

Yoğun Bakım Hastaları Alt Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen *Acinetobacter Baumannii* ve *Pseudomonas Aeruginosa* Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Profilinin ve Risk Faktörlerinin İncelenmesi

Evaluation of Antimicrobial Resistance Profile and Risk Factors of *Acinetobacter Baumannii* and *Pseudomonas Aeruginosa* Strains Isolated at Intensive Care Patients

Gülfem Ece¹, Cem Ece², Deniz Aslan³

Öz

Amaç: Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) gerek yatan hasta grubunun özellikleri gerekse uygulanan tedavi ve invaziv işlemler nedeniyle hastane enfeksiyonlarının en sık görüldüğü birimlerdir. YBÜ'leri özellikle özellikle nozokomiyal pnömonin en sık görüldüğü yerler arasındadır. YBÜ'de gelişen alt solunum yolu enfeksiyonlarında sıklıkla; *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* cinsi bakteriler etken olarak izole edilir. Çalışmamızda yoğun bakım kliniğinde yatan hastaların alt solunum yolu örneklerinde üreyen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* üreme oranı, antimikrobiyal direnç profilinin incelenmesi ve prognoza etki eden faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif yaptığımız çalışmamıza üçüncü basamak yoğun bakım biriminde yatan 505 hasta ve bu hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilmiş toplam 2740 nonfermantatif Gram negatif bakteri izolatu alındı. İzolatların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları EUCAST standartlarına göre Phoenix 100 (BD, USA) ile çalışıldı. Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 20.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değişkenler ortalama±standart sapma ve Medyan (Maksimum-Minimum) yüzde ve frekans değerleri kullanıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Toplam 2740 trakeal aspirat örneğinin 560'ında *P.aeruginosa* ve 694'ünde *A.baumannii* izole edildi. *P.aeruginosa* izolatlarında en yüksek direnç oranı amikasin ve gentamisine iken, *A.baumannii* suşlarında siprofloksasin ve karbapenem grubu antibiyotiklere saptandı. *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türleri arasında entübasyon, yatış süreleri ve prognoz olarak istatistiksel anlamlı farklılık saptandı.

Sonuç: Yoğun bakım ünitelerinde alt solunum yolu enfeksiyonları ve antimikrobiyal direnç önemlidir. Demografik veriler, hastaların alta yatan bozuklukları ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı antibiyotik direncine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle antimikrobiyal direnç profilinin bilinmesi, hızlı ve ampirik tedaviye başlamada önemlidir.

Anahtar Kelimeler: *P. aeruginosa*; *A.baumannii*; yoğun bakım; alt solunum yolu enfeksiyonu

ABSTRACT

Aim: Intensive care units (ICUs) are the most common units where hospital infections take place mostly due to both the characteristics of the patients, the administered treatment, and invasive procedures. ICU's are one of the most common departments of the hospital where pneumonia takes place. In lower respiratory tract infections often; *Pseudomonas* and *Acinetobacter* bacteria are isolated as pathogens. In our study, it was aimed to investigate the *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* rate, antimicrobial resistance profile, and the factors affecting prognosis in the lower respiratory tract samples of patients hospitalized in the intensive care unit.

Materials and Methods: In our retrospective study, 505 patients in the tertiary intensive care unit and a total of 2740 non-fermentative gram negative bacterial strains isolated from the lower respiratory tract samples of these patients were included. Identification and antibiotic susceptibilities of isolates were studied with Phoenix TM 100 (BD, USA) according to EUCAST standards. Demographic, clinical and laboratory data of the patients were obtained from the hospital automation system. SPSS 20.0 statistics package program was used to evaluate the data. Variables were used as mean ± standard deviation and Median (Maximum-Minimum) percentage and frequency values. p < 0.05 was considered significant.

Results: 560 *P.aeruginosa* and 694 *A.baumannii* were isolated out of 2740 tracheal aspirate samples. The most resistant antibiotics were amikacin and gentamicin for *P.aeruginosa* strains and on the other hand ciprofloxacin and carbapenem group antibiotics were the most resistant ones for *A. Baumannii* strains. There was a statistically significant difference in intubation, length of stay and prognosis between *Acinetobacter* and *Pseudomonas* groups.

Conclusion: One of the most important issues are the lower tract infections and antimicrobial resistance in ICUs. The demographic data, underlying disorders of the patients and extended spectrum antibiotic use have contributed to antibiotic resistance and because of this the estimation of the antimicrobial profile is essential in cases when there is no time to wait for the antisusceptibility results and immediately begin empirical treatment.

Keywords: *P. aeruginosa*; *A.baumannii*; intensive care unit; lower respiratory tract infection

¹İzmir University of Economics
Medicalpark İzmir Hospital,
Department of Medical
Microbiology, İzmir, Turkey
e-posta:
gulfemece.dr@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4869-8199

²İzmir Tinaztepe University,
Tinaztepe Galen Hospital,
Department of Anesthesiology
and Reanimation, İzmir, Turkey
e-posta:
cemece.dr@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5786-0525

³Tinaztepe Galen Hospital,
Department of Anesthesiology
and Reanimation, İzmir, Turkey
e-posta:
zeynepduruaslan@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3746-918X

Atf için: Gülfem ECE, Yoğun
Bakım Hastaları Alt Solunum
Yolu Örneklerinden İzole Edilen
Acinetobacter Baumannii Ve
Pseudomonas Aeruginosa
Suşlarının Antimikrobiyal
Direnç Profilinin ve Risk
Faktörlerinin İncelenmesi,
Balıkesir Medical Journal,
2020;4(3):46-54

Başvuru Tarihi: 15.11.2020
Kabul Tarihi: 23.11.2020
Yayınlanma Tarihi: 28.11.2020

Sorumlu Yazar:
Gülfem ECE,
İzmir University of Economics
Medicalpark İzmir Hospital,
Department of Medical
Microbiology, İzmir, Turkey
e-posta:
gulfemece.dr@gmail.com

GİRİŞ

Ortalama yaşam süresinde uzama, yoğun bakım yatak sayısındaki artış, kanser ve transplant cerrahisindeki gelişmeler gibi nedenler yoğun bakımda tedavi gören hasta sayısının artmasına sebep olmuştur. Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) gerek yatan hasta grubunun özellikleri gerekse uygulanan tedavi ve invaziv işlemler nedeniyle hastane enfeksiyonlarının en sık görüldüğü birimlerdir. Hastanede yatan hastaların %5-10'u yoğun bakım ünitelerinde tedavi görmesine rağmen, hastane enfeksiyonlarının %25'i bu ünitelerde görülmektedir (1).

YBÜ'leri özellikle nazokomiyal pnömonin en sık görüldüğü yerler arasındadır. Yapılan çalışmalar nazokomiyal pnömoninin %70'ini ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) olduğunu göstermektedir (2). Geniş spektrumlu antibiyotiklerin ampirik tedavide yaygın kullanımı, dirençli mikroorganizmaların yoğun bakım ünitelerinde baskın hale gelmesine sebep olur. YBÜ'de gelişen alt solunum yolu enfeksiyonlarında sıklıkla; *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* cinsi bakteriler etken olarak izole edilir (3).

Retrospektif yapılan çalışmada yoğun bakım kliniğinde yatan hastaların alt solunum yolu örneklerinde üreyen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* üreme oranı, antimikrobial direnç profilinin incelenmesi ve prognoza etki eden faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda, 30 Mayıs 2012 - 30 Temmuz 2015 tarihleri arası Medicalpark İzmir Hastanesi üçüncü basamak yoğun bakım biriminde yatan 505 hasta ve bu hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilmiş toplam 2740 nonfermantatif gram negatif bakteri izolatu alındı. Aynı hastadan aynı etken ve aynı antibiyotik duyarlılık paterni gösteren tekrarlayan izolatlar çalışmaya dahil edilmedi.

Alt solunum yolu örnekleri orotrakeal entübe ya da trakeostomili hastaların tüpünden steril sonda ile aspirasyonla alındı.

İzolatların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları EUCAST standartlarına göre Phoenix TM 100 (BD, USA) ile çalışıldı. Kalite kontrol suşu olarak *P. aeruginosa* ATCC 27853 ve *E. coli* ATCC 25922 kullanıldı.

Retrospektif yaptığımız çalışmada hastaların yaş ve cinsiyetleri, invazif girişim uygulanması (santral venöz kateter, trakeostomi, mekanik ventilatör, diyaliz, kan transfüzyonu), hastanede ve mekanik ventilatörde kalış süresi, antimikrobiyallere maruz kalma, travma, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalıklar, böbrek ve karaciğer yetmezliği, diyabet, operasyon, yanık, kanser gibi altta yatan hastalıkları belirlenerek, risk faktörleri kaydedildi. Hastalara ait demografik klinik ve laboratuvar verileri hastalara ait dosya ve hastane Elektronik Bilgi Sistemlerinden alındı.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statisticsfor Windows, Version 20.0Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanıldı. Değişkenler ortalama±standart sapma ve Medyan (Maksimum-Minimum) yüzde ve frekans değerleri kullanıldı. Ayrıca parametrik testlerin ön şartlarından varyansların homojenliği "Levene's" testi ile kontrol edildi. Normallik varsayımına ise "Shapiro-Wilk" testi ile bakıldı. İki grup arasındaki farklılıklar değerlendirilmek istendiğinde parametrik test ön şartlarını sağladığı durumda "Student's t Test"; sağlamadığında ise "Mann Whitney-U testi" kullanıldı. Kategorik

değişkenler arasındaki ilişkiler Fisher's Exact Test ve Ki Kare testi ile analiz edildi. Beklenen frekansların %20'den küçük olduğu durumlarda bu frekansların analize dahil edilmesi için "Monte Carlo Simulasyon Yöntemi" ile değerlendirme yapıldı. $p < 0.05$ düzeyi istatistik olarak anlamlı kabul edildi. Bu çalışma, Helsinki protokolü komitesinin gereklerine uygun olarak yapıldı ve T.C. İzmir Üniversitesi kurumsal Etik Komitesi tarafından onaylandı (Karar no: 19/09/2013 tarih ve 66499490-26 sayı).

BULGULAR

Çalışmaya 483'ü erkek (%95,6), 22'si kadın (%4,4) toplam 505 hastadan alınmış toplam 2740 non fermentatif Gram negatif bakteri izolatu alındı.

Hastaların 494'ünün (%97,8) yoğun bakım takipleri süresince bir ya da birkaç kez entübe olduğu görüldü.

460 hasta (%91,1) enteral beslenme, 465 hasta ise parenteral beslenme alıyordu.

Hastaların 99'u (%19,6) haliyle taburcu ,53'ü (%10,5) başka kliniğe nakil olurken 353'ünün (%69,9) exitus olduğu görüldü. Hastalara ait demografik veriler Tablo-1'de gösterilmiştir.

| | | n | % |
|-------------------|---------------|-----|------|
| Grup | A. Baumannii | 408 | 80,8 |
| | P. Aeruginosa | 97 | 19,2 |
| Cinsiyet | Erkek | 483 | 95,6 |
| | Kadın | 22 | 4,4 |
| Entübasyon | Hayır | 11 | 2,2 |
| | Evet | 494 | 97,8 |
| Prognoz | Şifa | 99 | 19,6 |
| | Nakil | 53 | 10,5 |
| | Ex | 353 | 69,9 |
| Beslenme | Enteral | 460 | 91,1 |
| | Parantral | 45 | 8,9 |

Tablo 1. Hastalara ait Demografik Veriler

Acinetobacter ve Pseudomonas grupları arasında prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,01$).

Acinetobacter ve Pseudomonas grupları arasında entübasyon ve yatış süreleri bakımından istatistik olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,01$).

Toplam 2740 trakeal aspirat örneğinin 560'ında *P.aeruginosa* ve 694'ünde *A.baumannii* izole edildi. *P.aeruginosa* izolatlarının direnç oranları amikasin %28,9, gentamisin %25, seftazidim %20,7, sefepim %20,5, siprofloksasin %20,1, tazobaktam/piperasilin %14,8, imipenem %13,4, meropenem %13,4, sülbaktam/sefoperazon %13,2 ve kolistin %2,7 olarak saptandı. *A.baumannii* izolatlarının direnç oranları ise amikasin %47,2, gentamisin %57,9, seftazidim %56,1, sefepim %56, siprofloksasin %56,7, sulbaktam/sefoperazon %56,3, tazobaktam/piperasilin %56,4, imipenem %56,7, meropenem %5,4, tigesiklin %30,8 ve kolistin %4,8 oranında saptandı.

| | | | Grup | | Total | P | |
|------------------------------|-----------|---|--------------|---------------|-------|---------|-------|
| | | | A. Baumannii | P. Aeruginosa | | | |
| Cinsiyet | Erkek | n | 408 | 75 | 483 | 0,001** | |
| | | % | 84,5 | 15,5 | 100,0 | | |
| | Kadın | n | 0 | 22 | 22 | | |
| | | % | 0 | 100 | 100,0 | | |
| Total | | n | 408 | 97 | 505 | | |
| | | % | 80,8 | 19,2 | 100,0 | | |
| Mekanik Ventilatöre Bağlanma | Hayır | n | 4 | 1 | 5 | | 0,621 |
| | | % | 1 | 1 | 100,0 | | |
| | Evet | n | 404 | 96 | 500 | | |
| | | % | 99 | 99 | 100,0 | | |
| Total | | n | 408 | 97 | 505 | | |
| | | % | 80 | 20 | 100,0 | | |
| Prognoz | Sifa | n | 64 | 35 | 99 | 0,001** | |
| | | % | 64,6 | 35,4 | 100,0 | | |
| | Naki | n | 47 | 6 | 53 | | |
| | | % | 88,6 | 12,4 | 100,0 | | |
| | Ex | n | 296 | 57 | 353 | | |
| | | % | 83,9 | 16,1 | 100,0 | | |
| Total | | n | 407 | 98 | 497 | | |
| | | % | 80,6 | 19,4 | 100,0 | | |
| Beslenme | Enternal | n | 374 | 86 | 460 | 0,092 | |
| | | % | 81,3 | 18,7 | 100,0 | | |
| | Parantral | n | 31 | 14 | 45 | | |
| | | % | 68,8 | 30,2 | 100,0 | | |
| Total | | n | 405 | 100 | 497 | | |
| | | % | 80,2 | 19,8 | 100,0 | | |

Tablo 2. Gruplar arası değişkenler (**p<0,01)

| Grup | | Yaş(yıl) | Entubasyon Süresi (gün) | Yatış Süresi (gün) |
|---------------|------------|----------|-------------------------|--------------------|
| A. Baumannii | n | 408 | 401 | 400 |
| | Ortalama | 65,60 | 17,29 | 37,78 |
| | Std. Sapma | 19,39 | 16,58 | 37,51 |
| | Minimum | 15,00 | 0,00 | 1,00 |
| | Maksimum | 100,00 | 100,00 | 211,00 |
| P. Aeruginosa | n | 97 | 96 | 96 |
| | Ortalama | 68,00 | 26,07 | 54,24 |
| | Std. Sapma | 16,07 | 16,96 | 46,64 |
| | Minimum | 26,00 | 2,00 | 2,00 |
| | Maksimum | 95,00 | 100,00 | 211,00 |
| Total | n | 505 | 497 | 496 |
| | Ortalama | 66,06 | 18,99 | 40,97 |
| | Std. Sapma | 18,81 | 17,00 | 39,93 |
| | Minimum | 15,00 | 0,00 | 1,00 |
| | Maksimum | 100,00 | 100,00 | 211,00 |
| p | | 0,26 | 0,001** | 0,001** |

Tablo 3. Sürekli değişkenler ile grupların karşılaştırılması (**p<0,01)

TARTIŞMA

Ortalama yaşam süresinde artış, yoğun bakıma ulaşılabilirliğin artması, onkolojik ve transplantasyon cerrahileri ve immunsupresif tedavi yöntemleri gibi nedenler yoğun bakımda yatan hasta sayılarında artışa neden olmuştur. Yapılan çalışmalar yoğun bakım yatış süresi ve invaziv işlem sıklığı ile artan oranda enfeksiyon

geliştiğini göstermektedir. Genel olarak hastanede yatış süresi, altta yatan hastalıklar, invaziv girişimler, kan transfüzyonu, operasyon, yanık ya da travma, antibiyotik kullanımı enfeksiyon gelişimi açısından risk faktörleri olarak kabul edilir (4). Uygun olmayan ampirik antibiyotik kullanımı ve enfeksiyon kontrolü sıklıkla antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalar olmasına yol açar (5, 6).

Alt solunum yolu enfeksiyonları YBÜ'de görülen hastane kaynaklı enfeksiyonlar arasında ilk sıralarda yer alır (7). Hastane enfeksiyonlarında en sık izole edilen bakteriler *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri olarak bildirilmektedir (8-11).

Çalışmamıza alınan hastaların tamamına yakınında invaziv girişim, entübasyon ve mekanik ventilatör uygulaması mevcuttu. *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* üreyen hasta gruplarına bakıldığında iki grup arasında Mekanik ventilatör uygulaması, invaziv girişim ve beslenme durumu (enteral, parenteral) açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

A. baumannii grubunda ortalama entübasyon süresi 17.29 gün olarak saptanırken *P.aeruginosa* grubunda 26.07 gün olarak saptandı. Yatış süresine bakıldığında ise *A. baumannii* grubunda ortalama 37,8 gün saptanırken, *P. eruginosa* grubunda 40,97 gün saptandı. Entübasyon süresi ve ortalama yatış süresi *Pseudomonas* grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu.

Çalışmamızda travma ve cerrahi girişim sonrası postoperatif dönem takip edilen hastalardaki *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* üremesi ve mortalite oranları diğer nedenlerle yatan hastalara göre daha yüksek bulundu.

Yapılan bir çalışmada septik şok ve uygulanan antibiyotikler yanında hasta yaşı da enfeksiyon risk faktörleri arasında belirtilmiştir (12). Çalışmamızda *Acinetobacter* grubundaki hastaların ortalama yaşı 65.6 saptanırken *Pseudomonas* grubunda 68 olarak saptandı. Cinsiyet ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,01$). Erkeklerin %84,5'inde *A. baumanii*, kadınların tamamında *P. aeruginosa* üremesi saptandı. Cinsiyet ile prognoz arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı.

Direnç problemi yoğun bakım birimlerinde giderek artan oranda görülen önemli bir sorundur. Yoğun bakım hastalarında immunsupresyon ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı direnç sorunu artıran başlıca faktörler arasında bildirilmektedir (13).

Karbapenem grubu antibiyotikler bakteriyel dirence karşı geliştirilmiş en geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler olarak bilinmektedir. Ancak son dönemlerde *Acinetobacter* ve *Pseudomonastürleri* gibi Gram negatif nonfermentatif bakterilerde (NFB) karbapenemaz üretimindeki artış, bu antibiyotiklere karşı yüksek direnç gelişmesine neden olmuştur.

Salmanov ve arkadaşlarının yaptıkları bir çok merkezli çalışmada kan dolaşım enfeksiyonu etkeni olan *A.baumanii* izolatlarında karbapenem direnci iki yıllık dönemde %63,2 olarak bildirilmiştir (14).

Hamzeh ve arkadaşlarının İran'da yaptıkları bir çalışmada 2016-2017 yılları arasında *Acinetobacter* izolatlarında imipenem direnci %86,62 iken bu oran meropenem için %99,75'tir (15).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Kurtoğlu ve arkadaşları (16) *A.baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarını incelemişlerdir. Yoğunluğunu (%65) yoğun bakım ünitesindeki hastalardan oluşan 322 izolatın alındığı çalışmada. *A.baumannii* suşlarında antibiyotik direnç oranları; kolistine % 5, tigesikline %16, sefoperazon-sulbaktama %28, amikasin % 52, trimetoprim-sulfametoksazole % 67, karbapenemlere ve tetrasikline % 70-72, diğer antibiyotiklere ise % 82-94 oranında bildirilmiştir.

Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada YBÜ'nden izole edilen 100 *A. baumannii* izolatının antibiyotik direnç oranları incelenmiş *A. baumannii* suşları için direnç oranları, ampicillin/sulbaktama %96, trimetoprim/sulfametoksazole %64, tetrasikline %35, netilmisin %12, amikasin %44, sefepim %94, gentamisine %20, piperasiline %96, seftazidime %96, tigesikline %13, piperasillin/tazobaktam %96, sefaperazon-sulbaktam %66, siprofloksasin %89, levofloksasin %92, imipenem %94, meropenem %94 olarak rapor edilmiştir. *A. baumannii* izolatlarında kolistine direnç saptanmamıştır. İzole edilen izolatların in vitro etkinliği en yüksek antibiyotikler netilmisin ve tigesiklin olduğu bildirilmiştir (17).

Yine ülkemizde yapılan ve üç merkezi kapsayan bir çalışmada *Acinetobacter* izolatlarında kolistin direnci saptanmamış direnç oranları göz önüne alındığında kolistinden sonra en etkili antibiyotikler sırasıyla tigesiklin (direnç oranı %6) ve netilmisin (direnç oranı %79) olarak belirlenmiştir (18).

Çalışmamızda *Acinetobacter* için kolistin direnci %4,8 oranında saptandı. Direnç oranları göz önüne alındığında *Acinetobacter* izolatlarına kolistinden sonra en etkili antibiyotikler tigesiklin (%30,8) amikasin (%47,2), sefepim (%56) ve seftazidim (%56,1) saptandı.

Yoğun bakım ünitelerindeki *Pseudomonas* enfeksiyonları incelendiğinde; Antipsödomonal penisilinler, sefalosporinler, florokinolonlar, aminoglikozidler ve karbapenemler *P. aeruginosa* ile gelişen enfeksiyonların tedavisinde sık kullanılan antimikrobiyal ilaçlardır (19). Piperasillin-tazobaktam Avrupa ve Latin Amerika ülkelerinde ve ülkemizde en etkili antipsödomonal ajan olarak bildirilmektedir. Piperasillin-Tazobaktamın duyarlılık oranı SENTRY antimikrobiyal sürveyans programında %83,6 oranında bulunmuştur. Ülkemizde yapılan HİTİT-2 sürveyans çalışmasında ise direnç oranı %18,1 oranındadır (8,20).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çok merkezli bir çalışmada *P. Aeruginosa* izolatlarının en fazla sırasıyla piperasillin-tazobaktam (%91) ve tobramisine (%88,6) duyarlılık gösterdiğini, *Acinetobacter*spp. suşlarında ise karbapenemler (%85,6) ve tobramisine (%92) ile belirgin duyarlılık seviyelerine ulaşıldığı bildirilmiştir.(21) Bu programın Avrupa'da gerçekleştirdiği araştırmaya göre; non-fermentatif bakterilere karşı en etkili ajanın karbapenemler olduğu ancak çoklu antibiyotik direnci gösteren *Acinetobacter* izolatlarında ve imipenem dirençli *Pseudomonas* izolatlarında artış olduğu bildirilmiştir (22).

Piperasillin tazobaktamın sadece yoğun bakım ünitelerinden izole edilen izolatlarla yapılan çalışmalarda direnç oranı Kanada'da %9,3, ABD'de %9,8, Brezilya'da %30,1, Çin'de %35,9 olarak bildirilmiştir (21,23-25).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *P. Aeruginosa* izolatlarında piperasillin-tazobaktam direnci %16-87,9 arasında değişmektedir (26,27). Çalışmamızda *P. aeruginosa* izolatlarındaki piperasillin-tazobaktam direnci %14,8 oranında bulundu. Bu oran ülkemizde yapılan çalışmalara göre daha düşüktür.

Bu çalışmada yoğun bakım ünitemiz hastalarının alt solunum yolu örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarında karbapenem direnci % 13.4. *Acinetobacter* türleri için ise % 56.7 oranında bulundu. Çalışmamızdaki *A. baumannii* için karbapenem direnci daha yüksektir. Bu durum diğer çalışmalarla uyumludur. Direnç oranlarındaki yüksekliğin karbapenem grubu antibiyotiklerin uygun olmayan kullanımı ya da doğru olmayan kombinasyonlar nedeniyle olabileceği düşüncesindeyiz.

Yapılan bazı çalışmalarda *Acinetobacter* spp. ve *P. aeruginosa* izolatlarına karşı florokinolon direncindeki artışın diğer antimikrobiyallere göre daha hızlı geliştiği bildirilmektedir (21). Yurtdışında yapılan bir çalışmada kinolon direnci bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte Avrupa, Latin Amerika ve Orta Doğu'da direnç oranı %90'ların üzerinde tespit edilmiştir.(28) Ülkemizde yapılan bir çalışmada YBÜ'den izole edilen *A. baumannii* izolatlarında kinolon direnci %98 bulunurken bir diğer çalışmada siprofloksasin direnci %95 olarak tespit edilmiştir.(29) Bu çalışmada *P. aeruginosa* izolatlarındaki siprofloksasin direnci % 20.1 oranında bulunurken *A. baumannii* izolatlarında direnç oranı % 56.7 oranında saptandı. Kinolon direnci çalışmamızda daha düşük oranda bulunmuştur. Kinolon grubu antibiyotiklerin ayaktan ve yatan hasta gruplarında sık ve profilaktik kullanımının direnç oranlarının artmasında etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın retrospektif olması ve tek merkez verilerinden oluşması çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır.

Yoğun bakımlarda yatan hasta sayısı ile birlikte özellikle alt solunum yolu enfeksiyonu ve direnç oranları önemli problem haline gelmiştir. Direnç oranlarında hastaya ait özelliklerin yanında invaziv girişim sıklığı, hastaneye ait özellikler ve antibiyoterapi kullanım politikaları etkilidir. Bölgesel duyarlılık profillerinin ve enfeksiyon gelişiminde risk faktörlerinin belirlenmesinin önemli olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Arman D. Yoğun bakım enfeksiyonlarının önemi ve epidemiyolojisi. Yoğun Bakım Dergisi 2006;6:5-7.
2. Siegel J, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings 2007. In: committee Thicpa, ed, Vol CDC, 2007.
3. Gazi H, Sürücüoğlu S, Kurutepe S, İnmez E, Dinç G, Özbakkaloğlu B. Yoğun bakım ünitesi ve diğer ünitelerde yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında in-vitro antibiyotik direnci. Ankem Dergisi 2005;19:115 - 18.
4. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: A universal threat to public health? Int J Antimicrob Agents 2008;32:106-19.
5. Fadda G, Spanu T, Ardito F, et al. Antimicrobial resistance among non-fermentative Gram-negative bacilli isolated from the respiratory tracts of Italian in patients: a 3-year surveillance study by the Italian Epidemiological Survey. Int J Antimicrob Agents 2004;23:254-61
6. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multi drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Lancet Infect Dis 2008;8:751-62.

7. Sümerkan B. Yoğun bakım ünitesinde Gram-negatif mikroorganizmalar ve direnç sorunu. Yoğun Bakım Dergisi 2003;3:129-34.
8. Jones RN, Sader HS, Beach ML. Contemporary in vitro spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18569 strains non-fermentative Gram negative bacilli isolated in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). Int J Antimicrob Agents 2003;22:551-56.
9. Unal S, Garcia-Rodriguez JA. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. isolated in the MYSTIC Program, 2002-2004. Diagn Microbiol Infect Dis 2005;53:265-71.
10. Azap Ö, Timur kaynak F, Arslan H, Karaman S. Hastane infeksiyon etkeni olarak izole edilen non-fermentatif Gram negatif bakterilerde siprofloksasin, ofloksasin ve Levofloksasinin in-vitro etkinliğinin karşılaştırılması. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2004;57:189-94.
11. Turner PJ. MYSTIC Europe 2007: Activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates. Diagn Microbiol Infect Dis 2009;63:217-22.
12. Pinheiro MR, Lacerda HR, Melo RG, Maciel MA. *Pseudomonas aeruginosa* infections: factors relating to mortality with emphasis on resistance pattern and antimicrobial treatment. Braz J Infect Dis 2008;12:509-15
13. Orucu M, Geyik M. Yoğun bakım ünitesinde sık görülen infeksiyonlar. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2008;1:40-43.
14. Salmanov A.G., Voronenko Y.V., Sergiy O, Vozianov et al. Blood stream infections and antimicrobial resistance of responsible pathogens in Ukraine: results of a multicenter study (2013-2015) Wiad Lek 2019;72(11 cz 1):2069-75
15. Hamzeh A, Rezaee P, Mohammadi M. *Acinetobacter baumannii* antibiotics resistance in Iran. J Bacteriol Mycol Open Access. 2019;7(6):159-62.
16. Kurtoğlu MG, Opus A, Kaya M, Keşli R, Güzelant A, Yüksekaya Ş. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010). ANKEM Derg 2011;25:35-41.
17. Şanal L, Kılıç H. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Antimikrobiyal Direnç. Ortadoğu Tıp Dergisi 2014;3:105- 110.
18. Cesur S. et al. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli kültür örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları ORTADOĞU TIP DERGİSİ 9 (2):2017 51-5
19. İnce N, Geyik MF, Özdemir D, ve ark. Hastane infeksiyonu etkeni olan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması. ANKEM Derg 2014;28:94-9.
20. Gür D, Hascelik G, Aydın N, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. J Chemother 2009;21:3:83-9.

21. Rhomberg PR, Jones RN. Contemporary activity of meropenem and comparator broad-spectrum agents: MYSTIC program report from the United States component (2005). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57:207-15.
22. Turner PJ. MYSTIC Europe 2007: Activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63:217-22.
23. Zhanel GG, DeCorby M, Laing N, et al. Antimicrobial resistant pathogens in intensive care units in Canada: Results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) Study, 2005-2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1430-37.
24. Mendes C, Oplustil C, Sakagami E, et al; MYSTIC Brazil Group. Antimicrobial susceptibility in intensive care units: MYSTIC Program Brazil 2002. *Braz J Infect Dis* 2005;9:44-51.
25. Tan R, Liu J, Li M, et al. Epidemiology and antimicrobial resistance among commonly encountered bacteria associated with infections and colonization in intensive care units in a university-affiliated hospital in Shanghai. *J Microbiol Immunol Infect* 2014;47:87-94.
26. Alışkan H, Çolakoğlu Ş, Turunç T, ve ark. Yoğun bakım ve servis hastalarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranlarının dört yıllık izlemi. *Mikrobiyol Bul* 2008;42:321-29.
27. Yüce A, Yapar N, Eren Kutsoylu O. İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi yoğun bakım hastalarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. suşlarının 2000-2002 ve 2003-2006 yıllarında saptanan antibiyotik duyarlılık paternlerinin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2009;43:195-02
28. Lob SH, Hoban DJ, Sahm DF, Badal RE. Regional differences and trends in antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 2016;47:317-23
29. Uğur M, Genç S. Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Üç Yıllık Direnç Profili *Turk J Intensive Care* 2019;17:130-7