

KISA BİLDİRİ

**YOĞUN BAKIM VE SERVİS HASTALARINDAN İZOLE EDİLEN
PSEUDOMONAS AERUGINOSA VE ACINETOBACTER BAUMANNII
İZOLATLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIK ORANLARININ
DÖRT YILLIK İZLEMİ**

SHORT COMMUNICATION

**FOUR YEARS MONITORIZATION OF ANTIBIOTIC SENSITIVITY RATES OF
PSEUDOMONAS AERUGINOSA AND ACINETOBACTER BAUMANNII STRAINS
ISOLATED FROM PATIENTS IN INTENSIVE CARE UNIT AND
INPATIENT CLINICS**

Hikmet ALIŞKAN¹, Şule ÇOLAKOĞLU¹, Tuba TURUNÇ²

Yusuf Ziya DEMİROĞLU², Ferit ERDOĞAN³, Şule AKIN⁴, Hande ARSLAN²

ÖZET: *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* özellikle yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyonlara neden olan en önemli patojenlerdir. Bu bakterilerde çoklu ilaç direnci sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada, 2003-2006 yılları arasında yoğun bakım ve servis ünitelerinde enfeksiyon etkeni olarak izole edilen *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'nin antibiyotik duyarlılığının yıllara göre değişiminin araştırılması amaçlanmıştır. Kan, idrar, püy, steril sıvı, balgam ve trakeal aspirat kültürlerinden izole edilen 1071 *P.aeruginosa* ve 587 *A.baumannii* suşu çalışma kapsamına alınmış, bakterilerin tanımlaması konvansiyonel yöntemlerle yapılmıştır. İzolatların antibiyotik duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. 2003 yılında yoğun bakım ünitesi enfeksiyonlarından izole edilen *P.aeruginosa* için, in vitro koşullarda en etkin antibiyotiklerin piperasilin/tazobaktam (%84), siprofloksasin (%79), imipenem (%77.5) ve meropenem (%69) olduğu bulunmuştur. 2006 yılında imipenem (%51), meropenem (%45), sefepim (%51), piperasilin (%38.5), siprofloksasin (%72), sefoperazon/sülbaktam (%44) ve piperasilin/tazobaktam (%67) duyarlılığında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). *A.baumannii* için, 2003 yılında, meropenem (%98), imipenem (%94) ve ampicilin/sülbaktam (%72) in vitro koşullarda en etkin antibiyotikler olarak bulunurken; 2006 yılında imipenem (%60.5), meropenem (%69), sefepim (%24), siprofloksasin (%14), gentamisin (%13), ve amikasin (%19) duyarlılığında anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bulgularımız, hastanemizin yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatlarının belirli antibiyotiklere karşı 2003

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara. (haliskan@baskent-adn.edu.tr)

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

³ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara.

⁴ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara.

yılından itibaren artarak 2006 yılında çoklu ilaç direnci gösterdiğini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak hastanemizde antibiyotik kullanımı ile ilgili politikaların yeniden gözden geçirilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Yoğun bakım ünitesi, servis ünitesi, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, antibiyotik direnci.

ABSTRACT: *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* which are usually multiply antibiotic resistant, are the most important agents causing infections in intensive care units (ICUs). The aim of this study was to determine the antibiotic sensitivity patterns of *P.aeruginosa* and *A.baumannii* that cause infections in ICUs and hospital service units and to follow the variation in resistance between the years of 2003 to 2006. *P.aeruginosa* (n:1071) and *A.baumannii* (n:587) strains were isolated from blood, urine, wound, sterile body fluid, sputum and tracheal aspirate cultures of patients who were diagnosed to have infections in ICUs and hospital service units. Conventional methods were used for the identification of the bacteria, and antibiotic sensitivities of the isolates were investigated by disk diffusion method. The most effective antibiotics in 2003 were piperacillin-tazobactam (84%), ciprofloxacin (79%), imipenem (77.5%), and meropenem (69%) for *P.aeruginosa* strains isolated from ICUs. Decreasing sensitivities to imipenem (51%), meropenem (45%), cefepime (51%), piperacillin (38.5%), ciprofloxacin (72%), cefoperazone/sulbactam (44%) and piperacillin/tazobactam (67%) for *P.aeruginosa* were found statistically significant in 2006 ($p<0.05$). The most effective antibiotics were meropenem (98%) imipenem (94%) and ampicillin/sulbactam (72%) for *A.baumannii* strains isolated from ICUs in 2003. Decreasing sensitivities to imipenem (60.5%), meropenem (69%), cefepime (24%), ciprofloxacin (14%), gentamicin (13%), and amikacin (19%) for *A.baumannii* were statistically significant in 2006 ($p<0.05$). Our data have indicated that *P.aeruginosa* and *A.baumannii* strains isolated in ICUs at our hospital showed multi-drug resistance in 2006, with significant increases since 2003 against certain antimicrobial agents. In conclusion there is an urgent need for effective strategies to control the use of antibiotics in our hospital.

Key words: Intensive care units, inpatient clinics, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, antibiotic resistance.

GİRİŞ

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), oldukça ciddi hastaların izlendiği, daha ziyade kronik ve uzun süreli yatış gerektiren akut hastalıkların tedavi edildiği, insandan insana mikroorganizma bulaş riskinin yüksek olduğu, geniş spektrumlu antibiyotiklerin sıklıkla kullanıldığı ve dolayısıyla antibiyotiklere karşı yüksek oranda dirençli bakterilerin sıklıkla bulunduğu bölgelerdir¹. Önemli nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında yer alan *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri ise özellikle YBÜ’nde büyük sorun oluşturmaktadır. *P.aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi, bakterinin bir çok antibiyotiğe (karbapenemler, piperasilin, sefepim, seftazidim, siprofloksasin, amikasin ve tobramisin) gösterdiği intrinsik direnç nedeniyle oldukça zordur². *Acinetobacter* türleri genellikle kommensal bir bakteri olarak tanımlanmasına karşın, son birkaç dekatta özellikle kritik hastalarda oluşturduğu enfeksiyonlar nedeniyle “klinik olarak tehlikeli” şeklinde tanımlanan bakteriler arasına girmiştir. Bu patojenin de yol açtığı enfeksiyonların tedavisi, son yıllarda antimikrobiyalere karşı geliştirdikleri gittikçe artan direnç nedeniyle oldukça güçtür².

Bu çalışmada, 2003-2006 yılları arasında merkezimizdeki yoğun bakım ve servis ünitelerinde tedavi alan hastaların klinik örneklerinden izole edilen *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatlarının, sıklıkla kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılıklarındaki değişimin yıllara göre karşılaştırılması; ayrıca yoğun bakım ve servis ünitelerinden izole edilen suşların duyarlılık oranlarının kıyaslanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada, Ocak 2003-Aralık 2006 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezinde, 109 yataklı yoğun bakım ve 430 yataklı servis ünitelerinden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 1658 suş (1071 *P.aeruginosa* ve 587 *A.baumannii*) retrospektif olarak değerlendirildi (Tablo I). Her hastadan izole edilen bir *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* suşu çalışmaya alındı. Suşların 282'si yanık (%17), 261'i dahiliye (%16), 195'i cerrahi (%12), 83'ü kardiyovasküler (%5), 39'u çocuk (%2,4), 38'i koroner (%2,3), 23'ü yenidoğan yoğun bakım (%1) ve 737'si (%44.5) servis ünitelerinden gönderilen örneklerden izole edildi. Örneklerin 227'si (%14) 2003, 429'u (%26) 2004, 497'si (%30) 2005 ve 505'i (%31) 2006 yılına aitti.

Tablo I. Bakterilerin İzole Edildiği Klinik Örneklerle Göre Dağılımı

Örnek	<i>P.aeruginosa</i> sayı (%)	<i>A.baumannii</i> sayı (%)
Kan	204 (19)	203 (34.6)
Püvy	407 (38)	152 (25.9)
İdrar	238 (22.2)	86 (14.7)
Solunum yolu (trakeal aspirat, balgam, BAL)	155 (14.5)	89 (15.2)
Steril vücut sıvısı (parasentez, torasentez, BOS)	41 (3.8)	26 (4.4)
Diğer (kateter ve dış kulak yolu)	26 (2.4)	31 (5.3)
Toplam	1071	587

BAL: Bronkoalveolar lavaj sıvısı; BOS: Beyin omurilik sıvısı.

Bakterilerin tanımlaması konvansiyonel yöntemler ve BBL Crystall (BD Diagnostic, Maryland, USA) gram-negatif tanımlama kitleri ile yapıldı. Antibiyotik duyarlılıkları CLSI önerileri³ doğrultusunda, ticari antibiyotik diskleri (BD Diagnostics, Maryland, USA) kullanılarak disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı. Kontrol suşu olarak *P.aeruginosa* ATCC 27853 suşu kullanıldı.

İstatistiksel analizler "SPSS for Windows" (version 12.0, Chicago) ile yapıldı. Yoğun bakım ve servis ünitelerinden izole edilen suşların duyarlılık oranlarının, üniteler arası ve yıllara göre değişiminin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı; $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

2003-2006 yılları arasında izole edilen 1071 *P.aeruginosa* ve 587 *A.baumannii* suşunun antibiyotik duyarlılık oranlarının yıllara göre değişimi sırasıyla Tablo II ve III'de; suşların üniteler arası (yoğun bakım ve servis) duyarlılık oranlarının karşılaştırması ise sırasıyla Tablo IV ve V'de verilmiştir.

Tablo II. *P.aeruginosa* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılık Oranlarının Yıllara Göre Değişimi

	Servis					Yoğun bakım				
	2003	2004	2005	2006	P*	2003	2004	2005	2006	P*
İmipenem	84	86	829	74	0,038	77,5	71,5	56	51	<0,001
Meropenem	80	86	76	74	0,047	69	69	567	45	<0,001
Sefoperazon	58	62	61	53	0,316	35	30	25	28	0,379
Sefepim	67	82	66	74,5	0,008	41	60	38	51	0,001
Seftazidim	69	76	80	81,5	0,163	42,5	58,5	61	63	0,018
Mezlosilin	56	60	65,5	49	0,024	32,5	33	29	26	0,597
Piperasilin	73	78	79	73	0,568	61	52	56	38,5	0,002
Siprofloksasin	69	85	79,5	84	0,030	79	87	77	72	0,022
Gentamisin	50	68	63	61,5	0,108	26	29	23	30	0,551
Tobramisin	56	70,5	67	64	0,234	24	31	32	43	0,017
Netilmisin	47	72	71	69	0,002	37	38,5	38	54	0,011
Amikasin	72	83	85	88	0,032	67,5	68	74	72	0,624
Sefoperazon/sulb	67	73	75	62	0,053	57,5	65	52	44	0,004
Piperasilin/tzb	84	89	90	86	0,511	84	81	79	67	0,005

* İstatistiksel olarak anlamlı değerler italik olarak belirtilmiştir. Sayısal karmaşa olmaması için buçuklu oranlar dışındaki oranlar yuvarlak olarak verilmiştir.

Tablo III. *A.baumannii* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılık Oranlarının Yıllara Göre Değişimi

	Servis					Yoğun bakım				
	2003	2004	2005	2006	P*	2003	2004	2005	2006	P*
İmipenem	97	86	76	70	0,006	94	81	72	60,5	<0,001
Meropenem	100	88	86	75	0,007	98	89	81	69	<0,001
Sefepim	43	39	10	36,5	0,002	46	33	15	24	<0,001
Seftazidim	26	29	16	17,5	0,290	12,5	16	12	10	0,641
Sefotaksim	9	6	4	3	0,674	0	5,9	4	2	0,261
Sefoperazon	0	4	2	3	0,686	0	2	4	2	0,557
Seftriakson	6	8	4	2	0,443	0	7	5	2	0,157
Mezlosilin	6	6	8	8	0,951	0	7	5,5	6	0,384
Piperasilin	18	12	6	8	0,316	6	11	6	6	0,516
Siprofloksasin	54	44	18	24	0,001	30	35	16,5	14	<0,001
Gentamisin	37	23,5	12	19	0,045	2	26,5	14	13	<0,001
Tobramisin	71	72,5	76	86	0,268	50	70	76	81	<0,001
Amikasin	44	41	26	19	0,018	21	37	26	19	0,011
Sefoperazon/sulb	54	65	50	63,5	0,362	65	7	61	74	0,108
Ampisilin/sulb	44	69	51	48	0,142	72	70	68	57	0,161
Piperasilin/tzb	26,5	29	24	25	0,936	25	24,5	29	18	0,215
Trimethoprim/sul	32	37	26	27	0,692	8	31	39	28	0,007

* İstatistiksel olarak anlamlı değerler italik olarak belirtilmiştir. Sayısal karmaşa olmaması için buçuklu oranlar dışındaki oranlar yuvarlak olarak verilmiştir.

Tablo IV. *P.aeruginosa* Suşlarının Duyarlılık Oranlarının Ünitelere Göre Karşılaştırması

	2003			2004			2005			2006		
	S	YB	P*	S	YB	P*	S	YB	P*	S	YB	P*
İmipenem	84	77,5	0,300	86	71,5	0,002	82	55,7	<0,001	74	51	<0,001
Meropenem	80	69	0,139	86	69	<0,001	76	55,7	<0,001	74	45	<0,001
Sefoperazon	58	35	0,006	62	30	<0,001	61	24,6	<0,001	53	28	<0,001
Sefepim	67	41	0,002	82	60	<0,001	66	38	<0,001	74,5	51	<0,001
Seftazidim	69	42,5	0,002	76	58,5	<0,001	80	61	<0,001	81,5	63	<0,001
Mezlosilin	56	32,5	0,004	60	33	<0,001	65,5	29	<0,001	49	26	<0,001
Piperasilin	73	61	0,123	78	52	<0,001	79	55,7	<0,001	73	38,5	<0,001
Siprofloksasin	69	79	0,172	85	87	0,635	79,5	77	0,610	84	72	0,009
Gentamisin	50	26	0,030	68	29	<0,001	63	23	<0,001	61,5	30	<0,001
Tobramisin	56	24	<0,001	70,5	31	<0,001	67	31,9	<0,001	64	43	<0,001
Netilmisin	47	37	0,243	72	38,5	<0,001	71	38	<0,001	69	54	0,005
Amikasin	72	67,5	0,571	83	68	0,003	85	73,7	0,011	88	72	<0,001
Sefoperazon/sulb	67	57,5	0,234	73	65	0,119	75	52	<0,001	62	44	0,001
Piperasilin/tzb	84	84	0,951	89	81	0,054	90	79	0,005	86	67	<0,001

* İstatistiksel olarak anlamlı değerler İtalik olarak belirtilmiştir. Sayısal karmaşa olmaması için buçuklu oranlar dışındaki oranlar yuvarlak olarak verilmiştir. S: Servis; YB: Yoğun bakım.

Tablo V. *A.baumannii* Suşlarının Duyarlılık Oranlarının Ünitelere Göre Karşılaştırması

	2003				2004				2005				2006			
	S	YB	P*	S	YB	P*	S	YB	S	YB	P*	S	YB	P*	S	YB
İmipenem	97	94	0,476	86	81	0,477	76	72	76	72	0,558	70	60,5	0,205	70	60,5
Meropenem	100	98	0,390	88	89	0,856	86	81	86	81	0,418	75	69	0,422	75	69
Sefepim	43	46	0,788	39	33	0,473	10	15	10	15	0,418	36,5	24	0,071	36,5	24
Seftazidim	26	12,5	0,122	29	16	0,046	16	12	16	12	0,481	17,5	10	0,146	17,5	10
Sefotaksim	9	0	0,041	6	6	1,000	4	4	4	4	0,909	3	2	0,749	3	2
Sefoperazon	0	0	—	4	2	0,474	2	4	2	4	0,575	3	2	0,729	3	2
Seftriakson	6	0	0,097	8	7	0,825	4	5	4	5	0,877	2	2	0,721	2	2
Mezlosilin	6	0	0,094	6	6	1,000	8	5,5	8	5,5	0,547	8	6	0,663	8	6
Piperasilin	18	6	0,104	12	11	0,872	6	6	6	6	0,919	8	6	0,653	8	6
Siprofloksasin	54	30	0,025	44	35	0,299	18	16,5	18	16,5	0,817	24	14	0,089	24	14
Gentamisin	37	2	<0,001	23,5	26,5	0,694	12	14	12	14	0,761	19	13	0,286	19	13
Tobramisin	71	50	0,050	72,5	70	0,707	76	76	76	76	0,984	86	81	0,456	86	81
Amikasin	44	21	0,024	41	37	0,639	26	26	26	26	0,967	19	19	0,941	19	19
Sefoperazon/sulb	54	65	0,344	65	72	0,386	50	61	50	61	0,212	64	74	0,118	64	74
Ampisilin/sulb	44	72	0,068	69	70	0,933	51	68	51	68	0,060	48	57	0,220	48	57
Piperasilin/tzb	26,5	25	0,881	29	24,5	0,515	24	29	24	29	0,483	25	18	0,221	25	18
Trimethoprim/sul	32	8	0,014	37	31	0,558	26	39	26	39	0,165	27	28	0,869	27	28

* İstatistiksel olarak anlamlı değerler *italik* olarak belirtilmiştir. Sayısal karmaşa olmaması için buçuklu oranlar dışındaki oranlar yuvarlak olarak verilmiştir. S: Servis; YB: Yoğun bakım.

TARTIŞMA

Pseudomonas aeruginosa ve *Acinetobacter* türlerinin çok ilaca dirençli suşlarında son yıllarda ciddi artışlar olduğu ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin sıklıkla kullanıldığı yerlerde yüksek oranda enfeksiyon oluşturdıkları bildirilmektedir⁴⁻⁶. Önceleri çoklu ilaç direnci, bu mikroorganizmaların tedavisinde kullanılan iki, üç, dört veya sekiz antibiyotiğe karşı direnç olarak tanımlanmakta iken⁷⁻¹⁰, günümüzde beş ilaç grubunda ((antipseudomonal sefalosporinler, karbapenemler, kinolonlar, aminoglikozidler ve β -laktam/ β -laktamaz inhibitör kombinasyonları) birden fazlasına karşı duyarlılıkta azalma olarak tanımlanmaktadır¹¹. Avrupa'da 2000 yılında YBÜ izolatlarında yapılan bir çalışmada, *P.aeruginosa* suşlarının %50'sinin siprofloksasin, imipenem ve tikarsilin/klavulanik aside dirençli olduğu, buna karşın amikasin ve piperasilin/tazobaktam (PIP/TAZ) direncinin daha düşük oranlarda kaldığı bildirilmiştir¹². 2002 yılının verilerinde ise, seftazidim aynı düzeyde (%35) kalmasına rağmen, amikasin (%15-60) ve tobramisine (%30-60) direnç oranlarında ciddi artışlar görülmüştür¹². 1997-2002 yılları arasında 14 merkezden bildirilen bir raporda, meropenem ve imipenem duyarlılığı, nozokomiyal etken olarak izole edilen *A.baumannii* izolatlarında sırasıyla %84 ve %83, *P.aeruginosa* izolatlarında ise sırasıyla %79 ve %71 olarak saptanmıştır¹³. Avrupa'da 32 ülkeden 100 YBÜ enfeksiyonlarından izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında yapılan bir başka çalışmada, çoklu ilaç direnci gösteren izolat oranının en yüksek Türkiye'de (%50) olduğu belirlenmiştir¹⁴. Türkiye'den yapılan çalışmalarda, *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* suşlarının tek ve çok merkezden bildirilen duyarlılık oranlarına bakıldığında imipenem için sırasıyla %42-84 ve %42-96; meropenem için %39-57 ve %42-88; seftazidim için %37-72 ve %7-88; sefepim için %24-59 ve %11-71; PIP/TAZ için %34-57 ve %6-87; gentamisin için %5-73 ve %9-78; amikasin için %26-67 ve %29-60; siprofloksasin için %30-49 ve %26-76 olduğu görülmektedir¹⁵⁻²¹.

Çalışmamızda, 2003-2006 yılları arasında YBÜ'nde yatan hastalardan etken olarak izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında imipenem, meropenem, sefepim, piperasilin, siprofloksasin, sefoperazon/sülbaktam ve PIP/TAZ direncinde yıllar içerisinde anlamlı artışlar saptanırken; *A.baumannii* suşlarında imipenem, meropenem, sefepim, siprofloksasin, gentamisin, amikasin ve trimethoprim-sülfametoksazole karşı anlamlı direnç artışları görülmüştür (Tablo II ve III). Özellikle YBÜ enfeksiyonlarında ampirik tedavi başlanması gereken durumlarda karbapenemler sıklıkla tercih edilen ajanlardır. Bu durum 2003-2006 döneminde her iki bakterideki anlamlı direnç artışını açıklamaktadır. Karbapenemler gittikçe artan direnç oranlarına rağmen, her iki bakteri için de kullanılabilir antibiyotikler olarak görünmektedir.

Çalışmamızda *P.aeruginosa*'ya karşı en iyi in vitro aktiviteyi, PIP/TAZ (%67), siprofloksasin (%72) ve amikasin (%72) göstermiş ve ülkemiz verileri ile karşılaştırıldığında duyarlılık oranları yüksek bulunmuştur. Karbapenemlere duyarlılık YBÜ izolatlarında orta düzeyde iken, servis izolatlarında yüksek düzeydedir (Tablo IV). *A.baumannii* izolatlarına karşı direnç oranlarımız da

oldukça yüksek oranlardadır ve en iyi in vitro aktiviteyi karbapenemler (imipenem %60.5; meropenem %69), sefoperazon/sülbaktam (%74) ve tobramisin (%81) göstermiştir. Verilerimiz, antibiyotiklerin çoğuna karşı duyarlılık oranlarında yıllara göre azalma olmakla birlikte, ülkemizdeki diğer verilerle karşılaştırıldığında özellikle sefalosporinler, siprofloksasin, aminoglikozidler ve PIP/TAZ duyarlılık oranında ciddi düşüşler olduğunu vurgulamaktadır. Diğer antibiyotiklerdeki oranların benzer olduğu görülmüştür.

Yoğun bakım ünitelerinde bu bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde bazı protokoller önerilmektedir²². Merkezimizde YBÜ'nde yatan hastalarda gram-negatif bakterilere yönelik ampirik olarak, PIP/TAZ, karbapenemlerden birisi ile aminoglikozid veya kinolon kombinasyonu kullanılmaktadır. Etken izolasyonundan sonra, antibiyotik duyarlılık sonucuna göre gerekirse antibiyotikler değiştirilmektedir.

Antibiyotiklere karşı duyarlılık oranlarının azalması, bu ilaçların sıklıkla kullanılıyor olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak hastanemizde seftazidimin 2003-2005 yılları arasında kullanılmamış olmasına rağmen, *P.aeruginosa* izolatlarında - beklenildiği gibi - duyarlılık oranlarında artma saptanırken, ilginç olarak *A.baumannii* suşlarının duyarlılığında azalma olmuştur. Bu durum *A.baumannii* 'nin 'panrezistan' suşlarının artmış olmasına bağlanabilir. Bu bakterilerde sıklıkla çoklu direnç söz konusu olup, integron ve transpozonlarda taşınan çoklu direnç genleri, kullanımda olan ve bakterinin dirençli olduğu diğer antibiyotikler sayesinde seçilebilir. Böylelikle kullanımda olmayan bir antibiyotiğe karşı da direnç ortaya çıkabilir. Ayrıca klonal bir yayılım söz konusu olduğunda direncin artmış gibi görünmesi de mümkündür. Ancak çalışmamızda izolatlar arasındaki olası bir klonal ilişkinin gösterilmesine yönelik bir araştırma yapılamamıştır ki, bu da çalışmamızın en önemli sınırlamasıdır. Ayrıca tobramisin için, her iki bakterinin her iki üniteadaki izolatlarında yıllar içerisinde duyarlılık oranlarında artış olması, bu antibiyotiğin ticari müstahzarının son iki yıldır ülkemizde bulunmamasına bağlanabilir (Tablo IV ve V).

Pseudomonas aeruginosa için YBÜ ve servis izolatlarının duyarlılık oranlarına bakıldığında; 2003 yılında sefoperazon, sefepim, seftazidim, mezlosilin, gentamisin ve tobramisin duyarlılık oranları arasında YBÜ izolatlarında, servis izolatlarına göre anlamlı düşüklük varken, 2006 yılında tüm antibiyotiklerin duyarlılığında anlamlı fark görülmüştür (Tablo IV). Bu durum *P.aeruginosa* için YBÜ enfeksiyonlarında ampirik tedavi başlanması gereken durumlarda daha dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. *A.baumannii* için ise 2003 yılında yoğun bakım izolatlarında, sefotaksim, siprofloksasin, gentamisin, tobramisin ve amikasinde, 2004 yılı için sadece seftazidimde anlamlı fark varken, son yıllardaki izolatların duyarlılık düzeyinin birbirine yakın olduğu görülmüştür (Tablo V).

Sonuç olarak, hastanemizin YBÜ'nde 2006 yılında izole edilen *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatlarının antibiyotiklere direnç oranlarında ciddi artışların olması, hastanemizde enfeksiyon kontrol önlemlerinin ve özellikle YBÜ'deki antibiyotik kullanım politikalarının yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini, ayrıca enfeksiyon düşünülen durumlarda ampirik olarak başlanan antibiyotiklerin in vitro koşullarda duyarlılığının mutlaka kontrol edilmesi gerektiğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Kollef MH. Is antibiotic cycling the answer to preventing the emergence of bacterial resistance in the intensive care unit? Clin Infect Dis. 2006; 43 (Suppl 2): 82-8.
2. Ferrara AM. Potentially multidrug-resistant non-fermentative gram-negative pathogens causing nosocomial pneumonia. Int J Antimicrob Agents 2006; 27:183-95.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 15th Informational Supplement. CLSI/NCCLS Document M100-S15. 2005, Wayne, Pa.
4. Paterson DL. Serious infections in the intensive care unit: *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis 2006; 43: S41-2.
5. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 826-36.
6. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996; 9:148-65.
7. Ortega B, Groeneveld AB, Schultz C. Endemic multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25: 825-31.
8. Defez C, Fabbro-Peray P, Bouziges N, et al. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. J Hosp Infect 2004; 57: 209-16.
9. Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfarrer MA, Jones RN, Wenzel RP, Seifert H. Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. Clin Infect Dis 2000; 31: 690-7.
10. Nouer SA, Nucci M, de-Oliveira MP, Pellegrino FL, Moreira BM. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo-beta-lactamase. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 3663-7.
11. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. Clin Infect Dis 2006; 43 (Suppl 2): S43-8.
12. Makedou KG. Changes in antibiotic resistance of the most common gram-negative bacteria isolated in intensive care units. J Hosp Infect 2005; 60: 245-8.
13. Turner PJ. Trends in antimicrobial susceptibilities among bacterial pathogens isolated from patients hospitalized in European medical centers: 6-year report of the MYSTIC Surveillance Study (1997-2002). Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 51: 281-9.
14. Goossens H. Susceptibility of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: results from the European MYSTIC study group. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 980-3.
15. Gunseren F, Mamikoglu L, Ozturk S, et al. A surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 373-8.
16. Küçükateş E. Antimicrobial resistance among gram-negative bacteria isolated from intensive care units in a Cardiology Institute in Istanbul, Turkey. Jpn J Infect Dis 2005; 58: 228-31.
17. Aktaş O, Ozbek A. Prevalence and in-vitro antimicrobial susceptibility patterns of *Acinetobacter* strains isolated from patients in intensive care units. J Int Med Res 2003; 31: 272-80.
18. Kilic A, Kucukaraaslan A, Senses Z, Baysallar M, Doganci L. Investigation of the in-vitro effectiveness of ertapenem against *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from intensive care unit patients. Mikrobiyol Bul 2004; 38: 355-62.
19. Akan OA. Antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* isolates: data from İbni Sina Hospital for the year 2002. Mikrobiyol Bul 2003; 37: 241-6.
20. Zarakolu P, Haşcelik G, Ünal S. Antimicrobial susceptibility pattern of nosocomial gram negative pathogens: results from MYSTIC study in Hacettepe University Adult Hospital (2000-2004). Mikrobiyol Bul 2006; 40: 147-54.
21. Ulutaş E, Onurdağ FK, Abbasoğlu U, Sultan N, Gürcan IS. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2006; 36: 140-9.
22. Raymond DP, Pelletier SJ, Sraabtree TD, et al. Impact of rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. Crit Care Med 2001; 29: 1101-8.