

Kan kültüründen izole edilen gram negatif bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç oranları

Distribution of gram negative bacteria isolated from blood culture and antibiotic resistance rates

Nihan ÇEKEN¹ (ID), Hülya DURAN² (ID), Tuğba KULA ATİK³ (ID)

ÖZET

Amaç: Bakteriyemi, hastaneye yatışa neden olabilen ve mortaliteyi arttıran ciddi bir durumdur. Etken olarak gram negatif bakteriler sık izole edilmektedir. Bu çalışmanın amacı, hastanemizdeki kan kültürlerinden izole edilen gram negatif bakterilerin dağılımını ve antibiyotik direnç oranlarını değerlendirmektir.

Yöntem: 2016-2019 yılları arasında mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen gram negatif bakteriler retrospektif olarak incelenmiştir. Kan kültürleri BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) ve Render-BC128 (Çin) otomatize kan kültür sisteminde takip edilmiştir. Bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix 100 (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) otomatize sistemiyle yapılmıştır.

Bulgular: 2016-2019 yılları arasında yatan hastalardan alınan 10.315 kan kültürü değerlendirilmiştir. Kan kültürlerinin 3.177 (%30.8)'inde üreme saptanmıştır. 873(%27.5) kan kültüründe gram negatif bakteri izole edilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir.

ABSTRACT

Objective: Bacteremia is a serious condition that causes hospitalization and increases mortality. Gram negative bacteria are frequently isolated as causative agents. The aim of this study was to evaluate the distribution and antimicrobial resistance of the gram negative bacteria isolated from blood cultures in our hospital.

Methods: Gram negative bacteria isolated from blood culture samples sent to the microbiology laboratory between 2016-2019 were retrospectively analyzed. The blood cultures were performed by BacT/ALERT 3D (bioMérieux, France) and Render-BC128 (China). Bacterial identification and antibiotic susceptibility tests were performed using conventional methods and BD Phoenix 100 (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) automated systems.

Results: A total of 10,315 blood cultures obtained from hospitalized patients between 2016 and 2019 were evaluated. Microbial growth was detected in 3,177 (30.8%) of the blood cultures. Gram negative bacteria were isolated in 873 (27.5%) blood cultures

¹Balıkesir Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Balıkesir

²Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Tekirdağ

³Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Balıkesir



İletişim / Corresponding Author : Tuğba KULA ATİK

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Balıkesir - Türkiye

E-posta / E-mail : tkulaatik@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 17.02.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 12.08.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.57983

Çeken N, Duran H, Kula Atik T. Kan kültüründen izole edilen gram negatif bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç oranları. Türk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(3): 451 - 460

Gram negatif bakteriler arasında *Escherichia coli* (%38.7) ve *Klebsiella pneumoniae* (%12.3) türleri en sık izole edilen patojenlerdir. *E. coli* izolatlarında en yüksek direnç (%76.6) ampisiline, *K. pneumoniae* ve diğer *Enterobacteriales* türlerinde amoksisilin-klavulanata (%65.9 ve %43.9), *Acinetobacter baumannii*'de karbapenemlere (%95.4), *Pseudomonas aeruginosa*'da siprofloksasine (%26.1) karşı saptanmıştır. *Enterobacteriales* türlerinin en duyarlı olduğu antibiyotikler karbapenemler ve amikasin, *P. aeruginosa*'nın amikasin ve gentamisin, *A.baumannii*'nin amikasin ve trimetoprim-sülfametoksazol olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda kan kültüründe gram negatif bakteri üreme sıklığı literatür verilerine benzer şekilde, %27.5 olarak saptanmıştır. Belirlenen bakteri dağılımının farklı çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür. Kan kültürü, bakteriyemi tanısında ve doğru tedavinin yönlendirilmesinde en önemli testtir. Bakteriyemide izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik direnç oranları çalışma yapılan merkezlere göre değişiklik gösterir. Bu nedenle, her hastanenin kendi verilerini belirli aralıklarla belirlemesi ve bu sonuçlar doğrultusunda tedavi seçeneklerini düzenlemesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kan kültürü, bakteriyemi, antibiyotik direnci

and were included in the study. Among gram negative bacteria, *Escherichia coli* (38.7%) and *Klebsiella pneumoniae* (12.3%) species are the most common pathogens. In our study, *E. coli* strains showed the highest resistance to ampicillin (76.6%), *K. pneumoniae* and other *Enterobacteriales* species to amoxicillin-clavulonate (65.9% and 43.9%), *Acinetobacter baumannii* to carbapenems (95.4%), *Pseudomonas aeruginosa* to ciprofloxacin (26.1%). The most susceptible antibiotics were carbapenems and amikasin for *Enterobacteriales*, amikasin and gentamycin for *P. aeruginosa*, amikasin and trimethoprim-sulfamethaxazole for *A.baumannii*.

Conclusion: In our study, the frequency of gram-negative bacteria growth in blood culture was found to be 27.5%, similar to literature data. It was observed that the determined bacterial distribution was compatible with different studies. Blood culture is the most important test in the diagnosis of bacteremia and in directing the right treatment. The distribution of microorganisms isolated in bacteremia and their antibiotic resistance rates changes by center. For this reason, it was think that each hospital should determine its own data at regular intervals and guide antibiotic selection according to these results.

Key Words: Blood culture, bacteremia, antibiotic resistance

GİRİŞ

Bakteriyemi, hastaneye yatışa neden olabilen ve mortaliteyi arttıran ciddi bir sağlık sorunudur. Bu nedenle hızlı tanı ve tedavi hastaların prognozu açısından son derece önemlidir (1,2). Kan kültürü ile etken mikroorganizmaların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının saptanarak tedavinin düzenlenmesi, hastanede kalış süresi ve morbiditeyi

azaltmada, sağkalımı ise arttırmada kritik role sahiptir (2-4).

Gram negatif bakteriler, bakteriyemi varlığında sık izole edilen etkenler arasında yer almaktadır (5). Geliştirdikleri direnç mekanizmaları ile gram negatif bakteri enfeksiyonları ile mücadele giderek zorlaşmaktadır (6). Tedavi genellikle ampirik olarak başlandığı için bakterilerin direnç profilinin bilinmesi önemlidir. Antibiyotik direnç oranlarının bölgesel

olarak değiştiği gibi, hastaneden hastaneye, hatta aynı hastanenin farklı birimleri arasında da değişebileceği unutulmamalıdır (6,7). Bu amaçla çalışmamızda, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve diğer servislerden gönderilen kan kültürlerindeki gram negatif bakteri dağılımını ve antibiyotik direnç oranlarını tespit ederek ampirik tedaviye yol gösterilmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

2016-2019 yılları arasında Balıkesir Devlet Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen, erişkin hastalara ait kan kültürü örneklerinden izole edilen gram negatif bakteriler çalışmamıza dahil edilmiştir. Antibiyotik direnç durumları retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastanemiz 400 yataklı olup bunun 51'i erişkin YBÜ, 349'u yataklı servis olarak hizmet vermekte, yenidoğan YBÜ bulunmamaktadır.

Kan kültürü örnekleri BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) (Ocak 2016-Ağustos 2018) ve Rende-BC128 (Çin) (Eylül 2018-Aralık 2019) otomatize kan kültür sisteminde takip edilmiştir. Pozitif üreme sinyali alınan tüm örnekler Gram boyama yöntemi ile incelenmiş ve eş zamanlı olarak kanlı agar, Eosine Methylene Blue (EMB) agar ve çikolatamsı agar besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Tüm plaklar 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. İzolatlar, konvansiyonel yöntemler (koloni morfolojisi, Gram boyama, oksidaz testi, karbonhidrat ve sitrat kullanımı, üreaz üretimi) ve BD Phoenix 100 otomatize identifikasyon sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) ile tanımlanmıştır.

İzolatların in-vitro antibiyotik duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterleri temel alınarak Phoenix TM 100 otomatize identifikasyon sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) kullanılarak tespit edilmiştir. Otomatize sistemle genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitifliği saptanan izolatlar doğrulama yapılamamış, otomatize sistemden alınan olası sonuçlar bildirilmiştir (8). Kolistin ve tigesiklin EUCAST kriterlerine göre çalışılmadığından

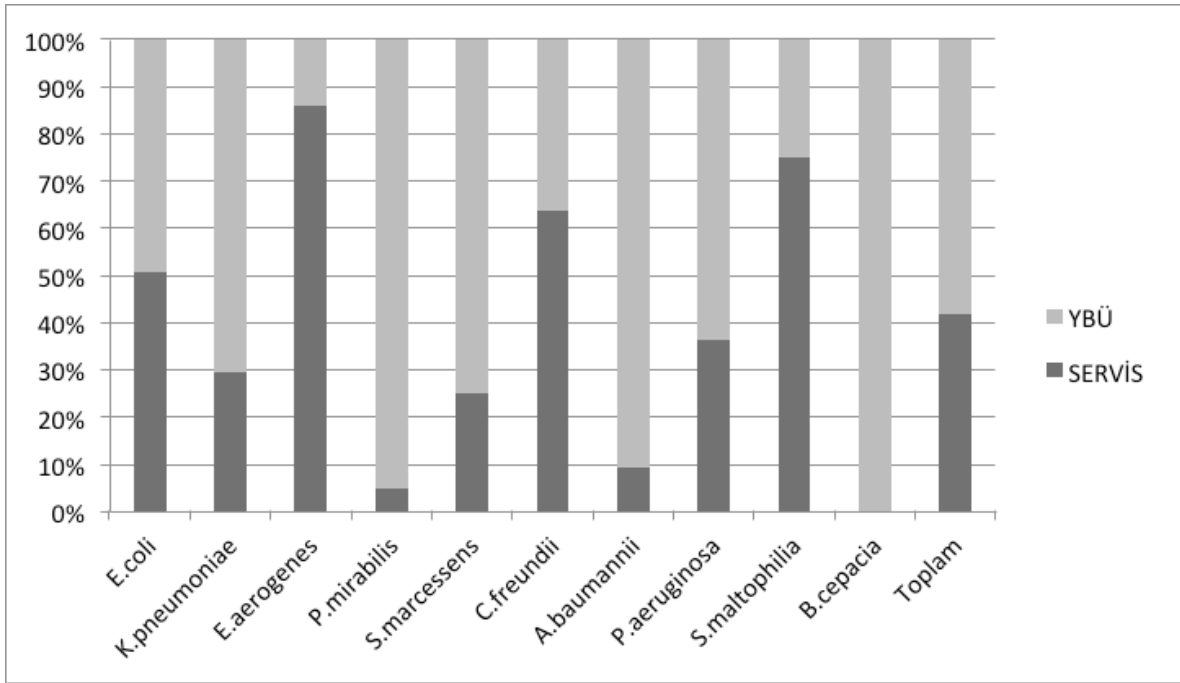
değerlendirme dışı bırakılmıştır. Hastaların kan kültürü örneklerinden izole edilen sadece ilk izolatlar çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu çalışma için Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih:22.07.2020 ve Karar No: 2020/113).

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 22.0 (SPSS INC, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak verildi. YBÜ ve servislerden gönderilen kan kültürlerindeki gram negatif bakteri dağılımlarının analizleri ve her bir antibiyotik için antimikrobiyal direnç oranlarının yıllar arasındaki değişimlerinin karşılaştırılması ki-kare testi kullanılarak gerçekleştirildi. *p* değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Dört yılda laboratuvarımıza toplam 10.315 kan kültürü (%52 YBÜ, %48 servis) gönderilmiş, bunların 3.177 (%30.8)'sinde (%66.3 YBÜ, %33.7 servis) üreme tespit edilmiştir. Servisten gelen örneklerin %21.6'sında, YBÜ'den gelen örneklerin ise %39.3'ünde üreme görülmüştür. Üreme tespit edilen kan kültürlerinin %27.5 (873 örnek: 508'i YBÜ, 365'i servis)'inde gram negatif bakteri izole edilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir. İzole edilen gram negatif bakterilerin %38.7'sinin *Escherichia coli*, %25'inin *Klebsiella pneumoniae*, %12.3'ünün diğer *Enterobacterales* türleri (*Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*), %10.1'inin *Pseudomonas aeruginosa*, %10'unun *Acinetobacter baumannii*, %3.9'unun diğer nonfermenter gram negatif bakteriler (*Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia*) olduğu görülmüştür (Şekil 1). Kan kültüründe üreyen gram negatif bakterilerin dağılımı açısından servis ve YBÜ'de izole edilen etkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (*p*=0.003). Buna göre *E. aerogenes*, *C. freundii* ve *S. maltophilia* servis hastalarında daha sık izole



Şekil 1. Kan kültüründe üreyen gram negatif bakterilerin dağılımı

* YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

edilirken *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcessens*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *B. cepacia* YBÜ hastalarında daha sık saptanmıştır.

Çalışmamızda test edilen antibiyotiklere karşı en yüksek direnç oranları *A. baumannii* izolatlarında saptanmıştır. *E. coli* izolatlarının en dirençli olduğu antibiyotik ampisilin (%76.6), *K. pneumoniae* ve diğer *Enterobacterales* türlerinin amoksisilin-klavulanat (AMC) (%65.9 ve %43.9), *A. baumannii*'nin karbapenemler (%95.4), *P. aeruginosa*'nın ise siprofloksasin (%26.1) olarak saptanmıştır (Tablo 1). *S. maltophilia* izolatlarında sadece trimetoprim-sülfametoksazole (TMP-SXT) karşı antibiyotik duyarlılık testi çalışılmış ve tüm izolatlar duyarlı bulunmuştur.

E. coli'de AMC ($p=0.007$) ve seftriakson ($p<0.001$); *K. pneumoniae*'de AMC ($p<0.001$), amikasin ($p=0.003$), gentamisin ($p<0.001$), netilmisin ($p<0.001$), seftriakson

($p<0.001$), siprofloksasin ($p=0.001$), karbapenemler ($p<0.001$), piperasilin-tazobaktam (TZP) ($p<0.001$) ve TMP-SXT ($p<0.001$); diğer *Enterobacterales* türlerinde gentamisin ($p=0.003$), netilmisin ($p=0.001$), seftriakson ($p=0.005$), siprofloksasin ($p<0.001$) ve TMP-SXT ($p<0.001$); *A. baumannii*'de amikasin ($p<0.001$), gentamisin ($p<0.001$), netilmisin ($p=0.010$), siprofloksasin ($p=0.001$), karbapenemler ($p<0.001$) ve TMP-SXT ($p<0.001$); *P. aeruginosa*'da seftazidim ($p=0.002$), siprofloksasin ($p<0.001$), karbapenemler ($p<0.001$) ve TZP ($p<0.001$)'ye karşı saptanan direnç oranları servis hastalarına kıyasla YBÜ hastalarında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. GSBL oranları açısından servis ve YBÜ arasında *E. coli* izolatlarında anlamlı fark tespit edilirken ($p=0.011$) *K. pneumoniae*'de fark bulunmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Kan kültüründe üreyen gram negatif bakterilerin kliniklere göre antibiyotik direnç profili (%)

	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>			Diğer <i>Enterobacteriales</i> türleri			<i>A. baumannii</i>			<i>P.aeruginosa</i>							
	Ser n=171	YBÜ n=167	Top n=338	p değeri	Ser n=64	YBÜ n=154	Top n=218	p değeri	Ser n=66	YBÜ n=41	Top n=107	p değeri	Ser n=8	YBÜ n=79	Top n=87	p değeri	Ser n=32	YBÜ n=56	Top n=88	p değeri
AMP	71.9	81.4	76.6	0.098	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AMC	48.5	67.7	58.0	0.007	42.2	75.3	65.6	<0.001	39.4	51.2	43.9	0.088	-	-	-	-	-	-	-	-
AK	4.1	6.6	5.3	0.516	7.8	22.1	17.9	0.003	1.5	4.9	2.8	0.174	37.5	64.6	62.1	<0.001	0.0	1.8	1.1	0.316
GEN	32.2	38.9	35.5	0.374	20.3	44.2	37.2	<0.001	7.6	22.0	13.1	0.003	50.0	89.9	86.2	<0.001	6.3	7.1	6.8	0.774
NET	-	-	-	-	21.9	45.5	38.5	<0.001	7.6	24.4	14.0	0.001	75.0	89.9	88.5	0.010	15.6	26.8	22.7	0.054
CRO	26.3	67.7	46.7	<0.001	39.1	75.3	64.7	<0.001	3.0	14.6	7.5	0.005	-	-	-	-	-	-	-	-
CAZ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.3	21.4	15.9	0.002
CEF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.3	12.5	10.2	0.138
CIP	49.7	58.1	53.8	0.202	40.6	63.0	56.4	0.001	3.0	24.4	11.2	<0.001	37.5	96.2	90.8	<0.001	6.3	37.5	26.1	<0.001
KARB	0.0	3.0	1.5	0.081	7.8	37.7	28.9	<0.001	0.0	2.4	0.9	0.155	50.0	100	95.4	<0.001	0.0	14.3	9.1	<0.001
TZP	17.0	18.0	17.5	0.852	23.4	64.3	52.3	<0.001	3.0	9.8	5.6	0.074	-	-	-	-	0.0	17.9	11.4	<0.001
TMP-SXT	48.0	58.1	53.0	0.157	29.7	61.7	52.3	<0.001	3.0	26.8	12.2	<0.001	37.5	62.0	59.8	<0.001	-	-	-	-
GSSL	46.2	64.7	55.3	0.011	31.3	37.7	35.8	0.370	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*AMP: Ampisilin, AMC: Amoksisilin-Klavulanat, AK: Amikasin, GEN: Gentamisin, NET: Netilmisin, CRO: Seftriakson, CAZ: Seftezidim, CIP: Siprofloksasin, KARB: İmipenem ve Meropenem, TZP: Piperasilin-Tazobaktam, TMP-SXT: Trimethoprim-Sülfametoksazol, GSSL: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Ser: Servis, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, Top: Toplam

E. coli izolatlarında ampisilin ($p=0.004$), gentamisin ($p<0.001$), seftriakson ($p<0.001$), karbapenemler ($p=0.007$) ve TMP-SXT ($p=0.012$); *K. pneumoniae*'da AMC ($p=0.001$), amikasin ($p<0.001$), netilmisin ($p<0.001$), seftriakson ($p<0.001$), siprofloksasin ($p<0.001$), karbapenemler ($p<0.001$), TZP ($p<0.001$) ve TMP-SXT ($p<0.001$); diğer *Enterobacterales* türlerinde AMC ($p<0.001$), amikasin ($p<0.001$), gentamisin ($p<0.001$), netilmisin ($p=0.013$), seftriakson ($p=0.015$), siprofloksasin ($p<0.001$), karbapenemler ($p=0.002$) ve TMP-SXT ($p=0.009$); *A. baumannii*'de

amikasin ($p<0.001$), gentamisin ($p=0.038$), netilmisin ($p=0.001$), siprofloksasin ($p<0.001$), karbapenemler ($p<0.001$) ve TMP-SXT ($p<0.001$); *P. aeruginosa*'da amikasin ($p=0.028$), gentamisin ($p<0.001$), netilmisin ($p=0.001$), seftazidim ($p<0.001$), sefepim ($p<0.001$), siprofloksasin ($p<0.001$), karbapenemler ($p=0.004$) ve TZP ($p<0.001$)'ye karşı saptanan direnç oranlarında yıllar içinde anlamlı artış tespit edilmiştir. GSBL oranları açısından *K. pneumoniae* izolatlarında yıllar arasında anlamlı fark tespit edilirken ($p<0.001$) *E. coli*'de fark bulunmamıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Kan kültüründe üreyen gram negatif bakterilerin yıllara göre antibiyotik direnç profili (%)

		AMP	AMC	AK	GEN	NET	CRO	CAZ	CEF	CİP	KAR	TZP	TMP-SXT	GSBL
<i>E. coli</i>	2016	86.5	54.8	-	42.9	-	31	-	-	61.1	4.0	23.0	58.0	54.0
	2017	67.4	58.9	-	34.7	-	57.9	-	-	49.5	0.0	15.8	54.7	57.9
	2018	76.2	63.1	-	34.5	-	60.7	-	-	52.4	0.0	13.1	60.7	60.7
	2019	66.7	54.5	-	12.1	-	39.4	-	-	42.4	0.0	12.1	39.4	54.5
	<i>p</i>	0.004	0.525	-	<0.001	-	<0.001	-	-	0.059	0.007	0.131	0.012	0.800
<i>K. pneumoniae</i>	2016	-	55.1	6.1	28.6	36.7	51	-	-	40.8	6.1	34.7	36.7	44.9
	2017	-	80.0	18.5	46.2	55.4	68	-	-	60.0	36.9	64.6	68.0	30.9
	2018	-	66.7	12.8	38.5	46.2	79.5	-	-	74.4	23.1	56.4	43.6	56.4
	2019	-	58.5	29.2	33.8	18.5	63.1	-	-	55.4	41.5	50.8	53.8	21.5
	<i>p</i>	-	0.001	<0.001	0.054	<0.001	<0.001	-	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Diğer <i>Enterobacterales</i> türleri	2016	-	10.6	0.0	10.6	12.8	10.6	-	-	10.6	0.0	6.4	8.5	-
	2017	-	61.8	2.9	17.6	20.6	5.9	-	-	8.8	0.0	5.9	11.8	-
	2018	-	70.6	11.8	17.6	5.9	5.9	-	-	23.5	5.9	5.9	11.8	-
	2019	-	100	0.0	0.0	11.1	0	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	-
	<i>p</i>	-	<0.001	<0.001	<0.001	0.013	0.015	-	-	<0.001	0.002	0.158	0.009	-
<i>A. baumannii</i>	2016	-	-	42.1	89.5	94.7	-	-	-	89.5	100	-	47.4	-
	2017	-	-	34.5	79.3	86.2	-	-	-	89.7	93.1	-	65.5	-
	2018	-	-	100	92.6	88.9	-	-	-	100	100	-	70.4	-
	2019	-	-	75.0	83.3	75.0	-	-	-	75.0	83.3	-	41.7	-
	<i>p</i>	-	-	<0.001	0.038	0.001	-	-	-	<0.001	<0.001	-	<0.001	-
<i>P. aeruginosa</i>	2016	-	-	0.0	5.3	13.2	-	26.3	15.8	15.8	7.9	13.2	-	-
	2017	-	-	3.4	6.9	31.0	-	3.4	3.4	37.9	6.9	17.2	-	-
	2018	-	-	0.0	20.0	20.0	-	0.0	0.0	20.0	20.0	0.0	-	-
	2019	-	-	0.0	0.0	36.4	-	9.1	9.1	36.4	9.1	0.0	-	-
	<i>p</i>	-	-	0.028	<0.001	0.001	-	<0.001	<0.001	<0.001	0.004	<0.001	-	-

*AMP: Ampisilin, AMC: Amoksisilin-Klavulanat, AK: Amikasin, GEN: Gentamisin, NET: Netilmisin, CRO: Seftriakson, CAZ: Seftazidim, CİP: Siprofloksasin, İM: İmipenem, MEM: Meropenem, TZP: Piperasilin-Tazobaktam, TMP-SXT: Trimethoprim-Sülfametoksazol, GSBL: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz

TARTIŞMA

Bakteriyemi ve sepsis, yüksek mortalite, hastanede kalış süresinde uzama ve maliyet üzerine olumsuz etkileri nedeniyle önemli sağlık problemleri arasında yer alır (9). Kan dolaşımı örnekleri rehberine göre tanıda altın standart olan kan kültürünün pozitiflik oranı %6-12 arasında olmalıdır (10). Yaptığımız çalışmada tüm yatan hastalarda pozitiflik oranı %30.8 saptanırken serviste yatan hastalara ait kültürlerde %21.6, YBÜ'de yatan hastalara ait kültürlerde %39.3 olarak tespit edilmiş ve belirtilen orana göre yüksek saptanmıştır. Bu durum bize, hastanemizde kan dolaşım örnekleri rehberine göre uygun sayıda kan kültürü alınmadığını, hastalardan daha fazla sayıda kültür örneği alınırca bu oranın azalacağını düşündürmektedir.

Kan kültüründe gram negatif bakteri üreme sıklığı farklı çalışmalarda %17-59.3 arasında bildirilmektedir (11). Çalışmamızda bu oran %27.5 olarak saptanmıştır ve bildirilen aralığa uygundur. Kan kültüründen izole edilen gram negatif bakteriler içinde *E. coli* genel olarak ilk sırada izole edilmektedir (12,13). Kan kültüründeki etken dağılımını değerlendiren farklı bir çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde gram negatif bakterilerin %59.7'sini *E. coli*, %23.6'sını *K. pneumoniae*, %9.7'sini *P. aeruginosa* ve %7'sini *A. baumannii* türlerinin oluşturduğunu saptamışlardır (14).

AMC, seftiakson, siprofloksasin ve TMP-SXT *Enterobacterales* kaynaklı enfeksiyonlarda sıklıkla tedavide ilk tercih olarak kullanılmaktadırlar (15). Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDS) 2016 verilerine göre invaziv *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında sırasıyla; AMC direnci %64.6 ve %76.8, seftiakson direnci %51.1 ve %68.5, siprofloksasin direnci %54.2 ve %62.7 olarak saptanmış, her iki bakteri için de aminopenisilinler, üçüncü kuşak sefalosporinler ve florokinolonlara direnç yüzdelerinin oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (13). Yaptığımız çalışmada da *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında en yüksek direnç oranları AMC, seftiakson, siprofloksasin

ve TMP-SXT'ye karşı saptanmıştır. *K. pneumoniae*'da dört antibiyotik grubuna da yıllar içinde anlamlı direnç artışı görülürken *E. coli*'de sadece seftiakson ve TMP-SXT'ye karşı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar belirtilen antibiyotiklerin ampirik tedavide daha dikkatli kullanılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

UAMDS 2016 yılında GSBL oranlarını *E. coli*'de %47.8, *K. pneumoniae*'da %58 olarak raporlamıştır (13). Çalışmamızda 2016 yılında saptanan GSBL pozitifliği *E. coli* izolatlarında Türkiye ortalamasının üzerinde, *K. pneumoniae*'da ise altında bulunmuştur. Ek olarak GSBL oranları *E. coli* izolatlarında YBÜ'den izole edilen izolatlarda servistekilere göre daha yüksek saptanmıştır. *K. pneumoniae*'da da GSBL pozitifliği yıllar içinde anlamlı artış göstermiştir. Hastanelerde yaygın enfeksiyonlara neden olabilen GSBL pozitif izolatların yayılımını önlemek için etkin enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanması gerektiği kanaatindeyiz.

Yaptığımız çalışmada tüm *Enterobacterales* türlerinde en düşük direnç oranları karbapenemlere ve amikasinine karşı saptanmıştır. Çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak kolistin ve tigesiklin EUCAST kriterleri doğrultusunda çalışmadığı için değerlendirilmeye alınmamıştır. Birçok çalışmada çalışmamıza benzer şekilde kolistin ve tigesiklin dışında en düşük direnç oranları karbapenemlere ve amikasinine karşı bildirilmektedir (2-4,6). GSBL pozitif izolatların tedavisinde ilk tercih olarak kullanılmaları son yıllarda *K. pneumoniae* başta olmak üzere *Enterobacterales* türlerinde de karbapenem grubu antibiyotiklere direnç oranlarının artmasına neden olmuştur (16). Ülkemizin de katılımcısı olduğu Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (CAESAR) 2016 ve 2017 verilerine göre karbapenem direncinin *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* türlerinden sadece *K. pneumoniae* izolatlarında arttığı bildirilmiştir (2016 yılı %30, 2017 yılı %32) (17-18). Yaptığımız çalışmada *E. coli* ve diğer *Enterobacterales* türlerinde sıfıra yakın direnç saptanırken bu oran *K. pneumoniae* izolatlarında %30'a yakın bulunmuş, yıllar içinde

de anlamlı artış gösterdiği tespit edilmiştir. Hatta YBÜ'de yatan hastalara ait kan kültürlerinde karbapenem direncinin %40'lara yaklaştığı ve servis hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Bu oranlar karbapenem dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının hastanemiz için tehdit oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Kontrolsüz antibiyotik kullanımı dirençli izolatların artmasına neden olmakta ve tedavi başarısını düşürmektedir (19). *A. baumannii* enfeksiyonlarında ilk tercih olarak sıkça kullanılan karbapenemlere direnç %88.2-100 oranında değişmektedir (11,12,20,21). Çalışmamızda *A. baumannii* izolatlarında karbapenemler %95.4 direnç oranıyla en yüksek dirence sahip antibiyotik olarak tespit edilmiştir. Amikasin ve TMP-SXT hariç diğer tüm antibiyotiklere de %85'in üzerinde ciddi direnç saptanmıştır. Direnç oranlarının yıllar içindeki seyrine baktığımızda artma-azalma şeklinde bir grafik sergilediği, en yüksek oranların 2016 ve 2018 yılında tespit edildiği izlenmektedir. Bu dalgalanmanın direncin yüksek olduğu yıllarda kombine tedavi rejimlerinin sıklıkla tercih edilmesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca *A. baumannii* izolatlarının büyük çoğunluğunun YBÜ'de yatan hastalara ait kan kültürlerinden izole edildiği görülmüştür. Tüm bu sonuçlar *A. baumannii* enfeksiyonlarının yatan hastalar, özellikle de YBÜ'de yatanlar, için hem görülme sıklığı hem de direnç oranları açısından önemli bir problem olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda aminoglikozit grubunda amikasin, gentamisin ve netilmisin değerlendirilmiştir. Amikasin, *A. baumannii* hariç diğer tüm izolatlarda en etkili antimikrobiyal ajan olarak saptanırken *A. baumannii*'de ikinci etkili antibiyotik olarak tespit edilmiştir. *P. aeruginosa* hariç tüm izolatların gentamisine ve netilmisine karşı direnç oranlarının amikasine göre daha yüksek olduğu görülmüş, netilmisin aminoglikozitler içerisinde en yüksek direnç saptanan antibiyotik olmuştur. Yapılan çalışmalara baktığımızda birçoğunda çalışmamıza benzer şekilde

aminoglikozitler arasında duyarlılık oranı en yüksek ajan olarak amikasin bildirilmektedir (1,4,6,7). Bu durumun hastanemizde amikasinin, gentamisin ve netilmisine göre daha az reçete edilmesi ile ilişkili olduğu kanaatindeyiz.

Piperasilin-tazobaktam (TZP), anti-psödomonal etkinliği de olan geniş spektrumlu bir beta laktam/ beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonudur (22,23). Günümüzde gram negatif bakterilerde karbapenem direncinin artması TZP'nin özellikle *Enterobacterales* kaynaklı enfeksiyonlarda alternatif tedavi seçenekleri arasında değerlendirilmesine neden olmuştur (24). Çalışmamızda *K. pneumoniae* izolatlarında TZP'ye %52.3 oranında direnç saptanırken *E. coli* ve *P. aeruginosa*'da bu oran sırasıyla %17.5 ve %11.4 olarak tespit edilmiştir. *P. aeruginosa*'da yıllar içinde TZP direnci anlamlı olarak azalırken *K. pneumoniae*'da tam tersine anlamlı artış göstermiştir. *K. pneumoniae* enfeksiyonları için iyi bir seçenek olmasa da TZP'nin diğer gram negatif bakteriler için tercih edilebilir bir antibiyotik olduğunu düşünmekteyiz.

YBÜ'de yatan hastaların tedavisinde olduğu gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanılması bakterilerde direnç oranlarının artmasına neden olmaktadır (25). Yaptığımız çalışmada da, YBÜ'de yatan hastalardan izole edilen gram negatif bakterilerin test edilen tüm antibiyotiklere direnç oranlarının beklenen şekilde serviste yatan hastalarınkine göre daha yüksek olduğu, birçoğunda ise servis ve YBÜ arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur. Bu da antibiyotik direncine bizlerin de katkı sağladığımızı göstermektedir.

Sonuç olarak gram negatif bakteriler bakteriyemide sık karşılaşılan etkenlerdir. Yaptığımız çalışmada *Enterobacterales* türlerinde en yüksek direnç oranları AMC, seftiakson, siprofloksasin ve TMP-SXT'ye karşı saptanmış ve ampirik tedavide bu ajanları seçerken daha dikkatli olunması gerektiği kanaatine varılmıştır. TZP, *K. pneumoniae*'nın aksine *E. coli* ve *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi için düşük direnç oranlarıyla iyi bir seçenek gibi gözükmektedir. *A. baumannii*'den sonra *K.*

pneumoniae'da da artış gösteren karbapenem direnci yatan hastalarda bu ilaçların zorunlu durumlar dışında kullanılmaması gerektiğini, aksi takdirde ilerleyen süreçte hastanemiz için karbapenem dirençli *K. pneumoniae*'nın da *A. baumannii* gibi ciddi problem olabileceğini düşündürmektedir. Tüm bakterilerde saptanan düşük aminoglikozit direnç oranları kombine tedavi için iyi birer seçenek olabileceklerini

göstermektedir. Ayrıca antibiyotik direnç oranlarının yıllar içinde artma ya da dalgalanma şeklinde değişkenlik göstermesi de belli aralıklarla kan kültüründe üreyen mikroorganizma dağılımı ve direnç oranlarının belirlenmesi, ampirik antibiyotik seçeneklerinin bu veriler ışığında güncellenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi (Tarih:22.07.2020 ve Karar No: 2020/113).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Arabacı Ç, Kutlu O. Evaluation of microorganisms isolated from blood cultures and their susceptibility profiles to antibiotics in five years period. *J Surg Med*, 2019;3(10):729-33.
2. Tartar AS, Akbulut A. Bir enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde tedavi edilen hastaların kan kültürü sonuçlarının değerlendirilmesi: üç yıllık bir retrospektif analiz. *Klimik Derg*, 2018;31(3):218-22.
3. Demirkaya MH, Yeşilkaya A, Ok MA, Azap ÖK. İmmünokompromize hastalarda gelişen bakteriyemilerde etken dağılımı ve antibiyotik duyarlılık oranlarının belirlenmesi. *Klimik Derg*, 2017;30(1):32-5.
4. Küçükateş E, Gültekin N. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Med Bull Haseki*, 2016;54:97-102.
5. Bolukçu S, Başaran S, Çağatay A, Özsüt H, Eraksoy H. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültürlerinin prospektif olarak değerlendirilmesi. *Klimik Derg*, 2018;31(2):120-4.
6. Demirel A. Özel bir hastanede Gram-negatif bakteri izolatlarında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. *Bakırköy Tıp Derg*, 2019;15:292-8.

7. Köksal-Çakırlar F, Uyar Y, Özdemir S, Barış A, Gözün-Şaylan E, Habip Z, ve ark. 2011-2014 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç durumları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2017;74(1):55-70.
8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0, <http://www.eucast.org> [erişim10.05.2020].
9. Akyıldız Ö, Beşli Y, Kocagöz AS. Yoğun bakım ünitesinde bakteriyemi tanısı ile takip edilen hastaların değerlendirilmesi. *Cukurova Med J*, 2019;44(Suppl 1):521-8.
10. KLİMUD. Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi, Kan Dolaşımı Örnekleri, s.43, KLİMUD, Ankara (2017).
11. Müderris T, Yurtsever SG, Baran N, Özdemir R, Er H, Güngör S, ve ark. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin son beş yıldaki değişimi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2019;76(3):231-42.
12. Ergül AB, Işık H, Altıntop YA, Torun YA. Bir çocuk yoğun bakım biriminde kan kültürlerinin geriye dönük değerlendirilmesi: üç yıllık sonuçlar. *Türk Pediatri Ars*, 2017;52:154-61.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi 2016 Yıllık Raporu.
14. Taşçı L, Güreşer AS, Boyacıoğlu Zİ, Karasartova D, Özkan AT. Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kan kültürlerinden üreyen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *FLORA*, 2016;21(1):27-32.
15. Duran H, Çeken N, Atik TK. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç oranları: Dört yıllık analiz. *ANKEM Derg*, 2020;34(2):41-47.
16. Barış A, Bulut ME, Öncül A, Bayraktar B. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara ait klinik izolatların tür dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. *J Türk Soc Intensive Care*, 2017;15:21-7.
17. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance Annual report 2017.
18. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance Annual report 2018.
19. Şahin AR, Doğruer D, Nazik S, Aktemur A, Öksüz H, Aral M, ve ark. Hastane kökenli patojenlerde artan antimikrobiyal direnç sorunu: *Acinetobacter baumannii*. *Online Türk Sağ Bil Derg*, 2019;4(2):156-69.
20. Cesur S, Irmak H, Yalçın AN, Berktaş M, Baysan BÖ, Kınıklı S, ve ark. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli kültür örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ortadoğu Tıp Derg*, 2017;9(2):51-5.
21. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, Bayram A, Yılmaz-Hancı S, Şamlıoğlu P, ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2017;74(3):269-78.
22. Buehrle DJ, Shields RK, ChenL, Hao B, Press EG, Alkrouk A, et al. Evaluation of the invitro activity of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016;60(5):3227-31.
23. Suntur BM, Kuşçu F, Kaya H, Dalkıran PA. Piperasilin/tazobaktama bağlı nötropeni gelişen bir olgu sunumu. *Ege Tıp Derg*, 2015;54(3):148-50.
24. Sönmez U, Çalık Ş, Çayıröz MU, Olut AI, Arı A, Tosun S, ve ark. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*'ye bağlı bakteriyemilerde mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi ve ampirik piperasilin tazobaktam ile karbapenem tedavisi sonuçlarının karşılaştırılması. *ANKEM Derg*, 2018;32(1):1-8.
25. Kılınç Ç, Ulutaş KT, Akçimen B, Çelik L, Duran N. Yoğun bakımda geniş ilaç direnci bulunan *Pseudomonas aeruginosa* pnömonisi için kolistin tedavisi: olgu sunumu. *Cukurova Med J*, 2016;41(1):178-82.