

KARBAPENEM DİRENÇLİ ACINETOBACTER BAUMANNII İZOLATLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI*

Umut Safiye ŞAY COŞKUN

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TOKAT

ÖZET

Hastanede uzun süre yatan, invazif girişimler uygulanan hastalarda *Acinetobacter baumannii*'nin neden olduğu ciddi enfeksiyonlar sık görülür. Son yıllara kadar karbapenemler, çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* kaynaklı enfeksiyonları tedavi etmek için seçilen ilaçtı. Ancak karbapenemlere karşı direncin giderek artması yeni tedavi seçenekleri arayışına neden olmuştur. Bu çalışmanın amacı hastanemizde çeşitli örneklerden tanımlanan karbapenem dirençli *A.baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesidir.

Bu çalışmada Ocak 2016-Temmuz 2017 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli kliniklerden gönderilen örneklerden izole edilen enfeksiyon etkeni olarak kabul edilen 237 karbapenem dirençli *A.baumannii* izolatının antibiyotik direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. İzolatların tanımlanmasında VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) cihazı kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing önerileri doğrultusunda belirlenmiştir.

Hastaların 133'ünün (% 56.1) erkek, 104'ünün (% 43.9) kadın ve yaş ortalamasının 66.1 olduğu görülmüştür. İzolatların 99'unun (% 41.8) solunum yolu, 84'ünün (% 35.4) kan, 33'ünün (% 13.9) yara, 16'sının (% 6.7) idrar, beşinin (% 2.1) diğer örneklerden tanımlandığı tespit edilmiştir. İzolatlara karşı en etkili antibiyotikler % 0.4 direnç oranı ile kolistin ve % 23.9 direnç oranı ile tigesiklin olarak saptanmıştır. Yoğun bakımdan ve servislerden izole edilen *A. baumannii* izolatları arasında antibiyotik direnci açısından fark tespit edilmemiştir.

Son yıllarda karbapenem dirençli *A.baumannii* izolatlarının yaygınlaşmasının önlenmesi için uluslararası stratejilerin geliştirilmesi gündeme gelmiştir. Bu amaçla Dünya Sağlık Örgütü hastane ve diğer sağlık kuruluşlarında sürveyans çalışmalarının yapılması gerektiğini vurgulamıştır. Yüksek direnç oranlarımız tehlikenin boyutlarını göstermekte ve gelecekte karşılaşılabileceğimiz tablo konusunda fikir vermektedir. Bu çalışmada hastanemizde karbapenem dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kolistin ve tigesiklinin birer alternatif olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: *Acinetobacter baumannii*, antibiyotik direnci, karbapenem, kolistin, tigesiklin

SUMMARY

Investigation of Antibiotic Resistance in Carbapenem Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates

Severe infections caused by *Acinetobacter baumannii* are common in patients with long-standing hospitalizations and, invasive procedures in the hospital. Until recent years, carbapenems have been the drugs of choice for the treatment of infections with *A.baumannii*. However, increasing resistance to carbapenems has led to the search for new treatment options. The aim of this study is to determine the antibiotic resistance rates of carbapenem resistant *A.baumannii* isolates identified in various samples in our hospital.

In this study, antibiotic resistance rates of 237 carbapenem resistant *A.baumannii* isolates identified from samples sent from various clinics to Gaziosmanpaşa University Medical Faculty Research and Practice Hospital Microbiology Laboratory between January 2016 and July 2017 were examined retrospectively.

VITEK 2 (bioMérieux, France) instrument was used to identify the isolates. Antibiotic susceptibility was determined by the Clinical and Laboratory Standards Institute and the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

It is known that 133 (56.1%) of the patients are male, 104 (43.9 %) are female and age average of them is 66.1. It was determined that 99 (41.8 %) of the isolates were defined as respiratory tract, 84 (35.4 %) blood, 33 (13.9 %) wound, 16 (6.7 %) urine, and five (2.1 %) other samples. The most effective antibiotics against isolates were tigecycline with a resistance rate of 0.4% and colistin with a resistance rate of 23.9%. There was no difference in antibiotic resistance between *A.baumannii* isolates isolated from intensive care units and services.

In recent years, the development of international strategies has been on the rise to prevent the spread of carbapenem resistant *A.baumannii* isolates. For this purpose, World Health Organization emphasized that surveillance studies should be done in hospitals and other health institutions. Our high resistance rates show the dimensions of the danger and give an idea of the picture we may encounter in the future. This study showed that colistin and tigecycline could be alternatives in the treatment of carbapenem resistant *A.baumannii* infections in our hospital.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, antibiotic resistance, carbapenem, colistin, tigecyclin

İletişim adresi: Umur Safiye Şay Coşkun. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TOKAT
GSM: (0505) 541 08 56

e-posta: umut.saycoskun@gop.edu.tr

Alındığı tarih: 06.04.2018, Yayına kabul tarihi: 19.07.2018

*International Euroasian Conference on Biological and Chemical Sciences Kongresi'nde sunulmuştur. SB-7 (26-27 Nisan, Ankara)

GİRİŞ

Son on yılda, çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* izolatlarının ortaya çıkışı, antimikrobiyal ajanların yaygın bir şekilde kullanılmasının bir sonucu olarak görülmektedir⁽⁷⁾. *A.baumannii* aminoglikozitler, florokinolonlar ve geniş spektrumlu β -laktamlar da dahil olmak üzere hemen hemen tüm antibiyotiklere karşı giderek daha fazla direnç kazanmaktadır⁽¹⁸⁾. Karbapenemler, özellikle kritik hastalara ve/veya antimikrobiyotiklere dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için klinisyenler tarafından "son" antibiyotik olarak kabul edilen, geniş spektrumlu β -laktam antibiyotiklerdir⁽²²⁾. Günümüzde *A.baumannii* izolatlarında karbapenem direnci de daha sık gözlenmektedir ve ortaya çıkan antimikrobiyal direnç tablosu tüm dünya için tehdit oluşturmaktadır⁽²⁵⁾. Çoklu ilaç dirençli *A.baumannii* izolatlarının neden olduğu salgınlar dünyadaki birçok merkezden bildirilmektedir^(19,31).

Son dönemlerde karbapeneme dirençli *A.baumannii* izolatlarının yaygınlaşması ve salgınların önlenmesi için uluslararası stratejilerin geliştirilmesi gündeme gelmiştir⁽²³⁾. Dünya Sağlık Örgütü bakteri direncinin yayılmasını yavaşlatmak ve azaltmak için bir dizi tavsiyede bulunmuş ve antibiyotiklere karşı direncin toplumdaki ve sağlık kuruluşlarındaki sürveyansının yapılması gerektiğini vurgulamıştır⁽⁴⁾.

Bu çalışmanın amacı hastanemizde çeşitli örneklerden üreyen karbapenem dirençli *A.baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma öncesi Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (06.02.2018 tarih ve 83116987-078 sayılı karar).

Bu çalışmada Ocak 2016 ve Temmuz 2017 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli servislerden ve yoğun bakım ünitelerinden gönderilen örneklerden tanımlanan 249 *A.baumannii* izolatından karbapenem dirençli olan 237 izolatın antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmiştir. Kanlı ve Eosin Methylene Blue besiyerlerine ekilen örneklerden izole edilen bakterilerden laktozu fermente etmeyen ve oksidaz testi negatif olan koloniler VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) cihazı ile tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları Nisan 2017'ye kadar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)⁽⁶⁾ sonrasında European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)⁽²⁹⁾ önerileri doğrultusunda belirlenmiştir. Tigesiklin için CLSI ve EUCAST tarafından onaylanmış minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) sınır değeri olmadığından, Food and Drug Administration (FDA) önerilerinde *Enterobacteriaceae* için verilen MİK sınır değeri ($\leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$, duyarlı) dikkate alınmıştır^(30,33). Aynı hastanın farklı kültürlerinden üreyen izolatlar çalışma dışı bırakılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları CLSI standartlarına göre değerlendirilmiş olan örneklerde orta duyarlı izolatlar dirençli kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz SPSS 16,0 programı ile Independent Samples T test kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Örneklerin kliniklere göre dağılımı incelendiğinde 204'ünün (% 86) yoğun bakım ünitesi, 13'ünün (% 5.5) dahili birimler, 20'sinin (% 8.4) ise cerrahi birimlere ait servislerden gönderildiği tespit edilmiştir. Örneklerin gönderildikleri kliniklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. İzolatların 99'u (% 41.8) solunum yolu, 84'ü (% 35.4) kan, 33'ü (% 13.9) yara, 16'sı (% 6.7) idrar, dördü (% 1.7) beyin omurilik sıvısı ve biri (% 0.4) steril vücut sıvısı örneklerinden tanımlanmıştır. İzolatların tanımlandığı örneğe göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. İzolatların sadece birinde (% 0.4) kolistine karşı direnç saptanmıştır. Tüm antibiyotiklere karşı direnç durumu Tablo 3'te gösterilmiştir. Yoğun bakımdan ve servislerden izole edilen *A.baumannii* izolatları arasında antibiyotik direnci açısından fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

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

Yoğun bakım ünitesi	204	(86)
Cerrahi servisler	20	(8.4)
Dahili servisler	13	(5.5)

Tablo 2. *A.baumannii* izolatlarının tanımlandığı örneğe göre dağılımı [n (%)].

Solunum yolu	99	(41.8)
Kan	84	(35.4)
Yara	33	(13.9)
İdrar	16	(6.7)
Beyin omurilik sıvısı	4	(1.7)
Steril vücut sıvısı	1	(0.4)

Tablo 3. *A.baumannii* izolatlarında çeşitli antibiyotiklere direnç.

Antibiyotik	Direnç (%)	Dirençli izolat sayısı / Çalışılan izolat sayısı
Gentamisin	77.2	183/237
Amikasin	70.9	168/237
Tobramisin	52.5	96/183
Aztreonam	100	150/150
Sefepim	100	192/192
Seftazidim	95	198/198
Siprofloksasin	99.6	235/236
Levofloksasin	100	184/184
Kolistin	0.4	1/236
Tigesiklin	23.9	55/230
İmipenem	100	237/237
Meropenem	100	237/237
Piperasilin-tazobaktam	100	199/199
Tetrasiklin	98	147/150
Trimetoprim-sülfametoksazol	84	199/237

TARTIŞMA

Son dönemlere kadar karbapenemler çoklu ilaç dirençli *A.baumannii* kaynaklı enfeksiyonları tedavi etmek için seçilen ilaçtı. Ancak literatür göz önüne alındığında karbapenemlere karşı dirençli izolatların da tüm dünyada çok yaygın olduğu görülmektedir⁽²⁴⁾. Bu durum yeni tedavi seçenekleri arayışını gündeme getirmektedir.

A.baumannii izolatlarının antibiyotik direnç durumunun değerlendirildiği çalışmalarda izolatların Ankara'da % 77.8'inin⁽²⁷⁾, Samsun'da % 21.9'unun⁽⁹⁾, Konya'da % 81.4'ünün⁽¹⁶⁾ yoğun bakım ünitesinde yatan hasta örneklerinden tanımlandığı görülmektedir. Bu çalışmada da örneklerin % 86'sının yoğun bakım ünitesinde yatan hasta örneklerinden tanımlanmıştır. İmmün sistemin baskılanması ve yoğun bakımda uzun süre yatma *A.baumannii* enfeksiyonu için risk oluşturmaktadır⁽²⁰⁾.

Ülkemizde 2016-2017'de yapılmış olan çalışmalarda, bu çalışmada da olduğu gibi izolatların en sık solunum yolu örneklerinden tanımlandığı görülmektedir^(9,12,16,27). Bu çalışmada izolatların % 41.8'i solunum yolu, % 35.4'ü kan örneklerinden üretilmiştir. Dünyada yoğun bakım ünitelerinde pnömoni etkeni olarak tanımlanmış enfeksiyon etkenlerinden Romanya'da % 48.9, Slovakya'da % 28.9, Litvanya'da % 26.7, İtalya'da % 16.5, Macaristan'da % 16.1'inin *A.baumannii* olduğu bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Yüksek oranlarda görülen solunum yolu enfeksiyonları mekanik ventilasyon ve invazif girişimler esnasında gelişen kolonizasyonu işaret etmektedir. Enfeksiyonun bir adım öncesi olan kolonizasyonun önlenmesi için gerekli tedbirler hususunda dikkatli davranılması gerekmektedir.

Çoklu ilaç dirençli izolatların tedavisinde kullanılan karbapenemlere karşı gelişen direnç korkutucu boyutlardadır. Şafak ve ark.⁽²⁶⁾ *A.baumannii* enfeksiyonlarını altı yıllık süre boyunca değerlendirdikleri çalışmada, karbapenem direncinin giderek arttığını tespit etmişlerdir. Altı yıllık değerlendirme yapılan bir başka çalışmada Eroğlu ve ark.⁽⁹⁾ imipeneme karşı direncin % 27.2'den % 77.2'ye, meropeneme karşı direncin % 4.5'ten % 77'ye yükseldiğini bildirmişlerdir. Ülkemizde 2017-2013 yıllarında yapılan çalışmalarda *A.baumannii* izolatlarında imipenem ve meropeneme karşı direnç oranları % 78.6-100 arasında saptanmıştır^(5,12,9,11). The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2015 yılı verilerine göre karbapeneme direnç oranları Yunanistan'da % 93.5, Hırvatistan'da % 89, Romanya % 81.5, İtalya'da % 78.3, Bulgaristan % 73.8 olarak rapor edilmiştir. Karbapenemlere

karşı direnç oranları ülkemizde olduğu gibi coğrafi olarak yakın lokalizasyonda bulunduğumuz ülkelerde de yüksek tespit edilmiştir. Ancak direnç oranları Almanya'da % 6.6, Norveç'de % 9.4, İrlanda'da % 6, Fransa'da % 5.6 İsveç'de % 2.9 olarak görülmüştür⁽¹¹⁾. Ülkemizde akılcı antibiyotik kullanımı politikalarının henüz yeterince etkin bir şekilde uygulanmaması karbapenem direnç oranlarının yüksek olmasına sebebiyet verebilir.

Türkiye'deki çalışmalarda karbapenemlere tamamen dirençli *A.baumannii* izolatlarında aminoglikozidlere karşı direnç oranlarını Gür Vural ve ark.⁽¹²⁾ gentamisine ve amikasine % 62, Özbey ve ark.⁽²¹⁾ gentamisine % 98.5, amikasine % 92.5, tobramisine % 3.1, Telli ve ark.⁽²⁸⁾ amikasine % 86 tespit etmişlerdir. Avrupa'da aminoglikozid direnci Yunanistan'da % 83.7, İtalya'da % 74.7, Bulgaristan'da % 74.1 Romanya'da % 80.9 bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Bu çalışmada gentamisine karşı % 77.2, amikasine % 70.9, tobramisine % 52.5 direnç görülmüştür. Türkiye ve Avrupa'da aminoglikozidlere karşı direncin yüksek oranlarda bulunması tedavi seçeneği olarak aminoglikozidlere daha temkinli yaklaşma gereğini doğurmaktadır.

Levofloksasine karşı direnç oranlarını 2016'da yaptıkları çalışmalarda Gür Vural ve ark.'nın⁽¹²⁾ % 90, Özbey ve ark.⁽²¹⁾ ise % 98.5 saptamışlardır. Siprofloksasine karşı direnç oranı ise % 95-100^(12,21,28) arasında tespit edilmiştir. Avrupa'dan bildirilen direnç oranları da ülkemizdeki verilere benzer şekilde yüksektir. Florokinolonlara karşı Yunanistan'da % 94.6, Litvanya % 93.2, Hırvatistan'da % 92.3, Polonya % 88.1, İtalya % 81.6, Bulgaristan % 78.6 oranında direnç rapor edilmiştir⁽¹¹⁾. Bu çalışmada siprofloksasine karşı % 99.6,

levofloksasine % 100 oranında tespit edilen direnç oranları literatür ile uyumlu görülmektedir.

Beta laktam grubu ve beta-laktamaz inhibitörü eklenmiş olan antibiyotiklere karşı direnç oranları seftazidim, sefepim ve piperasilin-tazobaktam için % 99.5-100 saptanmıştır^(12,21,28). Bu çalışmada da seftazidime karşı % 95, sefepime % 100, piperasilin-tazobaktama % 100 direnç tespit edilmiştir. Direnç oranlarımızın çok yüksek olması izolatlarımızın tamamının karbapenemlere dirençli olmasından kaynaklanabilir.

Aminoglikozid, florokinolon ve beta-laktam grubu antibiyotiklerde olduğu gibi tetrasiklin ve trimetoprim-sülfametoksazole karşı direnç oranlarının yüksek olduğu görülmektedir. Tetrasikline ve trimetoprim-sülfametoksazole karşı direnç oranlarını sırasıyla Özbey ve ark.⁽²¹⁾ % 98.5 ve % 98.5 Gür Vural ve ark.⁽¹²⁾ % 72 ve % 73 olarak bildirmişlerdir. Şafak ve ark.⁽²⁶⁾ ise çoğunluğunu karbapenem dirençli izolatların dahil edildiği çalışmada trimetoprim-sülfametoksazol direncini % 88.3 olarak tespit etmiş ve yıllar içerisinde duyarlılığın hep düşük seviyede kaldığını belirtmiştir⁽²⁶⁾. Bu çalışmada ise direnç oranları trimetoprim-sülfametoksazol için % 84, tetrasiklin için % 98 olup, özellikle tetrasikline karşı direnç oranlarının daha da yüksek olduğu görülmektedir.

Karbapenem dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kolistin dışında tedavi seçeneği olarak görülen tigesikline karşı direnç oranı Telli ve ark.⁽²⁸⁾ % 21 saptamıştır. Beriş ve ark.'nın⁽³⁾ 2011-2012 yıllarında, meropeneme % 78.6, imipeneme % 87.5 direnç saptanan izolatların dahil edildiği çok merkezli çalışmasında tigesikli-

ne direnci % 2.7 olarak tespit etmiştir. Ancak 2017'de Şahin ve ark.⁽²⁷⁾ ise karbapenem direncinin % 99 olduğu *A.baumannii* izolatlarında tigesikline % 5'inin dirençli, % 27'sinin orta duyarlı olduğunu saptamıştır. Bu çalışmada ise tigesikline karşı % 23.9 oranında direnç tespit edilmiş olup direnç oranımız tamamı karbapenem dirençli izolatları araştırmış olan Telli ve ark.'nın⁽²⁸⁾ çalışması ile uyumlu görülmüştür.

Aslında 1950'lerde rağbet görüp, nefrotoksisite ve nörotoksisite nedeniyle kullanımından uzaklaşılacak kolistine karşı direnç ilk defa 1999 yılında tespit edilmiştir⁽¹³⁾. Özellikle karbapenem dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımı ile kolistin tekrar gündeme gelmiştir. The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2016 yılında kolistin direncini % 4 olarak bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Ülkemizde tüm izolatların kolistine karşı duyarlı bildirildiği çalışmaların^(12,28) yanı sıra, Özbey ve ark.⁽²¹⁾ % 3.1 oranında direnç tespit etmişlerdir. Bu çalışmada da kolistine karşı direnç 236 izolatın sadece birinde (% 0.4) tespit edilmiş olup diğer çalışmalara benzer olduğu görülmektedir. Ülkemizde içerisinde karbapeneme duyarlı *A.baumannii* izolatlarının dahil edildiği çalışmalarda olduğu gibi tamamı karbapeneme dirençli izolatların dahil edildiği çalışmalarda da *A.baumannii* izolatlarının kolistin ve tigesiklin dışındaki antibiyotiklere karşı direnç oranları yüksek görülmektedir^(1,3,5,8,16,17,21,32). Bu çalışmada yoğun bakım ve servislerden tanımlanan izolatların antibiyotiklere direnç oranları arasında fark olmayışı izolatların genel olarak antibiyotiklere direnç oranlarının yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda karbape-

Tablo 4. Ülkemizde yapılan çalışmalarda *A.baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç oranları (%).

	Kalem 2017 ⁽¹⁶⁾	Çelik 2017 ⁽⁸⁾	Telli 2017 ⁽²⁸⁾	Alada 2017 ⁽¹⁾	Gür Vural 2016 ⁽¹²⁾	Özbey 2016 ⁽²¹⁾	Cesur 2016 ⁽⁵⁾	Beriş 2016 ⁽⁶⁾	Şahin 2016 ⁽²⁷⁾	Şafak 2016 ⁽²⁶⁾	Keskin 2014 ⁽¹⁷⁾	Yolbaş 2013 ⁽³²⁾
Gentamisin	64	74.4	86	85	62	98.5	-	59.5	56	69	82.5	94
Amikasin	38.9	74.4	-	75	62	92.3	82	71.1	59	63	65	76
Tobramisin		-	-	-	-	1.5	90	22.9	-	-	-	-
Aztreonam		100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	96
Sefepim	93.1	97.9	100	-	100	100	97	97.8	96	-	89.5	95
Seftazidim	90.5	97.9	95	95	100	100		89.4	97	94.3	94.5	95
Siprofloksasin	94.5	97.4	-	-	99	100	100	82.9	99	93.4	97	93
Levofloksasin	94.2	96.1	0	-	90	98.5	-	81.1	85	-	95.5	87
Kolistin	0	1.46	21	-	0	3.1	0	0.6	0	3.5	6	6
Tigesiklin	-	100	100	-	-	-	6	2.7	5	6.1	-	-
İmipenem	89.5	96.7	100	95	100	100	94	87.5	99	84	91.5	87
Meropenem	89.5	98.6	100	-	100	100	90	78.6	99	86.9	92	87
Piperasilin-tazobaktam	94.5	98.1	-	75	99	100	92	48.6	100	92.6	96	92
Tetrasiklin	-	-	-	-	72	98.5	-	66.3	80	-	80.5	84
Trimetoprim-sülfametoksazol	-	66.5		87.5	73	98.5	-	77.5	71	88.3	67.5	82

nem ve diğer antibiyotiklere karşı direnç oranları Tablo 4’de gösterilmiştir.

Ayrıca kolistine karşı duyarlılık tespiti için hem EUCAST⁽²⁹⁾ hem de CLSI 2017⁽⁶⁾ standartlarında sıvı mikrodilüsyon testi yapılması gerektiği bildirilmiştir (CLSI EUCAST). Ancak direnç tespit edilen tek izolatta, direnç otomatize sistem ve gradiyent test ile tespit edilmiş olup mikrodilüsyon testi ile doğrulanamamıştır. Bu durum çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, karbapenem dirençli *A.baumannii* enfeksiyonları özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar için önemli bir tehdittir. Antibiyotik direncinin giderek artıyor olması karbapenem dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde klinisyenleri oldukça zorlamaktadır. Bu çalışma ışığında kolistin ve tigesiklin karbapenem dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde hastanemizde de seçenek olarak görülmektedir. İzolatlarımızın çoğunun yoğun bakım ünitelerinden tanımlanması hastane salgını ihtimalini düşündürdüğünden hastanemizde yoğun

bakım ünitelerinde enfeksiyon bulaşının önlenmesi için gerekli tedbirlerin alınması konusunda daha dikkatli davranılması gerektiği kanaati oluşmuştur.

KAYNAKLAR

1. Alada MD, Altoparlak Ü, Coşkun MV. Çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının *Acinetobacter* suşları üzerine in vitro etkinliğinin araştırılması. ANKEM Derg. 2017;31(1):23-31.
2. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features, Clin. Microbiol Rev. 1996;9(2):148-65.
3. Beriş FŞ, Budak EE, Gülek D, et al. Investigation of the frequency and distribution of beta-lactamase genes in the clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* collected from different regions of Turkey: a multicenter study. Mikrobiyol Bul. 2016;50(4):511-21.
<https://doi.org/10.5578/mb.29176>
4. Center for Disease Control and Prevention (CDC), Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013
5. Cesur S, Irmak H, Yalçın AN ve ark. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli kültür örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, Ortadoğu Tıp

- Derg. 2017;9(2):51-5.
6. CLSI. Clinical and Laboratory Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentyfifth Informational Supplement. Document M100-S23. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013. 2. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1, (2013).
 7. Coelho J, Woodford N, Turton J, Livermore DM. Multiresistant acinetobacter in the UK: how big a threat? J Hosp Infect. 2004;58(3):167-9. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2003.12.019>
 8. Çelik N, Çelik O, Aslan H, Savaş G, Yılmaz Sİ. Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tespit edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik direnç oranları. Sakarya Tıp Derg 2017;7(4):229-34.
 9. Eroğlu G, Ünal N, Karadağ A, Yılmaz H, Acuner İÇ, Günaydın M. Çeşitli klinik örneklerden 2006-2011 yılları arasında izole edilen *Acinetobacter* türleri ve antibiyotik duyarlılıkları. Turk Hij Den Biyol Derg. 2016;73(1):25-32. DOI ID: 10.5505/TurkHijyen.2016.68915
 10. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-acquired-intensive-care-units-annual>
 11. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. Stockholm: ECDC; 2016.
 12. Gür Vural D, Durupınar B. Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* klinik izolatlarında sınıf D beta laktamaz varlığının araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2016;46(4):181-7.
 13. Henry R, Vithanage N, Harrison P et al. Colistin-resistant, lipopolysaccharide-deficient *Acinetobacter baumannii* responds to lipopolysaccharide loss through increased expression of genes involved in the synthesis and transport of lipoproteins, phospholipids, and poly- β -1,6-N-acetylglucosamine. Antimicrob Agents Chemother 2012;56(1):59-69. <https://doi.org/10.1128/AAC.05191-11>
 14. Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, et al. Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. Chest. 1999;115:1378-82. <https://doi.org/10.1378/chest.115.5.1378>
 15. Joyce M, Woods CW. Antibacterial susceptibility testing in the clinical laboratory. Infect Dis Clin. North Am. 2004;18(3):401-34. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2004.04.001>
 16. Kalem F, Ertuğrul Ö, Türk Dağı H. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci. Abant Med J. 2017;6(1):20-5. <https://doi.org/10.5505/abantmedj.2017.75437>
 17. Keskin H, Tekeli A, Dolapçı İ, Öcal D. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında beta-laktamaz kaynaklı direncin moleküler karakterizasyonu. Mikrobiyol Bul. 2014;48(3):365-76. <https://doi.org/10.5578/mb.7796>
 18. Lyytikäinen O, Koljalg S, Harma M, Vuopio-Varkila J. Outbreak caused by two multi-resistant *Acinetobacter baumannii* clones in a burns unit: emergence of resistance to imipenem. J Hosp Infect. 1995;31(1):41-54. [https://doi.org/10.1016/0195-6701\(95\)90082-9](https://doi.org/10.1016/0195-6701(95)90082-9)
 19. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. Clin Infect Dis. 2000;31(1):101-6. <https://doi.org/10.1086/313902>
 20. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. Clin Infect Dis. 2008;46(8):1254-63. <https://doi.org/10.1086/529198>
 21. Özbey N, Tatman-Otkun M. Molecular typing and investigation of carbapenemases in carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. Turk Hij Den Biyol Derg. 2016;73(4):345-54. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2016.91489>
 22. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and futur. Antimicrob Agents Chemother 2011;55(11):4943-6060. <https://doi.org/10.1128/AAC.00296-11>
 23. Peleg Y, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008;21(3):538-82. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-07>
 24. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. Clin Microbiol Infect. 2006;12(9):826-36. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x>
 25. Richet HM, Mohammed J, McDonald LC, Jarvis W. Building communication networks: international network for the study and prevention of emer-

- ging antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(2);319-22.
<https://doi.org/10.3201/eid0702.010235>
26. Şafak B, Kılınç O, Tuñ N. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranlarının incelenmesi (2010-2016), *FLORA* 2016;21(2):77-81.
27. Şahin H, Önde U, Adilođlu AK ve ark. Ankara'daki çeşitli hastanelerden elde edilen *Acinetobacter baumannii* izolatları arasındaki klonal ilişkinin gösterilmesi ve antibiyotik dirençlerinin belirlenmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2016;73(3):199-210.
<https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2016.22043>
28. Telli M, Eyigör M, Korkmazgil B, Aydın N, Atalay MA. *Acinetobacter* spp. klinik izolatlarında karbapenem direncinin moleküler epidemiyolojisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2017;47(4)190-6.
29. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1, 2013. <http://www.eucast.org> (Erişim Tarihi: Mart 2017)
30. Tygacil Package Insert (2014), Wyeth Pharmaceuticals, Philadelphia, PA; 2014. Available at: www.tygacil.com. Accessed July, 2014.
31. Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(4):284-95.
<https://doi.org/10.1086/502205>
32. Yolbaş İ, Tekin R, Güneş A, et al. Antibiotic susceptibility of *Acinetobacter baumannii* strains in a university hospital. *J Clin Exp Invest.* 2013;4(3):318-21.
<https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2013.03.0292>
33. Zarkotou O, Pournaras S, Altouvas G, et al. Comparative evaluation of tigecycline susceptibility testing methods for Expanded-Spectrum cephalosporin- and carbapenem-resistant gram-negative pathogens. *J Clin Microbiol.* 2012;50(11):3747-50.
<https://doi.org/10.1128/JCM.02037-12>