **E-posta (E-mail):** birsendem@yahoo.com.tr

yotikler [ortalama direnç oranı (DO): %80] ile siprofloksasin (DO: %79) ve NET'e (DO: %60) karşı yüksek düzeyde direnç varlığını; önemli iki tedavi seçeneği olan karbapenemlere ve NET'e karşı direnç artışının sürdüğünü; halen etkili sayılabilecek antimikrobik ilaçların ise sırasıyla tigesiklin (DO: %5.5), TOB (DO: %19), CN (DO: %34) ve sefoperazon-sulbaktam (DO: %38) olduğunu göstermektedir. Yoğun bakım kökenli izolatlar yanında, servis ve poliklinik kökenli izolatların direnç düzeylerinin de giderek arttığı dikkati çekmektedir. Uygun ve etkin önlemler alınmadığı takdirde pan-rezistan *Acinetobacter* türlerinin yakın gelecekte çok ciddi bir sağlık sorunu oluşturacağı açıktır.

Anahtar sözcükler: *Acinetobacter*; çoğul antibiyotik direnci; antibiyotik duyarlılık.

ABSTRACT

This study was aimed to investigate the changes in antibiotic resistance profiles of *Acinetobacter* spp. in our hospital during a four-year period. The study included a total of 465 non-duplicate *Acinetobacter* spp. isolated from various samples sent from intensive care (n= 274, 58.9%), inpatient (n= 141, 30.3%) and outpatient (n= 49, 10.5%) units of our hospital between 2007 and 2010. Sample distribution was as follows: 184 tracheal aspirates (39.5%), 70 blood (15.3%), 92 (19.8%) wound, 40 urine (8.6%), 24 sputum (5.1%), 22 (4.7%) bronchial lavage and 22 (4.7%) other (catheter tip, cerebrospinal fluid, thorasynthesis material) samples. The isolates were identified as *A.baumannii* (n= 340, 73.1%), *A.lwoffii* (n= 64, 13.7%) and *Acinetobacter* spp. (n= 61, 13.1%). The susceptibility profiles were investigated by Kirby-Bauer disc diffusion method. Overall, the results indicated an increase in resistance against all tested drugs since 2007. A steady increase of resistance from 2007 to 2009, followed by a tendency to decrease in 2010 was also noted for all drugs, except for ceftazidime (CAZ), trimethoprim-sulfomethoxazole (SXT), netilmicin (NET), imipenem (IPM), meropenem (MER) and gentamicin (CN). NET, IPM, cefepime and MER resistance rates increased regularly from 2007 to 2010. CAZ resistance followed a fluctuating course, while CN resistance displayed a decreasing trend since 2009. According to the statistical analyses (X^2 and Fisher's exact test), there was a regular resistance increase between 2007-2009 except for amikacin (AK), SXT and PIP. Resistance rates were also increased for AK and PIP, but only between 2007 and 2009; as well as for piperacillin-tazobactam, ticarcillin-clavulanate, NET, MER and IPM between 2008 and 2009. A significant increase from 2008 to 2010 was observed for NET; and a significant resistance decrease in 2010 was noted for only sultamicillin, cefotaxime, CN and tobramycin (TOB) ($p < 0.05$). As of 2010, the results indicated high resistance rates against ciprofloxacin [resistance rate (RR): 79%], NET (RR: 60%) and all beta-lactam drugs, including carbapenems (mean RR: 80%). Moreover, there was a progressive increase in resistance to carbapenems and NET, two very important treatment alternatives. Tigecycline (RR: 5.5%), TOB (RR: 19%), CN (RR: 34%) and cefoperazone-sulbactam (RR: 38%) appeared to remain as relatively effective treatment choices. The resistance rates of inpatient and outpatient isolates which were usually lower than those of the intensive care unit isolates, also displayed a noteworthy increase over the past four years. Evidently, pan-resistant *Acinetobacter* spp. will become a serious health problem in the near future, unless efficient and appropriate precautions are taken.

Key words: *Acinetobacter*; multidrug antibiotic resistance; antimicrobial susceptibility.

GİRİŞ

Acinetobacter türleri özellikle yoğun bakım ünitelerinde ve konak savunması bozulmuş hastalarda ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP), üriner sistem enfeksiyonu, endokardit, sepsis ve menenjit gibi ciddi nozokomiyal enfeksiyonlar oluşturan, çevrede yoğun ve uzun süreli olarak bulunabildikleri için inatçı sağlık sorunlarına yol açan bakterilerdir¹⁻³. Ami-

noglikozidler, kinolonlar ve karbapenemleri de içeren pek çok antibiyotiğe karşı son yıllarda saptanan yüksek direnç oranları, bu bakterilere bağlı enfeksiyonlarda ciddi tedavi sorunları yaratmakta, olası *Acinetobacter* enfeksiyonu tanısı ile izlenen hastalarda, ampirik tedavi seçeneklerini önemli ölçüde kısıtlamaktadır⁴.

Gerek ampirik, gerekse kanıta dayalı etkin antibiyotik tedavisi için, her hastanede, enfeksiyon etkenlerinin farklı vücut bölgelerine göre duyarlılık paternleri düzenli olarak izlenmeli ve tedavi protokolleri bu doğrultuda güncellenmelidir³. Bu çalışmanın amacı, hastanemizin ayaktan tedavi ve yataklı ünitelerindeki hastaların çeşitli klinik örneklerinden, hastalık etkeni olarak izole edilen *Acinetobacter* türlerinin, antimikrobik ilaçlara karşı direnç oranlarının belirlenmesi ve zaman içindeki direnç seyirlerinin araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2007-Haziran 2010 tarihleri arasında anestezi/koroner/göğüs kalp damar cerrahisi ve beyin cerrahisi yoğun bakım üniteleri ile hastanemizdeki diğer servis ve polikliniklerden laboratuvarımıza ulaşan klinik örneklerden hastalık etkeni olarak izole edilen toplam 465 *Acinetobacter* spp. alındı. Birden fazla üremesi olan hastaların sadece ilk üremesi çalışmaya dahil edildi.

Kan kültürleri BACTEC otomatize kan kültürü sisteminde (Becton Dickinson, ABD) değerlendirildi; diğer örnekler %5 koyun kanlı agar, insan kanlı agar, Eosine Methylene Blue (EMB) besiyeri ve çukulatamsı besiyerine ekildi. Tür tanımlama işlemleri, Gram boyama, oksidaz testi ve yarı-otomatik BBL Crystal kitleri (Becton Dickinson, ABD) kullanılarak üreticinin önerilerine göre yapıldı.

İzolatların 17 farklı antimikrobiyal ilaca duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle CLSI⁵ önerileri doğrultusunda araştırıldı. Sultamisin (SAM), sefotaksim (CTX), seftazidim (CAZ), sefepim (FEP), piperasilin (PIP), piperasilin-tazobaktam (TZP), tikarsilinklavulanik asit (TIM), gentamisin (CN), amikasin (AK), tobramisin (TOB), imipenem (IPM), meropenem (MER), trimetoprim-sülfametoksazol (SXT) ve siprofloksasin (CIP) izolatların tamamına yakınına; netilmisin (NET), tigesiklin (TGC) ve sefoperazon-sulbaktam (SCF) sadece panrezistan suşların bir kısmına uygulandı. TGC ise antibiyogramı 2009 yılında dahil edildi. "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" onaylı standart sınırlar değerleri bulunmayan SCF için sefoperazon zon çapları; TGC için ise "Food and Drug Administration (FDA)"nın *Enterobacteriaceae* için önerdiği zon çapları esas alındı⁶.

Yıllara göre direnç oranı değişimleri istatistiksel olarak X^2 ve Fisher's Exact test ile değerlendirildi; $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 465 *Acinetobacter* spp. suşunun 274 (%58.4)'ü yoğun bakım, 141 (%30.3)'i servis ve 49 (10.5)'u poliklinik hastalarına ait örneklerden izole edilmiştir. İzolatların 184 (%39.5)'ü trakeal aspirat, 92 (%19.7)'si yara yeri, 70 (%15)'i kan, 40 (%8.6)'ı idrar, 79 (%16.8)'u ise diğer (balgam, bronkoskopi sıvısı, apse, kateter ucu, BOS, torasentez) örneklerden elde edilmişlerdir. *Acinetobacter* türlerinin en sık yoğun ba-

kım ünitelerinden gönderilmiş trakeal aspirat örneklerinden ve kandan izole edildiği, klinik örneklerde ise yara kültürlerinden izolasyonun ilk sırada olduğu görülmüştür. İzolatların 340 (%73.1)'ı *A.baumannii*, 64 (%13.7)'ü *A.lwoffii*, tiplendirilemeyen 61 (%13)'i ise *Acinetobacter* spp. olarak tanımlanmıştır.

İzolatların yıllara ve gönderildiği ünitelere göre antibiyotik direnç yüzdeleri, dört yıllık toplam direnç oranları ve dört yıllık değişimler toplu değerlendirildiğinde elde edilen p değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Yıllar arası alt değerlendirmelere ilişkin istatistik sonuçları bu tabloda yer almamaktadır. Direnç seyirlerine kabaca bakıldığında; 2007 yılından itibaren tüm ilaçlarda direnç artışı; CAZ, SXT, NET, IPM ve MER ve CN dışındaki dirençlerde 2007'den 2009'a düzenli artış ve 2010 yılında nispi bir azalma eğilimi; NET, IPM, FEP ve MER dirençlerinde 2007'den 2010'a düzenli artış, CAZ direncinde dalgalı bir seyir, CN direncinde ise 2009'dan itibaren azalma eğilimi izlenmiştir.

İstatistiksel (X^2 ve Fisher's Exact test) sonuçlara göre; AK, SXT ve PIP dışında 2007'den 2009'a düzenli, AK ve PIP'da yalnız 2007 ile 2009 yılları arasında, sadece TZP, TIM, NET, MER ve IPM'de 2008 ile 2009 yılları arasında, NET'de 2008'den 2010'a devam eden anlamlı bir direnç artışı; sadece SAM, CTX, CN ve TOB dirençlerinde, 2010 yılından anlamlı bir azalma ($p < 0.05$) olduğu görülmektedir.

TARTIŞMA

Acinetobacter suşları tarihsel olarak nadir veya orta şiddette fırsatçı enfeksiyonlarla ilişkili iken; son 20 yılda bu etkenlere bağlı enfeksiyonların gerek ciddiyetleri, gerekse görülme oranları artmış ve yoğun bakım ünitelerindeki hastalar *Acinetobacter* türlerinin ana hedefi haline gelmiştir⁷. Geçmişte salgınlara yol açan *Acinetobacter* türlerinin beta-laktam antibiyotiklere karşı gösterdiği direnç mekanizmalarının kökeninde kromozomal beta-laktamazlar (Amp-C) ve VIM, IMP gibi karbapenamazlar yer alırken, günümüzde özellikle OXA tipi karbapenamaz kaynaklı direnç ve bu direnci taşıyan izolatlarla bağlı salgınlar önem kazanmıştır^{1,8}.

Dört yıllık direnç/duyarlılık tablosunu daha geniş bir açıdan görebilmek için, bu çalışmaya sadece yoğun bakım ünitelerinden gelen çoğul dirençli izolatlar değil, klinik ve poliklinik izolatları da dahil edilmiştir. Klinik ve poliklinik izolatları toplam izolatların yaklaşık %40'a varan önemli bir kısmını oluşturmaktadırlar.

Acinetobacter türlerinin esasen nozokomiyal etkenler olduğu dikkate alındığında, poliklinik kökenli izolatların toplam izolatlara oranı ($n = 49$, %10.5) önemli bir farkı ortaya koymaktadır. Hastanemize *Acinetobacter* enfeksiyonu ile başvuran poliklinik hastaları, önceden hastanemiz servis ve yoğun bakımlarında yatmış hastalar olmamasına rağmen, bu hastaların başka hastanelerde yataklı veya ayaktan tedavi sonrasında farklı sebeplerle polikliniklerimize başvurdukları düşünülebilir. Ancak, poliklinik izolatlarındaki direnç oranlarının yoğun bakım ve servis izolatlarından oldukça düşük bulunması, bu enfeksiyonlarda, doğrulayan veriler olmamasına karşın, nozokomiyal olmayan fakat komorbiditeye bağlı toplum kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonlarının varlığını işaret edebilir^{9,10}. Poliklinik izolatlarında 2007 yılında TZP, NET, IPM, MER ve SCF'de dirence rastlanmazken, 2010

Tablo 1. Acinetobacter İzolatlarının Yıllara ve Gönderildiği Ünitelere Göre Direnç Oranları (%)

Antibiyotik	2007				2008			
	YB (n= 54)	SER (n= 47)	POL (n= 14)	Toplam direnç	YB (n= 81)	SER (n= 34)	POL (n= 13)	Toplam direnç
Sultamisin	71.1	66.2	20	61	86.4	51.5	53.8	74.4
Sefotaksim	94.2	69.5	53.3	78.7	91.5	78.7	61.5	85.9
Seftazidim	81.4	73.3	33.3	71.9	83.5	63.6	38.4	74.4
Sefepim	74.5	44.4	26.6	56.5	86.7	51.5	61.5	73.9
Piperasilin	94.1	64.4	33.3	74.1	92.5	66.6	46.1	81.1
TZP	84.7	35.5	0	46.8	80.7	33.3	30.7	63.5
TİM	86.7	64.4	38.4	72.7	88.8	63.6	46.1	78.7
Gentamisin	66	42.2	20	52.7	79.2	45.4	46.1	67.9
Amikasin	71.6	26.6	13.3	47.2	75.3	39.3	46.1	63.7
Tobramisin	52.9	31.8	6.6	38.1	50	24.2	30.7	41.2
Netilmisin*	9.5	0	-	7.1	20.3	37.5	-	22.5
İmipenem	54.7	17.7	0	32.7	50	21.2	15.4	39.3
Meropenem	54.7	15.5	0	31.8	66.6	27.2	30	53.2
SXT	86.7	55.5	33.3	67.2	86.4	68.7	61.5	80.1
CIP	90.5	53.3	40	69	92.5	66.6	61.5	82.8
SCF*	18.1	28.5	-	20.6	31.5	50	-	32.8
Tigesiklin*	-	-	-	0	-	-	-	-

Tablo 1. Acinetobacter İzolatlarının Yıllara ve Gönderildiği Ünitelere Göre Direnç Oranları (%) (devamı)

Antibiyotik	2009				2010 (ilk 6 ay)				p**
	YB (n= 73)	SER (n= 45)	POL (n= 12)	Toplam direnç	YB (n= 66)	SER (n= 15)	POL (n= 10)	Toplam direnç	
	Sultamisin	94.4	73.3	45.4	82.8	75	72.2	83.3	
Sefotaksim	96	84	55.5	88.8	86.4	82.3	66.6	83.4	0.000
Seftazidim	90.1	80	36.3	81.8	85	66.6	66.6	79.6	0.000
Sefepim	92.8	78.2	36.3	82.6	87.1	82.3	66.6	84.1	0.056
Piperasilin	95.6	86.6	55.5	89.4	85	81.2	75	83.3	0.000
TZP	93.1	80	36.6	84.3	83.7	75	75	81.4	0.000
TİM	93.1	80	36.6	83.7	84.8	76.4	83.3	82.2	0.000
Gentamisin	65.2	59	20	59.5	37.5	23.5	25	33.9	0.000
Amikasin	76	70.4	36.6	70.4	69.2	73.3	41.6	63	0.079
Tobramisin	45.8	42.2	27.2	42.9	21.8	11.7	9.1	19	0.000
Netilmisin*	53.9	31.4	-	40.2	69.3	33.3	42.8	60.2	0.000
İmipenem	73.9	63.6	0	64	77.5	70.5	50	74	0.000
Meropenem	87.3	73.3	36.3	77.3	85.8	76.4	58.3	80.3	0.000
SXT	79.1	75.5	36.3	74.8	80.7	44.4	83.3	75	0.193
CIP	94.5	84.4	27.2	85.2	85.2	73.3	66.6	78.8	0.008
SCF*	40.6	43.7	-	41.6	38.5	25	50	38.2	0.000
Tigesiklin*	0	0	-	0	3.5	0	28.5	5.5	-

* Sadece çoklu dirençli olan izolatlara uygulanmıştır, rutin uygulamada yoktur.

** Buradaki p değerleri yıllara göre (2007, 2008, 2009, 2010-ilk 6 ay) toplam dirençler toplu olarak değerlendirilmediğinde elde edilen değerlerdir.

TZP: Piperasilin-tazobaktam, TİM: Tikarsilin-klavulanik asit, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol, CIP: Siprofloksasin, SCF: Sefoperazon-sulbaktam, YB: Yoğun bakım, SER: Servis, POL: Poliklinik.

yılında bunları da içeren tüm antibiyotiklerde belirgin bir direnç artışı gözlenmiş, ancak bu oranlara ilişkin istatistiksel bir çalışma yapılmamıştır.

Servis izolatlarına ait sonuçlar, direnç yüzdelerinin bu grupta da oldukça yüksek olduğunu ve zaman içinde artma ya da azalma şeklinde dalgalandığını göstermektedir. NET’de ancak 2008 yılından sonra direnç artışı vardır ve sadece TGC’de direnç saptanmamıştır. 2009 yılı itibarıyla antibiyotik direnç oranlarının önceki yıllara göre belirgin artış gösterdiği, Tablo I’de açıkça görülmektedir. Servis hastalarındaki bu bulgu, genel olarak *Acinetobacter* türlerindeki direnç artışı ile uyumludur. Yoğun bakım izolatlarında ise direnç oranları çok daha yüksektir ve IPM ve NET’de sürekli bir artış; TOB’da sürekli bir azalma sergilemiştir. Bu üç ilaç hariç tutulduğunda 2010 yılı direnç oranlarında 2009 yılına göre bir düşme eğilimi dikkati çekmektedir. Yoğun bakım, servis ve poliklinik hastalarındaki toplam direnç oranları her yıl için ayrı ayrı hesaplanmış ve bu direnç değişimleri Tablo I’de görüldüğü gibi FEP, AK, SXT dışında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Karbapenemler, in vitro etkinlikleri gösterildiği takdirde, *Acinetobacter* kaynaklı enfeksiyonlarda halen ilk sırada tercih edilen antibiyotiklerdendir. Ancak dünya genelinde karbapeneme dirençli *Acinetobacter* türlerinin artmakta olduğu bildirilmektedir¹⁰. MYSTIC çalışması, 2003 yılında *Acinetobacter* türlerinde karbapenem direncinin %14-16’ya ulaştığını işaret etmektedir^{11,12}. Otuz yedi ülkede yürütülen bu çalışmada karbapenemlere en yüksek direnç oranı %27-38 ile ülkemizde görülmüştür^{13,14}. *Acinetobacter* türlerinde karbapenem direncini göstermek için ülkemizde yapılan çalışmalarda yıllar içerisinde farklı sonuçlar alınmıştır. Güriz ve arkadaşlarının¹⁵ 1999 yılında yaptıkları çalışmada, hastane enfeksiyonu etkeni olan 65 *Acinetobacter* spp. izolatında IPM’ye direnç bulunmazken, 2008-2010 yılları arasında yapılan üç farklı çalışmada direnç oranları sırasıyla %70, %83 ve %84 olarak tespit edilmiştir¹⁶⁻¹⁸. Bizim izolatlarımızda da IMP’ye direnç oranı 2010 yılı için %74 olarak bulunmuştur. Bu değer 2007 yılında bulunan direncin (Tablo I) iki katından fazladır.

Ülkemizde 2009-2010 yıllarında yapılan iki çalışmada, CN ve AK direnç yüzdeleri arasında belirgin farklılıklar bulunmuştur (sırasıyla, 2009 yılında %82 ve %76; 2010 yılında %33 ve %45)^{16,17}. Bu durum hastanelerin antibiyotik politikaları ile ilişkili olabilir. Hastanemizde, antibiyotik kombinasyonlarında aminoglikozid olarak önceleri en sık amikasin tercih edilirken; artan oranlarda direnç gelişmesi üzerine bu ilaçtan vazgeçilmiş, netilmisin tercih edilmeye başlanmıştır. Bu da, yıllar içerisinde amikasin direncindeki azalmaya eşlik eden netilmisin direnç artışını açıklar niteliktedir. TOB’un dört yıllık izlem sonuçları direnç oranlarının ilk üç yılda pek değişmediğini, 2010 yılında ise azalmaya başladığını göstermektedir. Bu antibiyotiğin ticari müstahzarının ülkemizde bulunmaması, söz konusu tabloyu açıklayabilecek en muhtemel etkidir.

Çoğul dirençli *A.baumannii* izolatlarına en etkili antibiyotikler arasında SCF ve NET bulunmaktadır. SCF’ye duyarlılığın orta düzeyde olabilmesi nedeniyle bu iki ilaç çoğu zaman kombine olarak kullanılmaktadır¹⁸. Geçmiş yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda bulunan NET direnci %11-41 civarındadır^{3,11}. Çalışmamızda NET direnç oranları dört yıllık süreçte %7’den %60’a çıkmıştır (Tablo I). Türkiye verilerine göre oldukça yüksek gibi görünen bu oran, NET’in son yıllarda hastanemizde daha fazla kullanılıyor olmasıyla açıklanabilir.

SCF, özellikle *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen bir ilaç olmasına rağmen, yıllar içinde bu ilaca karşı da direnç gelişmiştir¹². Kuşçu ve arkadaşları¹¹ %41.4, Özdemir ve arkadaşları¹⁶ %25 oranında direnç rapor etmişlerdir. Çalışmamızda SCF direnci yıllar içinde aşamalı bir artış gösterirken 2010 yılında küçük bir düşme gözlenmiş ve direnç oranı %38 bulunmuştur. Bu düşük oran kısmen, SCF'nin ampirik tedavide daha az tercih edilmesi ile açıklanabilir. Ancak CLSI yorumlama kriterlerinde yer almayan SCF'nin antibiyogram diskindeki sefoperazon ve sulbaktamın miktar ve oranlarının, direnci saptamada uygun olmadığı ve kabul edilemeyecek ölçüde yanlış duyarlılık kararları verildiği de göz ardı edilmemelidir^{1,2}.

Acinetobacter enfeksiyonlarının tedavisinde yeni seçenek ilaçların başında TGC gelmektedir. Bu antibiyotiğin, çoğul ilaç direnci olan *Acinetobacter* suşlarında etkili olduğu gözlenmiştir. TGC, Türkiye'de 2008 yılında klinik kullanıma girmiş, tetrasikline benzerlik gösteren geniş spektrumlu bir antibiyotiktir^{11,19}. Hastanemizde antibiyogram paneline girişinin ikinci yılında ortalama %5.5 oranında direnç tespit edilmiştir. Bu nispeten yüksek oran, TGC'nin yaygın kullanımı ile açıklanabilir. Çalışma süresi içerisinde TGC duyarlılığı için esas alınan, *Enterobacteriaceae* için standardize edilmiş FDA zon çaplarını (≤ 14 , ≥ 19 mm) *Acinetobacter* türleri için yüksek bulan, hatalı yüksek direnç bildirimlerine yol açtığına işaret eden çalışmalar vardır⁶. Dolayısıyla bizim bulduğumuz TGC direnç oranlarının da gerçektekenden daha yüksek olduğu düşünülebilir. Yapılan çok sayıda çalışmada *Acinetobacter* türlerinin TGC duyarlılığına ilişkin farklı sonuçlar bildirilmiştir. Mansur ve arkadaşları²⁰ IPM'ye dirençli *A.baumannii* suşlarının tümünü TGC'ye duyarlı olarak rapor ederken, Akın ve arkadaşları¹⁹ çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarında yaptıkları benzer bir çalışmada, %13 oranında TGC direnci saptamışlardır. Ancak ne kadar etkili görünse de bu antibiyotiğin, özellikle yoğun bakım ünitesinde en sık görülen enfeksiyonlar olan VIP ve bakteriyemide onayının bulunmaması, kullanımı açısından en kısıtlayıcı noktayı oluşturmaktadır.

Sonuç olarak izolatlarımızda, ülkemiz ve yurt dışında yapılmış pek çok çalışma sonuçlarına benzer şekilde 2009 ve 2010 yıllarında karbapenemler, beta-laktam grubu diğer antibiyotikler, SAM, TZP, TIM, SXT ve CIP'a karşı yüksek oranda direnç mevcuttur^{4,13,14,20,21}. Çalışmamızda aminoglikozid grubu antibiyotikler, SCF ve TGC sahip oldukları düşük direnç oranları ile tedavi seçenekleri arasında hala ilk sıralarda yer almaktadır. Bu bulgu daha önce yapılan çalışmalarla da uyumludur^{1,8,11,18,21}. *Acinetobacter* spp. mortalite ve morbidite artışındaki rolü nedeniyle son yılların en önemli patojenleri arasına girmiştir ve tedavi seçenekleri de bir hayli sınırlıdır. Çoğul antibiyotik direncine sahip suşların hastane ortamında yayılımlarının sınırlandırılması için, in vitro duyarlılık profillerinin sürekli takip edilerek, uygunsuz antibiyotik kullanımının önlenmesi ve akılcı tedavi protokollerinin belirlenmesi etkili bir enfeksiyon kontrolü sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Aygün G. Yoğun bakım birimlerinde antibiyotik direnç problemi ve tedavide güncel durum: Nonfermentatifler (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*). III. Ulusal Yoğun Bakımlar Sempozyumu. 21-24 Haziran 2007, Trabzon. Sempozyum Kitabı, s: 16-8.
2. Eser ÖK, Ergin A, Hasçelik G. Erişkin hastalardan izole edilen *Acinetobacter* türlerinde antimikrobiyal direnç ve metallo-beta-laktamaz varlığı. Mikrobiyol Bul 2009; 43(3): 383-90.

3. Çetin ES, Kaya S, Pakbaş I, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. İnönü Üni Tıp Fak Derg 2007; 14(2): 69-73.
4. Eser ÖK, Kocagöz S, Ergin A, Altun B, Hasçelik G. Yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon etkeni olan gram-negatif basillerin değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi 2005; 19(1): 75-80.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 20th Informational Supplement, M100-S20, 2010. CLSI, Wayne, PA.
6. Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence. J Antimicrob Chemother 2008; 62(5): 45-55.
7. Gootz TD, Marra A. *Acinetobacter baumannii*: an emerging multidrug-resistant threat. Expert Rev Anti Infect Ther 2008; 6(3): 309-25.
8. Arman D. Yoğun bakımda gram negatif bakteri sorunu. ANKEM 2009; 23(Ek 2): 148-56.
9. Dent LL, Marshall DR, Pratap S, Hulet RB. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a descriptive study in a city hospital; Dent, et al. BMC Infect Dis 2010; 10: 196.
10. Wang J, McDonald L, Chang S, Ho M. Community-acquired *Acinetobacter baumannii* bacteremia in adult patients in Taiwan. J Clin Microbiol 2002; 40(4): 1526-9.
11. Kuşçu F, Öztürk D, Tütüncü EE ve ark. Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tigesiklin duyarlılık oranlarının E test yöntemiyle araştırılması. Klimik Dergisi 2009; 22(2): 48-51.
12. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of antimicrobial activity of polymyxin B against 54731 clinical isolates of gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). Clin Microbiol Infect 2006; 12(4): 315-21.
13. Sader HS, Castanheira M, Mendes RE, Toleman M, Walsh TR, Jones RN. Dissemination and diversity of metallo-beta-lactamases in Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme. Int J Antimicrob Agents 2005; 25(1): 57-61.
14. Turner MJ, Greenhalgh JM; MYSTIC study group (Europe). The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European Countries (1997-2000). Clin Microbiol Infect 2003; 9(6): 563-7.
15. Güriz H, Aysev D, Yavuzdemir Ş. Hastane enfeksiyonlarından etken olarak izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antimikrobiyallere duyarlılıkları. Mikrobiyol Bul 1999; 33(4): 289-96.
16. Özdemir M, Erayman I, Gündem NS, Baykan M, Baysal B. Hastane enfeksiyonu etkeni *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM 2009; 23(3): 127-32.
17. Çevik FÇ, Naz H, Aykın N, Korkmaz P. Yunus Emre Devlet Hastanesi yoğun bakım ünitelerindeki *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonları. 3.Türkiye EKMUD Kongresi. 12-16 Mayıs 2010, Ankara. Kongre Kitabı, s: 299 (P-120).
18. 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.febriinotropeni.net/newsfiles/29521ICAAC%202010.doc>.
19. Akın FÖ, Bayram A, Balcı İ. Çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında kolistin, polimiksin B ve tigesiklin direncinin saptanmasında disk difüzyon, E-test ve buyyon mikrodilüsyon yöntemlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul 2010; 44(2): 203-10.
20. Mansur A, Kuzucu Ç, Ersoy Y, Yetkin F. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde 2008 yılında yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM 2009; 23(4): 177-81.
21. Alişkan H, Colakoglu S, Turunc T, et al. Four years of monitoring of antibiotic sensitivity rates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients in intensive care unit and inpatient clinics. Mikrobiyol Bul 2008; 42(2): 321-9.