



Kan Kültürlerinden İzole Edilen Nonfermentatif Gram Negatif Bakterilerin Çeşitli Antibiyotiklere Direnç Durumları

Resistance States of Nonfermentative Gram Negative Bacteria Isolated from Blood Cultures to Various Antibiotics

Yeliz Tanrıverdi Çaycı, Gülşah Karacan, Demet Gür Vural, Kemal Bilgin, Asuman Birinci

Department of Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun

ORCID ID: Yeliz Tanrıverdi Çaycı <https://orcid.org/0000-0002-9251-1953>, Gülşah Karacan <https://orcid.org/0000-0003-1119-1650>, Demet Gür Vural <https://orcid.org/0000-0001-2345-6789>, Kemal Bilgin <https://orcid.org/0000-0001-2345-6789>, Asuman Birinci <https://orcid.org/0000-0001-2345-6789>,

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Yeliz Tanrıverdi Çaycı, e-posta / e-mail: yeliztanriverdi@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 21-12-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 04-03-2021

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2021

Tanrıverdi Çaycı Y., Karacan G., Gür Vural D., Bilgin K., Birinci A. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Nonfermentatif Gram Negatif Bakterilerin Çeşitli Antibiyotiklere Direnç Durumları, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2021;5(1):44-49

Özet

Amaç	Bu çalışmadaki amacımız, hastanemizde çeşitli kliniklerde tedavi görmekte olan hastaların kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterileri tanımlamak, antimikrobiyal direnç profillerini incelemektir.
Yöntem	Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına Haziran 2016 – Haziran 2019 tarihleri arasında gönderilen kan kültürleri retrospektif olarak değerlendirildi. Kan kültürleri BacT/Alert (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile çalışıldı. Üreyen mikroorganizmaların tanımlanması Vitek MS (BioMérieux, Fransa) cihazı ile antibiyotik duyarlılıkları Mueller-Hinton (BioMérieux, Fransa) agarda disk difüzyon yöntemi ve Vitek2 Kompakt (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile belirlendi. Antibiyotik duyarlılık oranları EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterlerine göre değerlendirildi.
Bulgular	Laboratuvarımızda 3 yıllık sürede kan kültürlerinden 668 nonfermentatif bakteri izole edildi. İzole edilen mikroorganizmaların 299'u (%45) Acinetobacter spp. ve bunların 270'i Acinetobacter baumannii olarak tespit edildi. Örneklerden 189' u (%28) Pseudomonas spp. ve bunların 164'ü Pseudomonas aeruginosa olarak tespit edildi. Stenotrophomonas maltophilia ise 42 (%6) örnekten izole edilirken, geriye kalan 138(%21) izolatu diğer nonfermentatif bakteriler oluşturmaktadır. Acinetobacter türlerinde en yüksek direnç oranları levofloksasin ve siprofloksasine karşı %76 olarak saptanmıştır. Pseudomonas türlerinde ise en yüksek direnç oranı piperasiline karşı %32 olarak saptanmıştır. S. maltophilia izolatlarının hepsi trimetoprim/ sulfometoksazol' e duyarlı saptanmıştır.
Sonuç	Hastanemizde elde ettiğimiz kan kültürlerindeki nonfermentatif bakterilerin antibiyotik direnç sonuçları, gelecek yıllarda oluşacak antimikrobiyal direnç paternlerine ışık tutması bakımından önem taşımaktadır. Kan dolaşımı enfeksiyonu etkenlerinin ve duyarlılık testlerinin devamlı olarak takip edilerek etkin tedavi protokollerinin uygulanması gerekmektedir.
Anahtar Kelimeler	Nonfermentatif bakteri, antibiyotik direnci, kan kültürü

Abstravt

Objective	Aim of this study is to identify nonfermentative Gram-negative bacteria isolated from blood cultures of patients undergoing treatment in various clinics in our hospital, to examine antimicrobial resistance profiles
Methods	June 2016 – June 2019 blood cultures sent to the Microbiology Laboratory were retrospectively evaluated. Blood cultures were tested in BacT/Alert (BioMérieux, France) automated system of Identification of growth microorganisms were tested in Vitek MS (BioMérieux, France) automated system and antibiotic sensitivity determined on Mueller - Hinton (BioMérieux, France) agar by disk diffusion method and Vitek2 Kompakt (BioMérieux, France) automated system. Antibiotic susceptibility rates were evaluated according to EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) criteria.
Results	Over a period of 3 years, 668 nonfermentative bacteria were isolated from blood cultures. The 299 (45%) of the microorganisms isolated are Acinetobacter spp. and 270 of them were identified as Acinetobacter baumannii. And 189 (28%) of them were Pseudomonas spp. and 164 of them were identified as Pseudomonas aeruginosa. Stenotrophomonas maltophilia was isolated from 42 (6%) specimen. Acinetobacter spp. has the highest resistance rates against levofloxacin and ciprofloxacin as 76%. Pseudomonas spp. has the highest resistance rates against piperacillin as 32%. All Stenotrophomonas maltophilia isolates were found to be sensitive to trimetoprim/ sulfamethoxazole.
Conclusion	Antibiogram results of nonfermentative Gram negative bacteria in blood cultures obtained in our hospital, is important to shed light on the antimicrobial resistance patterns that will occur in the coming years. Blood-stream infection factors and sensitivity tests should be followed continuously and effective treatment protocols should be applied
Keywords	Nonfermentative bacteria, antibiotic resistance, blood culture

GİRİŞ

Kan dolaşımı enfeksiyonu mortalite ve morbiditesi yüksek bir klinik tablodur. Tanı yöntemlerindeki gelişmeler rağmen bakteriyemi tanısında kan kültürleri en duyarlı ve güvenilir yöntem olma özelliğini korumaktadır. Kan kültürleri izole edilen mikroorganizmaların kısa sürede tanısının yapılarak kliniğe bildirilmesi ve antibiyotik tedavisine en kısa sürede başlanması için büyük önem taşır. Etken mikroorganizmaların dağılımları ve antimikrobiyal direnç oranları kliniklere göre değişebilmektedir.^{1,2,3,4} *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Stenotrophomonas maltophilia* türleri önemli etkenler arasında yer alan nonfermentatif Gram negatif bakterilerdir.⁵

Nonfermentatif Gram negatif bakteriler doğada ve hastane ortamında her yerde bulunarak hem endojen hem de eksojen enfeksiyonlara neden olabilirler. İmmünespresif, mekanik ventilatör, kalıcı katater veya invaziv tanı, tedavi yöntemleri uygulanmış hastalarda ciddi fırsatçı nozokomial enfeksiyonlara neden olmaktadır. Doğal dirençler ve kazanılmış mutasyonlarla çoklu antibiyotik direncine sahip olabilmektedirler.⁶⁻¹³ Artan direnç, bakteriyemi tedavisinde kullanılacak antibiyotik seçeneklerini sınırlamakla beraber tedavinin başarısız olmasına, mortalite ve morbiditenin artmasına, hastanede kalım süresinin uzamasına ve sağlık hizmetlerinde maliyet artışına neden olmaktadır.^{12,14,15,16}

Çalışmamızda, hastanemizde çeşitli kliniklerde tedavi görmekte olan hastaların kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterileri tanımlamak, antimikrobiyal direnç profillerini incelemek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında Haziran 2016 – Haziran 2019 tarihleri arasında kan kültürlerinden izole edilen 668 adet nonfermentatif Gram negatif bakteri üremesi retrospektif olarak değerlendirildi. Kan kültürleri BacT/Alert (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile çalışıldı. Pozitif üreme sinyali veren şişelerden alınan örnekler %5 koyun

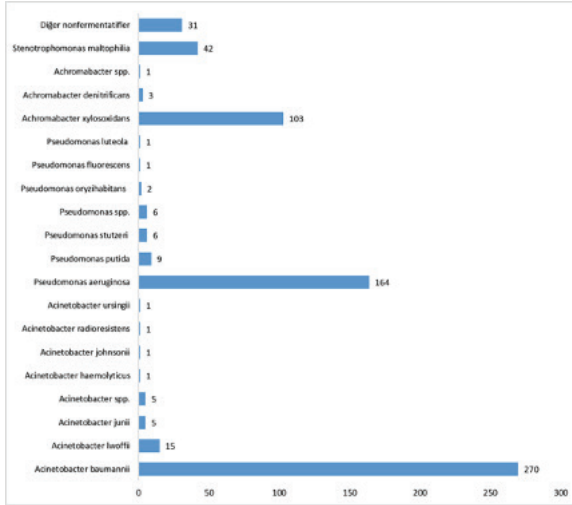
kanlı agara (Oxoid, Fransa) ve “eosin methylene blue” (EMB) agarına (Oxoid, Fransa) ekilerek 24-48 saat inkübe edildi. Üreyen mikroorganizmaların tanımlanması Vitek MS (BioMérieux, Fransa) ile antibiyotik duyarlılıkları Vitek2Kompakt (BioMerieux, Fransa) otomatize sistemi ve *S. maltophilia* izolatlarında trimetoprim/ sülfometoksazol duyarlılığı Mueller- Hinton (BioMérieux, Fransa) agarda disk difüzyon yöntemi ile belirlendi. Antibiyotik duyarlılık oranları EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterlerine göre değerlendirildi.

BULGULAR

Laboratuvarımızda üç yıllık sürede kan kültürlerinden 668 nonfermentatif bakteri izole edildi. İzole edilen mikroorganizmaların 299’u (%45) *Acinetobacter spp.* ve bunların 270 tanesi *A. baumannii*, 15 tanesi *A. lwoffii*, 5 tanesi *Acinetobacter spp.*, 5 tanesi *A. junii*, 1 tanesi *A. haemolyticus*, 1 tanesi *Acinetobacter johnsonii*, 1 tanesi *Acinetobacter radioresistens*, 1 tanesi *Acinetobacter ursingii* olarak tanımlanmıştır. *Pseudomonas spp.* 189 (%28) örnekten izole edilirken bunların 164 tanesi *P. aeruginosa*, 9 tanesi *P. putida*, 6 tanesi *Pseudomonas spp.*, 6 tanesi *P. stutzeri*, 2 tanesi *P. oryzihabitans*, 1 tanesi *P. fluorescens*, 1 tanesi *P. luteola* olarak tanımlanmıştır. *S. maltophilia* 42 (%6) örnekten izole edilmiştir. *Achromobacter* türleri 107 (%16) örnekten izole edilirken ve bunların 103’ü (%96) *Achromobacter xylosoxidans*, 3’ü (%3) *Achromobacter denitrificans*, 1’i (%1) *Achromobacter spp.* olarak tanımlanmıştır. Geriye kalan 31 (%5) örnekten ise diğer nonfermentatif bakteriler izole edilmiştir. İzole edilen nonfermentatif bakterilerin dağılımı çizim 1’de verilmiştir.

Acinetobacter türlerinde en yüksek direnç oranları levofloksasin ve siprofloksasin için %76 olarak saptanırken, en duyarlı oldukları antibiyotik amikasin (%67) olarak saptanmıştır. *Pseudomonas* türlerinde en yüksek direnç oranı piperasiline (%32) karşı saptanırken, en duyarlı oldukları antibiyotik amikasin (%93) olarak saptanmıştır. *S. maltophilia*’ ların hepsi trimetoprim/sülfometoksazole duyarlı saptanmıştır. İzolatların antibiyotiklere direnç oranları

Tablo 1’de verilmiştir. İzolatların antibiyotiklere direnç oranlarının yıllara göre dağılımı ise Tablo 2 ve 3’de verilmiştir.



Çizim 1. İzole edilen nonfermentatif bakterilerin dağılımı

Antibiyotik	Acinetobacter spp. (n=299)	Pseudomonas spp. (n=189)	S. maltophilia (n=42)
Trimethoprim / Sülfometoksazol	184 (63)		0 (0)
Piperasilin	.*	59 (32)	.*
Piperasilin / Tazobaktam	.*	51 (28)	.*
Sefepim	.*	36 (20)	.*
Seftazidim	.*	37 (20)	.*
İmipenem	222 (75)	49 (27)	.*
Meropenem	224 (75)	30 (16)	.*
Levofloksasin	226 (76)	48 (26)	.*
Ciprofloksasin	225 (76)	44 (24)	.*
Amikasin	100 (33)	13 (7)	.*
Gentamisin	176 (59)	19 (10)	.*
*Test edilmedi			

Tablo 2. Acinetobacter spp. antibiyotik direnç oranlarının yıllara göre dağılımı [n(%)].

Antibiyotik	2016 (n:61)	2017 (n:111)	2018 (n:91)	2019 (n:36)
Amikasin	16 (26)	43 (39)	20 (22)	21 (58)
Gentamisin	29 (48)	68 (61)	54 (59)	25 (69)
İmipenem	38 (62)	89 (80)	68 (75)	27 (78)
Meropenem	38 (62)	91 (82)	68 (75)	27 (75)
Levofloksasin	39 (64)	92 (83)	68 (75)	27 (75)
Ciprofloksasin	39 (64)	92 (83)	67 (74)	27 (75)
Kolistin	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Trimethoprim / Sülfometoksazol	36 (59)	68 (61)	58 (64)	22 (61)

Tablo 3. Pseudomonas spp. antibiyotik direnç oranlarının yıllara göre dağılımı [n(%)].

Antibiyotik	2016 (n:36)	2017 (n:61)	2018 (n:63)	2019 (n:29)
Piperasilin	5(14)	14(23)	25 (40)	15 (52)
Piperasilin / tazobaktam	5 (14)	14 (23)	22 (35)	10 (34)
Sefepim	3 (8)	9 (15)	16 (25)	8 (28)
Seftazidim	3 (8)	8 (13)	17 (27)	9 (31)
Amikasin	2 (6)	0 (0)	4 (6)	7 (24)
Gentamisin	5 (14)	2 (3)	5 (8)	7 (24)
Levofloksasin	2 (6)	14 (23)	20 (32)	12 (41)
Ciprofloksasin	2 (6)	10 (16)	21 (33)	11 (38)
İmipenem	6 (17)	14 (23)	18 (29)	11 (38)
Meropenem	5 (14)	9 (15)	10 (16)	6 (21)
Kolistin	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)

TARTIŞMA

Kan dolaşımı enfeksiyonları, yüksek mortalite ve morbiditeyle seyrettiklerinden, erken tanı ve tedavi mortalite oranlarının azaltılabilmesi açısından önem taşımaktadır.¹⁷ Erken tedavi, uygun ampirik tedavinin mümkün olan en kısa sürede başlanmasıyla sağlanır. Dolayısıyla bakteriye-niye neden olan mikroorganizmaları ve antibiyotik direnç profillerini bilmek bu klinik tablonun tedavisinde oldukça önemli rol oynar.¹⁸ Nonfermentatif bakterilerde tedavide kullanılan birçok antibiyotiğe karşı yüksek direnç oranları saptanmaktadır. Özellikle yıllar içinde dikkat çeken direnç

artışları ve çoklu ilaca dirençli *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* türlerinin ortaya çıkması günümüzde ciddi tedavi sorunlarına yol açmaktadır.^{19,20,21} Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization, WHO) Şubat 2017'de yayınladığı yeni antibiyotiklere acilen ihtiyaç duyulan öncelikli patojenler listesinde *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* öncelikli 1 (kritik) grubunda yer almaktadır.²²

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) 2016 yılı epidemiyolojik raporunda, yoğun bakım ünitelerinde görülen kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık izole edilen nonfermentatif gram negatif etkenin Çek Cumhuriyeti, Fransa, Almanya, Macaristan, Malta, İspanya, Portekiz ve Slovakya'da *P. aeruginosa*; İtalya, Romanya ve Litvanya'da ise *A. baumannii* olduğu rapor edilmiştir.²³

Ülkemizde Ergül ve ark. 2013-2016 yılları arasında kan kültürlerinden en sık izole ettikleri nonfermentatif bakterinin *Pseudomonas spp.* olduğunu; bunu *Acinetobacter spp.*'nin takip ettiğini, diğer nadir görülen nonfermentatif bakterilerin ise *Alcaligenes spp.*, *S. maltophilia* ve *Sphingomonas paucimobilis* olduğunu bildirmişlerdir.²⁴ Şirin ve ark. 2012-2015 yılları arasında yaptıkları çalışmada en sık izole ettikleri nonfermenter bakterinin *A. baumannii* olduğunu; bunu *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*'nin takip ettiğini bildirmişlerdir.²⁵

Çalışmamızda ise en sık izole edilen nonfermentatif bakteri *Acinetobacter spp.* (%45) olup; bunu *Pseudomonas spp.* (%28), *Achromabacter spp.* (%16), *Stenotrophomonas maltophilia* (%6) takip etmektedir.

Diekema ve ark. 1997- 2016 yılları arasında farklı kıtalardan 45 ülkenin katılımıyla elde edilen izolatlarla yaptıkları çalışmada *Acinetobacter spp.*'lerde antibiyotik direnç oranlarını gentamisin için %61 bularak çalışmamıza benzer şekilde saptamışlardır. *Acinetobacter spp.*'lerde imipenem ve meropenem için direnç oranlarını sırasıyla %38,8- %39 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ise *Acinetobacter*

spp.'lerde %75 oranında karbapenemlere direnç vardır ve daha yüksek saptanmıştır. Yüksek direnç gelişiminde ampirik tedavide son yıllarda sıklıkla karbapenemlerin seçiminin etken olduğu düşünülebilir. Aynı çalışmada *A. baumannii* izolatlarında direnç oranlarını levofloksasin için %66,7, siprofloksasin için %67,6 olarak saptamışlardır.²⁶ Çalışmamızda ise *Acinetobacter spp.*'lerde kinolonlara karşı direnç oranları daha yüksek (%76) saptanmıştır.

Sambyal ve ark. 2013 yılında Hindistan'da yaptıkları çalışmada, *A. baumannii* izolatlarında direnç oranlarını amikasin için %55,6, gentamisin için %62,3, imipenem için %64,5, ve siprofloksasin için %66,65 olarak saptamışlardır.²⁷ Çalışmamızda ise *Acinetobacter spp.* İzolatlarında karbapenem ve kinolon direnç oranları daha yüksek, gentamisin (%59) için benzer oranlarda direnç saptanmıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Ergül ve ark. *Acinetobacter spp.*'de karbapenem direncini %100, aminoglikozid direncini %90 olarak saptayıp, kolistine ise direnç saptamamışlardır. Çalışmamızda *Acinetobacter spp.*'de karbapenem direnci %75, amikasin direnci %33 ve gentamisin direnci %59 olarak daha düşük saptanmıştır.

Şirin ve ark. *A. baumannii* izolatlarında aminoglikozid direncini amikasin ve gentamisin için sırasıyla %63,5-%73,1 saptayarak, trimetoprim/sülfomethoksazol (%54,8) ve kolistinden (%0) sonra üçüncü en etkili antibiyotik olarak bildirmişlerdir.²⁵ Çalışmamızda da benzer şekilde hem *Acinetobacter spp.* hem de *Pseudomonas spp.* izolatlarına aminoglikozidler etkili olarak bulunmuştur.

Diekema ve ark. *P. aeruginosa* izolatlarında direnç oranlarını seftazidim için %22,3, sefepim için %20,1, piperasilin/tazobaktam için %26,2, olarak çalışmamızdaki oranlara benzer şekilde saptamışlardır. İmipenem ve meropenem için direnç oranlarını sırasıyla %12,7- %10,8 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ise *Pseudomonas* türlerinde imipenem ve meropenem direnç oranı sırasıyla %27 ve %16 olarak daha yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada *P. aeru-*

ginosa izolatlarında direnç oranlarını amikasin için %10, gentamisin için %20,2, levofloksasin için %33,8, siprofloksasin için %29 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ise *Pseudomonas spp.* izolatlarında direnç oranları amikasin ve gentamisin için %7 ve %10 ve levofloksasin ve siprofloksasin için %26 ve %24 olarak daha düşük bulunmuştur. Çoklu ilaca dirençli nonfermentatif bakterilerin kan dolaşımı enfeksiyonlarında terapötik olarak en kritik grubu oluşturmaktadır.²⁶

Sambyal ve ark. *P. aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnç oranlarını seftazidim için %36, sefepim için %40, piperasilin için %92, piperasilin/tazobaktam için %40, imipenem için %40, amikasin için %44, gentamisin için %48 siprofloksasin için %48 olarak saptamışlardır.²⁷ Çalışmamızda *Pseudomonas spp.* izolatlarının antibiyotik direnç oranlarında 2019 yılına doğru gittikçe artış olduğu görülmektedir; fakat yine de çalışmamızda test edilen antibiyotiklere direnç daha düşük oranlardadır.

Ergül ve ark. *P. aeruginosa* izolatlarında amikasine %7,1, gentamisine %18,6, karbapenemlere %62,5, siprofloksasine %12,5 direnç saptamışlardır. Bu direnç oranlarını göz önüne aldıklarında *Pseudomonas* enfeksiyonu düşünülen hastalarda ampirik tedavide karbapenemlerden önce siprofloksasin ve aminoglikozidler tercih edilebileceğini bildirmişlerdir.²⁴ Çalışmamızda siprofloksasin direnci %24, amikasin ve gentamisin direnci sırasıyla %7 ve %10 olarak saptanmıştır; Aminoglikozidlere 2019 yılında ciddi direnç artışı (%24) dikkat çekmektedir. Şirin ve ark., *P. aeruginosa* suşlarında amikasin ve gentamisin için direnç oranlarını sırasıyla %20 ve %25 oranlarıyla kolistinden sonra en etkili antibiyotik olarak bildirmişlerdir.²⁵

Çalışmamızda *Acinetobacter spp.*'lerde test edilen antibiyotiklere direnç oranları *Pseudomonas spp.*'lerden daha yüksek saptanmıştır. Ülkemizde Gür ve ark. 2017- 2018 yılında elde ettikleri verilerde çalışmamıza benzer şekilde *A. baumannii* izolatlarında antibiyotik direnç oranlarını *P. aeruginosa* izolatlarına göre daha yüksek saptamışlardır.²⁸

S. maltophilia, özellikle immunsupresif hastalarda mekanik ventilatör ilişkili pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonu gibi nozokomiyal enfeksiyonların etkenidir. Penisilin, sefalosporin, karbapenem, aminoglikozidler dahil çoğu antibiyotiğe dirençli olduğu için tedavisinde trimetoprim/ sülfometoksazol önerilmektedir.^{29,30,31,32,33} Çalışmamızda bu antibiyotiğe karşı direnç saptanmamıştır fakat trimetoprim/ sülfomethoksazole karşı direnç bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.^{34,35} Gales ve ark 1997- 2016 yılları arasında farklı kıtalardan 259 tıp merkezinin katılımıyla yaptıkları çalışmada *S. maltophilia* izolatlarında trimetoprim/ sülfomethoksazol dirençlerini Asya-Pasifik'te %5,9, Avrupa'da %3,7, Latin Amerika'da %5,3, Kuzey Amerika'da %3,1 olarak saptamışlardır.³⁶ Ülkemizde Sadıç ve ark.³⁷ 2017 yılında yaptıkları çalışmada %8, Arabacı ve ark.³⁸ 2014- 2018 yılları arasında %11,6, Gür ve ark.²⁸ 2017- 2018 yılları arasında elde ettikleri izolatlarda %2,9 oranlarında direnç saptamışlardır.

Sonuç olarak kan kültürlerinden izole ettiğimiz *Acinetobacter spp.* izolatlarının test edilen birçok antibiyotiğe dirençli olduğu, *Pseudomonas spp.* izolatlarının daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Bu değerlendirmeye *A. baumannii* kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde yeni antibiyotiklere ihtiyaç duyulduğunu söyleyebiliriz. *Pseudomonas spp.* izolatlarında antibiyotiklere karşı yıllara göre gittikçe artan direnç gelişimi görülmektedir. Özellikle 2019 yılında artan aminoglikozid direnci dikkat çekmektedir. Bundan dolayı aminoglikozidleri tek başına ampirik tedavide kullanmak yerine kombine tedavi olarak kullanımları tercih edilmelidir. Her hastanenin kendi kan dolaşımı enfeksiyonu etkenlerini ve duyarlılık paternlerini devamlı olarak takip ederek etkin tedavi protokolleri uygulaması gerekmektedir.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Çalışma retrospektif bir çalışma olduğu için etik kurul başvurusu yapılmamıştır.

Kaynaklar

1. Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(6): 513-520.
2. Durmaz G, Us T, Aydinli A, et al. Optimum detection times for bacteria and yeast species with the Bactec 9120 aerobic blood culture system: Evaluation for a 5-year period in a Turkish university hospital. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(2): 819-821.
3. Ding JG, Sun QF, Li KC, et al. Retrospective analysis of nosocomial infections in the intensive care unit of a tertiary hospital in China during 2003 and 2007. *BMC Infect Dis*. 2009; 9 (115): 1-6.
4. Kim YK, Pai H, Lee HJ, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46(5): 1481-1491.
5. Chmielarczyk A, Pobjega M, Romaniszyn D, et al. Multi-locus sequence typing (MLST) of non-fermentative Gram-negative bacilli isolated from bloodstream infections in southern Poland. *Folia Microbiol (Praha)*. 2017; 63(2): 191-196. <https://doi.org/10.1007/s12223-017-0550-7>
6. Bilman FB, Ayaydn Z, Turhanoglu M, ve ark. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde yoğun bakımlardan izole edilen nonfermentatif gram-negatif mikroorganizmaların direnc profilleri, *J Clin Exp Invest*. 2014; 5(3): 391-396. <http://dx.doi.org/10.5799/ahinjs.01.2014.03.0426> PMID: 24046538
7. Çetin ES, Kaya S, Taş T, ve ark. Cerrahi alan infeksiyonlarında mikroorganizma profili ve antibiyotik duyarlılık durumu, *ANKEM Derg*. 2006; 20(2): 89-93.
8. Goel N, Watal C, Oberoi JK, et al. Trend analysis of antimicrobial consumption and development of resistance in nonfermenters in a tertiary care hospital in Delhi. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(7): 1625-1630. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr167> PMID:21586594
9. Gültekin E, Uyanık MH, Hancı H, ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM Derg*. 2014; 28(3): 79-85.
10. Kılıç D, Kuzuçu C, Erdiñç FŞ, ve ark. Hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen gram-negatif aerob basillerin antibiyotik duyarlılıkları. *Hastane İnfeksiyonları Derg*. 2001; 5(1): 43-48. <http://www.hastaneinfeksiyonlaridergisi.org/manager/fulder/2001-01/html/2001-5-1-043-048.htm>
11. McGowan JE Jr. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Infect Control*. 2006; 34(5): 29-37.
12. Nazir A, Peerzada BY, Sana I. Spectrum of non-fermenting gram negative bacilli isolated from patients with blood stream infections in a tertiary care hospital in North India. *Int J Res Med Sci*. 2019; 7(5): 1762.
13. Bhargava D, Kar S, Saha M. Prevalence of Non-Fermentative Gram Negative Bacilli Infection in Tertiary Care Hospital in Birgunj, Nepal. *Int J Curr Microbiol App Sci*. 2015; 4(7): 301-307. [https://www.ijcmas.com/vol-4-7/Dipak Bhargava, et al.pdf](https://www.ijcmas.com/vol-4-7/Dipak%20Bhargava,%20et%20al.pdf)
14. Quinn JP. Clinical Problems Posed by Multiresistant Nonfermenting Gram-Negative Pathogens Author (s): John P. Quinn Source: *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 27, Supplement 1. Bacterial Resistance : Laboratory Explanations and Clinical . 2016;27.
15. Agarwal S, Kakati B, Khanduri S, et al. Emergence of carbapenem resistant nonfermenting gram-negative bacilli isolated in an ICU of a tertiary care hospital. *J Clin Diagnostic Res*. 2017; 11(1): 4-7.
16. Gautam V, Singhal L, Ray P. *Burkholderia cepacia* complex: Beyond pseudomonas and acinetobacter. *Indian J Med Microbiol*. 2011 29(1): 4-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304187>
17. Yüce P, Demirdağ K, Kalkan A, ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg*. 2005; 19(1): 17-21.
18. Anbumani N, Kalyani J, Mallika M. Distribution and antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in a tertiary care hospital. *Indian Journal of Practising Doctor*. 2008; 5(1): 5-6.
19. Chaudhury N, Paul V, Misra RN, et al. Evaluating the Trends of Bloodstream Infections by Nonfermenting Gram Negative Bacilli among the Patients in a Tertiary Care Hospital of Western Part of India and its Antibigram. *Int J Curr Microbiol App Sci*. 2019; 8(1): 1149-1162.
20. Savcı Ü, Özveren G, Yenişehirli G, ve ark. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının invitro duyarlılık durumları. *Turk Journal of Clin and Lab*. 2015;6(2): 24-29.
21. Nguyen L, Garcia J, Gruenberg K, et al. Multidrug-Resistant *Pseudomonas* Infections: Hard to Treat, But Hope on the Horizon? *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20(23): 1-6.
22. E. Tacconelli (Infectious Diseases, DZIF Center, Tübingen University, Germany) and N. Magnini (WHO, EMP Department). Global Priority List Of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. WHO. 2015.
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 - Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. Stockholm: ECDC; 2016 [cited Nisan, 2019]. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-acquired-intensive-care-units-annual>.
24. Ergül AB, Işık H, Ay Altıntop Y, et al. A retrospective evaluation of blood cultures in a pediatric intensive care unit: A three year evaluation. *Turk Pediatri Ars* 2017; 52(3): 154-161.
25. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, ve ark. Yoğun bakım üniterinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2017; 74(4): 269-278.
26. Diekmann DJ, Hsueh P, Mendes RE, et al. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63(7):e00355-19
27. Sambyal, SS, Kaur, A, Soodan P. Changing antibiotic sensitivity pattern in gram negative nonfermenting isolates: A study in a tertiary care hospital. *Blood*. 2015;34(3): 48-57.
28. Gür H, Hazırolan G. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Nonfermentatif Gram Negatif Bakterilerin Dağılımının ve Antibiyotik Duyarlılık Profillerinin Belirlenmesi. *ANKEM Dergisi*. 2019; 33(2): 49-57.
29. Chang YT, Lin CY, Chen YH, et al. Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. *Front Microbiol*. 2015; 6(4): 893-912.
30. Velázquez-Acosta C, Zarco-Márquez S, Jiménez-Andrade MC, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia and pneumonia at a tertiary-care oncology center: a review of 16 years. *Supp Care Canc*. 2018; 26:1953-1960.
31. Tseng CC, Fang WF, Huang KT, et al. Risk factors for mortality in patients with nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009; 30(12):1193-1202.
32. Nicodemo AC, Araujo MR, Ruiz AS, et al. In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates: comparison of disc diffusion, etest and agar dilution methods. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 53(4): 604-608.
33. Hand E, Davis H, Kim T, et al. Monotherapy with minocycline or trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(4): 1071-1075.
34. Rizek C, Ferraz JR, van der Heijden IM, et al. In vitro activity of potential old and new drugs against multidrug-resistant gram-negatives. *J Infect Chemother*. 2015; 21(2):114-117.
35. Toleman MA, Bennett PM, Bennett DM, et al. Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of sul genes. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13(4): 559-565.
36. Gales AC, Seifert H, Gur D, et al. Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex and *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2016). In Open forum infectious diseases. 2019; 6(1): 34-46.
37. Sadıç B, Başaran S, Şimşek SY ve ark. *Stenotrophomonas maltophilia*: Antimikrobik Duyarlılık Testi Sonuçları ve Sefazidimin Moksifloksasinle Kombinasyonunun In Vitro Etkinliği. *Klimik Dergisi*. 2019; 32(1): 62-67.
38. Arabacı Ç, Yanılmaz Ö, Uzun B. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları. *ANKEM Derg*, 2019; 33(2): 58-64.