

# YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE KANDAN İZOLE EDİLEN ÖRNEKLERDE KOLİSTİN DUYARLILIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

## *Evaluation of Colistin Sensitivity in Samples Isolated From Blood in Intensive Care Units*

Dilek KOCABAŞ<sup>1</sup> , Nurhayat ÖZBEK<sup>2</sup> , Nurten Nur AYDIN<sup>3</sup> , Firdevs AKSOY<sup>1,4</sup>   
Esra ÖZKAYA<sup>5</sup> , Gürdal YILMAZ<sup>1,4</sup> , İftihar KÖKSAL<sup>6</sup> 

<sup>1</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi, SB Enstitüsü, Hastane Enfeksiyonlarının Kontrolü A.D., TRABZON, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya A.D., TRABZON, TÜRKİYE

<sup>3</sup>Erzurum Bölge EAH, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., ERZURUM, TÜRKİYE

<sup>4</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., TRABZON, TÜRKİYE

<sup>5</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., TRABZON, TÜRKİYE

<sup>6</sup>Acıbadem Sağlık Grubu, Atakent Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İSTANBUL, TÜRKİYE

### ÖZ

**Amaç:** Özellikle yoğun bakım ünitelerinde mortalite ile sonuçlanan enfeksiyonlara neden olan çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın sebep olduğu enfeksiyonlarda kolistin sıklıkla kullanılmaktadır. Etkenlerin antimikrobiyal direnç profilleri hastaneden hastaneye hatta hastane içinde farklı üniteler arasında değişiklik gösterebilmektedir. Çalışmamızda izole edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarında kolistin direnç oranlarının yıllara göre dağılımını ortaya koymak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada Ocak 2013-Ekim 2019 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan alınan kan ve kateter kültürlerinden izole edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarında kolistin direnç profili değerlendirildi. Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri; hasta dosyaları, enfeksiyon kontrol komite verileri ve enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji konsültasyon formlarından elde edildi.

**Bulgular:** Tekrarlayan üremeler çıkarıldıktan sonra izole edilen 1469 örneğin 555'i değerlendirilmeye alındı. Çalışmaya dâhil edilen 555 örnek, 389 hastadan izole edildi, üremelerin %66.7'si *A. baumannii* ve %33.3'ü *P. aeruginosa* idi. Beş yüz elli beş üremenin 18'i kolistin dirençli olup, tüm yoğun bakım ünitelerinde kolistin direnç oranı %3.2 idi. Kolistin direnç oranları nöroşirurji, iç hastalıkları, anesteziyoloji ve reanimasyon ve nöroloji yoğun bakım ünitelerinde sırasıyla; %6.3, %5.2, %2.6, %1.9 iken göğüs yoğun bakım ünitesinde hiç direnç saptanmadı. Yıllara göre her iki suşun da direnç oranının giderek arttığı, *A. baumannii*'de direnç oranının *P. aeruginosa*'dan daha yüksek olduğu görüldü. Kolistin dirençli üremesi olan hastalar arasında mortalite oranı %77.8, genel mortalite oranıysa %3.6 olarak hesaplandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda yıllar içinde kolistin direnç oranlarındaki artış dikkati çekmektedir. Ayrıca dirençli olan üremelerin mortaliteyi de artırdığı görüldüğünden; uygunsuz ve gereksiz kolistin kullanımının engellenmesi, dirence yol açan faktörlerin belirlenmesi, her merkezin kendi epidemiyolojik verilerini ve antimikrobiyal duyarlılık profilini takip ederek tedavi protokolleri oluşturması gerektiği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Direnç, kan kültürü, kolistin, yoğun bakım ünitesi

### ABSTRACT

**Objective:** Colistin is frequently used in infections caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*, which cause infections resulting in mortality, especially in intensive care units. In our study, it was aimed to reveal the distribution of colistin resistance rates according to years in *A. baumannii* and *P. aeruginosa* strains.

**Material and Methods:** Colistin resistance profile was evaluated in *A. baumannii* and *P. aeruginosa* strains isolated from blood and catheter cultures from patients hospitalized in intensive care units at Karadeniz Technical University Health Research and Application Center between January 2013 and October 2019. Demographic, clinical, and laboratory features of the patients; patient files, infection control committee data, and infectious diseases and clinical microbiology consultation forms were obtained.

**Results:** After removing the replications, 555 of the 1469 isolated samples were evaluated. The 555 samples included in this study were isolated from 389 patients, 66.7% of the growths were *A. baumannii* and 33.3% were *P. aeruginosa*. Colistin resistance rates in neurosurgery, internal diseases, anesthesiology and reanimation, neurology intensive care units, respectively; 6.3%, 5.2%, 2.6%, 1.9%, while no resistance was detected in the chest intensive care unit. In all intensive care units, the colistin-resistance rate was 3.2%. While the resistance rate increased gradually over the years, it was higher in *A. baumannii* than in *P. aeruginosa*. Among patients with colistin-resistant growth, the mortality rate was 77.8% and the overall mortality rate was 3.6%.

**Conclusion:** Colistin resistance rate increase is noted in our study over the years. In addition, since resistant breedings are seen to increase mortality, it is thought that to prevent inappropriate and unnecessary use of colistin, to determine the factors that cause resistance, each center should establish treatment protocols by following their epidemiological data and antibiotic susceptibility profile.

**Keywords:** Resistance, blood culture, colistin, intensive care unit,

\*Çalışma daha önce Uluslararası 5. Yoğun Bakım Enfeksiyonları Sempozyumunda, 9.01.2020 tarihinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur



Yazışma Adresi / Correspondence:

KTÜ Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., TRABZON, TÜRKİYE

Tel / Phone: +90 462 3775663

Geliş Tarihi / Received: 22.02.2021

Dr. Firdevs AKSOY

E-posta / E-mail: faslanaksoy@yahoo.com

Kabul Tarihi / Accepted: 07.07.2021

## GİRİŞ

Hastane popülasyonu ile karşılaştırıldığında yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında komorbid hastalıkların fazla olması, uzun süreli kateterlerin varlığı, immunsupresif hastalar, sıklıkla uygulanan invaziv işlemler gibi faktörler nedeniyle sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar (SBİE) ve dirençli mikroorganizmalar ile sıklıkla karşılaşmaktadır (1). *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* gibi mikroorganizmalar ile sıklıkla karşılaşmakta ve bu dirençli patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi zor olup artan morbidite, mortalite ve maliyetlerle ilişkilendirilmektedir (2). Çok ilaca direnç (ÇİD) geliştiren ve SBİE etkeni bakteriler ESKAPE olarak adlandırılan *Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp. mikroorganizmalarını içermektedir. Bunlar antimikrobiallerin tedavi etkinliğinden kaçarak hastada morbidite ve mortaliteye neden olabilen, yüksek tedavi maliyetleri nedeni ile ekonomik yük getiren etkenlerdir (3,4). ÇİD ve ciddi enfeksiyonların kökeninde bulunan bakterilerin ortaya çıkışı ve yayılması şu anda büyük endişe kaynağıdır. Giderek artan sayıda rapor edilen ve yaygın olarak tanımlanan ÇİD ve hatta tüm ilaca (pan drug) dirençli bakteriler arasında non-fermentatif Gram-negatif patojenler *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* önemli bir yer tutmaktadır. Bu bakteriyel türler, ilave iç direnç mekanizmaları sayesinde çok ilaca dirençli hale gelirler. YBÜ’de yatan bağımsızlığı zayıflamış hastalardan sıklıkla izole edilirler ve sınırlı terapötik seçeneklerden dolayı mortalite ile sonuçlanabilecek SBİE’lerden sorumludurlar (5,6).

*P. aeruginosa*, kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE), pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları ve cerrahi alan enfeksiyonları dâhil olmak üzere sağlıkla ilişkili birçok enfeksiyona neden olurken, ÇİD *P. aeruginosa* Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezinin (CDC) ciddi tehdit oluşturan mikroorganizmaları içinde yer alır. Karbapenem dirençli *Acinetobacter* spp. ise acil

tehdit oluşturan mikroorganizmalar arasındadır ve yüzeyle uzun süre hayatta kalabilirken, neredeyse tüm karbapenem dirençli *Acinetobacter* spp. enfeksiyonları, yakın zamanda bir sağlık kuruluşunda bakım gören hastalarda ortaya çıkabilmektedir (7).

ÇİD *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* gibi yüksek dirençli bakterilerin yayılmasıyla, kolistin son seçenek olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. ÇİD bakterilerde kolistin direncinin ortaya çıkması ise önemli bir klinik ve halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (6,8,9).

Etkenlerin antimikrobiyal direnç profilleri hastaneden hastaneye ve aynı hastanede farklı üniteler arasında değişiklik gösterebilmektedir. Çalışmamızda bu sebeple erişkin YBÜ’lerindeki kan örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarında kolistin direnç oranlarının yıllara göre değişiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

KDE’lerde etken olarak sıklıkla karşılaşılan *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarında son yıllarda antimikrobiallere artan dirençten dolayı giderek kullanımı artan kolistin direnç profilini belirlemek için çalışmada, Ocak 2013-Ekim 2019 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde YBÜ’lerinde yatan hastalardan, santral venöz, periferik venöz ve arteriyel ve santral kateterlerden alınan kan örneklerinden izole edilen suşlardaki antimikrobiyal duyarlılık oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmaya 3. basamak YBÜ’lerinde yatan hastalardan izole edilen kan ve kateterden alınan kültürler dâhil edildi. Anesteziyoloji ve reanimasyon, nöroloji, nöroşirürji, iç hastalıkları ve göğüs hastalıkları YBÜ’lerinde yatan hastalardan izole edilen üremeler değerlendirildi. Bu üniteler genel YBÜ özelliği taşımaktadır. Aynı hastaya ait birden çok kan örneğinde tekrarlayan üremeler dışlanırken, aynı hastadan izole edilen, tedavi edildikten sonra ve en az 14 gün arayla

tekrarlayıp tedavi verilen üremeler farklı epizod kabul edilerek çalışmaya dâhil edildi.

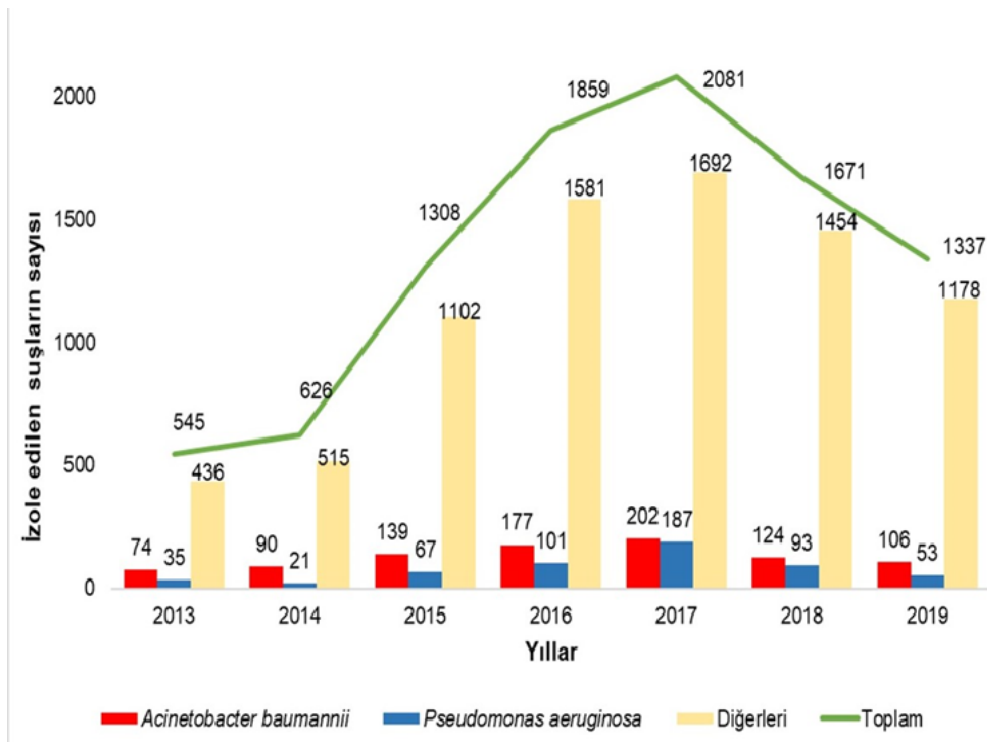
Laboratuvara gelen kan ve kateterden alınan kültürler otomatize sistem ile (BACTEC, BD Diagnostic Instrument Systems, USA) inkübasyona bırakıldıktan sonra örneklerden pozitif uyarı verenler konvansiyonel yöntemlerle *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* olarak belirlendiğinde, tür düzeyinde doğrulama MALDI-TOF MS (Microflex™, Bruker, Almanya) ile sağlandı. Tüm izolatların kolistin duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemi ile çalışılarak, duyarlılıklar European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerilerine göre; kolistin için minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) $>2\mu\text{g/mL}$  dirençli, MİK $\leq 2\mu\text{g/mL}$  duyarlı olarak kabul edildi (10).

Hastalara ait klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirmede; hasta dosyaları, enfeksiyon kontrol komite verileri ve enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji konsültasyon formları kullanıldı. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler için SPSS

23 programı (KTÜ lisanslı) kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar yüzde (%), ortalama, standart sapma ve sayı (n) olarak verildi. Bu çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih: 09.07.2020, sayı no: 2020/76) onay alınmıştır.

## BULGULAR

YBÜ'lerinde kateter ve kan materyallerinden izole edilen toplam 9427 üreme mevcuttu. Bunların 1469'u *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* idi. İzole edilen suşların yıllara göre dağılımı Şekil 1'de verilmiştir. İzole edilen toplam 1469 *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşundan, kolistin mikrodilüsyon değerlerine ulaşamayan ve tekrarlayan üremeler çıkarıldıktan sonra 555'i değerlendirilmeye alındı. Çalışmaya dâhil edilen 555 örnek, 389 hastadan izole edilmiş olup, hastaların yaş ortalaması  $63.9\pm 20.0$  yıl iken bu hastaların %55.8'i (217/389) erkek, %44.2'si (172/389) kadındı.



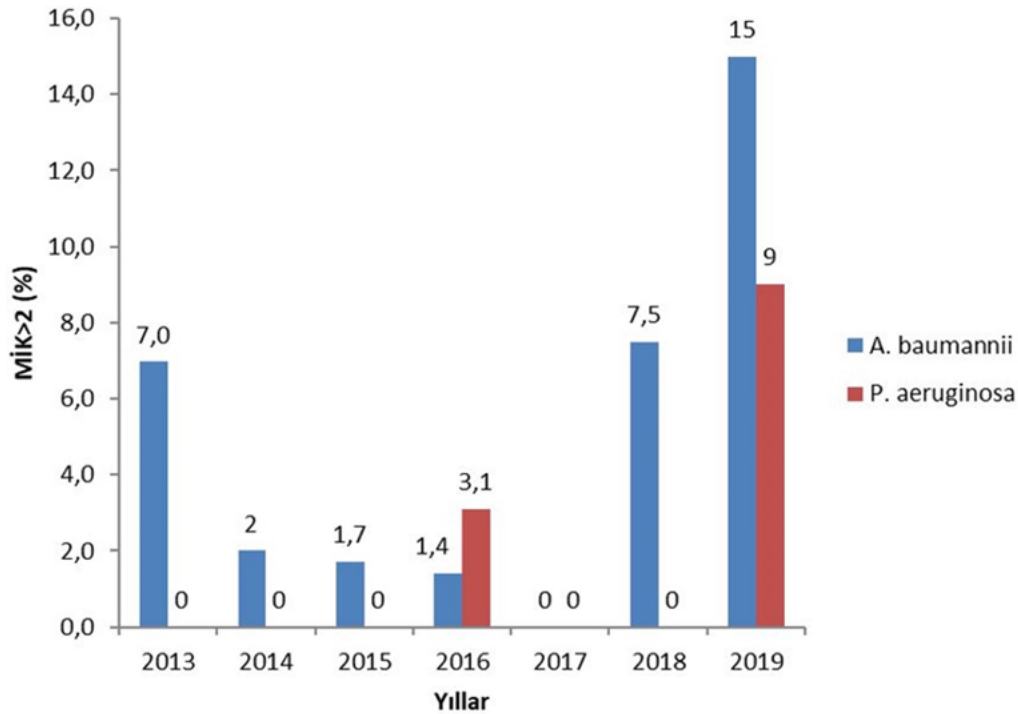
Şekil 1: Yoğun bakım ünitelerinde kan ve kateter kültürlerinden izole edilen suşların yıllara göre dağılımı

Değerlendirmeye alınan kan ve kateterden alınan kültürler incelendiğinde üremelerin %66.7'sinden (n=370) *A. baumannii* ve %33.3'ünden (n=185) *P. aeruginosa* izole edildi. Çalışmada anesteziyoloji ve reanimasyon, nöroloji, nöroşirurji, iç hastalıkları ve göğüs hastalıkları YBÜ'lerinde yatan hastalardan izole edilen üremeler değerlendirildi. İzole edilen örneklerin YBÜ'leri arasındaki dağılımı incelendiğinde ise *A. baumannii*; %49.7'u (184) anesteziyoloji ve reanimasyon, %2'si (75) nöroloji, %1.7'si (64) nöroşirurji, %0.8'si (31) iç hastalıkları ve %0.4'ü (16) göğüs hastalıkları YBÜ'sinden izole edildi. *P. aeruginosa* ise; %45.4'ü (84) anesteziyoloji ve reanimasyon, %17.3'ü (32) nöroloji, %17.3'ü (32) nöroşirurji, %14.5'i (27) iç hastalıkları, %5.4'ü (10) göğüs hastalıkları YBÜ'sinden izole edildi.

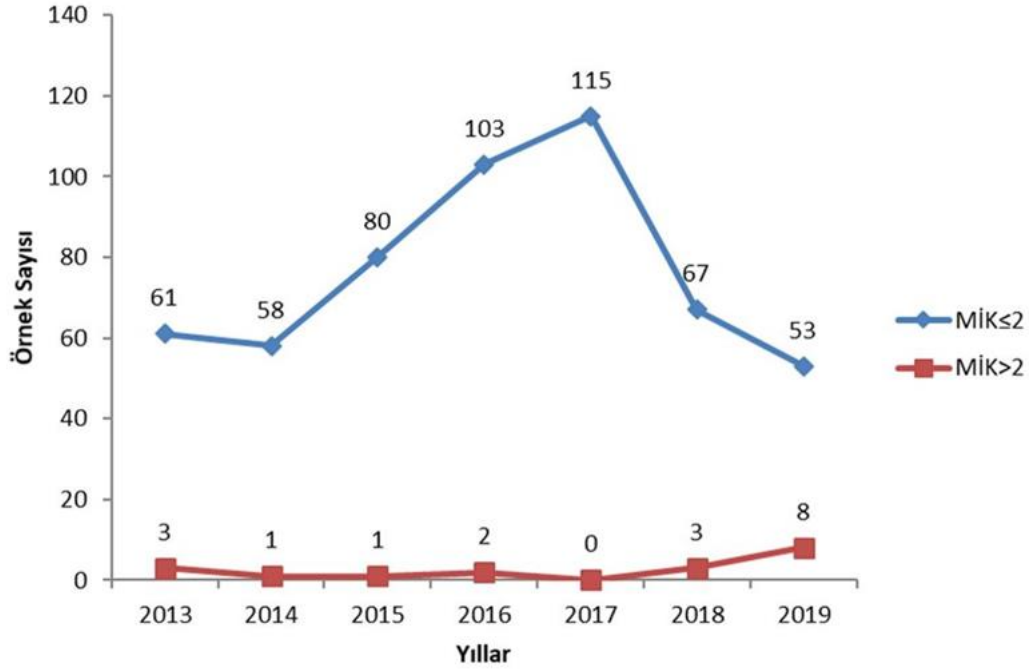
İzole edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarında kolistin direnç profiline bakıldığında 555 üremenin 18'inin dirençli olduğu ve tüm YBÜ'lerinde kolistin

direnç oranının %3.2 (n=18/555) olduğu görüldü. İzole edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarının YBÜ'lerinin kendi içinde direnç profili açısından değerlendirildiğinde ise kolistin direnç oranı nöroşirurji YBÜ'nde %6.3 (n=6/96), iç hastalıkları YBÜ'nde %5.2 (n=3/58), anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'nde %2.6 (n=7/268) ve nöroloji YBÜ'nde %1.9 (n=2/107) iken göğüs YBÜ'nde hiç direnç (n=0/26) saptanmadı.

Çalışmamızda yıllar içinde her iki suşun da direnç oranının giderek arttığı, *A. baumannii*'de (%4.7) direnç oranının *P. aeruginosa*'dan (%1.7) daha yüksek olduğu görüldü (Şekil 2,3). *A. baumannii*'de kolistin direnç oranının 2019'da 2018'in 2 katına çıktığı, *P. aeruginosa*'da ise 7 yıl içinde yine 2019'da en yüksek dirence sahip olduğu görüldü. 389 hastanın 18'i (%4.6) dirençli üremeye sahip olup, hastaların 14'ü exitus oldu. Dirençli üremesi olan hastalar arasında mortalite oranı %77.8 (14/18), genel mortalite oranı ise %3.6 (14/389) olarak saptandı.



Şekil 2: Yıllara göre kan ve kateter kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların kolistin direnç oranları



Şekil 3: Yıllara göre kan ve kateter kültürlerinde kolistin MİK değerleri

## TARTIŞMA

Antimikrobiyal direnç, sağlık alanında küresel olarak ciddi bir tehdit oluşturmakta ve artan sayıda enfeksiyonlara karşı tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır (11). Kolistin YBÜ hastalarının çoğunluğu için tek terapötik seçenek olmaya devam etmekte (12) ve son yıllarda ÇİD Gram-negatif patojenlerin neden olduğu enfeksiyonları tedavi etmek için kolistin giderek daha fazla kullanılmaktadır (13). Ne yazık ki, bu patojenlerin neden olduğu ciddi enfeksiyonları tedavi etmek için kolistinin artan orandaki kullanımı, kolistine de direnç gelişmesine yol açmaktadır (14).

Yolbaş ve arkadaşlarının çalışmasında, 82 (%30.4) kadın ve 188 (%69.6) erkek hasta olmak üzere izole edilen toplam 270 *A. baumannii* suşu vardı (15). Demirdal ve arkadaşlarının *P. aeruginosa* direnç profilinin değerlendirildiği çalışmasında, örneklerin 695'inin (%65.8) erkek, 361'inin (%34.2) kadın hastalardan izole edildiği görülmektedir (16). Bhatia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 104 *A. baumannii* örneğinin 58'ini (%55.7) erkek, 46'sını (%44.2) kadın

hastalardan izole ederken (17), Song ve arkadaşlarının *A. baumannii*'nin etken olduğu KDE'leri değerlendirdikleri çalışmalarında 15 (%53.6) kadın, 13 (%46.4) erkek hasta olmak üzere toplam 28 hasta değerlendirmeye alındı (18). Çalışmamızda 555 *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* örneğinin 315'i (%56.8) erkek, 240'ı (%43.2) kadın hastadan izole edildi. Yolbaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastaların yaş ortalaması 28.2±26.3 olarak belirtirken (15), Bhatia ve arkadaşları 51.95±16.8 yıl (17). Song ve arkadaşları ise yaş ortalamasını 60.3±16.8 yıl olarak belirtti (18). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 63.3±20.9 yıl olarak belirlendi. Çalışmalarda kolistin direncinin yaş ve cinsiyet açısından ilişkisini değerlendiren bir veriye rastlanılmamıştır. Çalışmamızda kolistin direnci görülen hastaların yaş ortalaması 57.9±15.7 yıl olup, erkeklerde direnç oranı (%66.7) daha fazlaydı.

Ülkemizden Ergönül ve arkadaşlarının 7 farklı coğrafi bölgeden, 17 üçüncü basamak hastanede yaptığı Gram-negatiflerin etken olduğu SBİ-KDE için antimikrobiyal direnç prevalansı ve fatalitenin değerlendirildiği çok merkezli çalışmada, vakaların %31'inden *A. baumannii*,

%9'undan *P. aeruginosa* izole edildiği görülmektedir (19). Uzun ve arkadaşlarının iki periyottan oluşan, YBÜ'lerinde kan kültürlerinden izole edilen *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'de direnç oranlarını değerlendirdikleri retrospektif çalışmada ilk periyotta 84 (%36) *P. aeruginosa* ve 152 (%64) *A. baumannii*, ikinci periyotta ise 73 (%31) *P. aeruginosa*, 161 (%69) *A. baumannii* suşunun izole edildiğini bildirmektedir (20,21). Müderris ve arkadaşlarının son 5 yılda kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalarda antimikrobiyal duyarlılık paternlerini değerlendirdikleri çalışmasında, YBÜ'lerinde ilk sırada %9 oranla *A. baumannii*'nin, %2.8 oranla ise *P. aeruginosa*'nın izole edildiği görülmektedir (22). Uğur ve arkadaşlarının YBÜ'lerinde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarının 3 yıllık direnç profilini değerlendirdiği çalışmasında, kan kültürlerinden izole edilen örneklerin 129'unun *A. baumannii*, 53'ünün *P. aeruginosa* olarak tespit edildiği belirtilmektedir. (23). Şirin ve arkadaşlarının 2011-2014 yılları arasında YBÜ'nde yatan hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarının antimikrobiyal direnç profillerini belirlediği bir çalışmada, kan kültürlerinden sırasıyla 65 ve 167 suş izole edildiği görülmektedir (24). Wattal C ve arkadaşlarının çalışmasında Yeni Delhi'deki üçüncü basamak bir merkezdeki YBÜ hastalarında kan kültürlerinden izole edilen yaygın mikroorganizmalar ve antimikrobiyal dirençleri analiz edildiğinde, %49'unu Gram-negatif bakteriler oluştururken bunlarda da en yaygın olarak 2. sırada *Acinetobacter* spp. görülmektedir (12). Tsitsopoulos ve arkadaşları Yunanistan'da yapılan bir çalışmalarında SBİ-KDE hastalarından izole edilen Gram-negatif bakterilerin sıklıkla *K. pneumoniae* ve onu takip eden *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* olduğunu (25), Polemis ve arkadaşlarının 8 yıllık süreçte KDE'lerde antimikrobiyal direnci değerlendirdikleri bir çalışmada, YBÜ'lerinden izole edilen suşların %28'inin (4404) *A. baumannii*, %17'sinin (2678) *P. aeruginosa* olduğunu

bildirmektedirler (26). Mohammadtaheri ve arkadaşları İran'da YBÜ'lerinde kan kültüründen izole edilen suşlar içinde %26.7 (8/30) *A. baumannii*, %20 (6/30) *P. aeruginosa* olduğu bildirilmektedir (27). Fas'ta El Kettani ve arkadaşlarının YBÜ'lerinde 2402 kan kültüründen izole edilen suşları değerlendirdikleri çalışmalarında, suşların %9.2'sini *A. baumannii*'nin oluşturduğu görülmektedir (28). Çalışmamızda, YBÜ'lerinde kan kültürlerinden izole edilmiş 370 (%66.7) *A. baumannii* ve 185 (%33.3) *P. aeruginosa* suşu belirlendi. Çalışmamızda YBÜ'lerinden izole edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa*'nın tüm mikroorganizmalar içinde belirgin bir yere sahip olduğu görülmektedir. Diğer çalışmalarda da benzer bir şekilde YBÜ'lerinden izole edilen Gram-negatif mikroorganizmalar arasında *A. baumannii* ilk sıralarda yer almakta iken *P. aeruginosa* daha az sıklıkla izole edilmektedir.

Çalışmaların çoğunda *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarının YBÜ arasında sıklıkla anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'lerinden izole edildiği görülmektedir. Şirin ve arkadaşlarının çalışmalarında *P. aeruginosa*'yı %65.8 oranında anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'nden izole ederken, onu %15.2 ile nöroloji YBÜ izlemektedir. *A. baumannii*'de ise %59.5 oranında anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ ilk sırada iken onu %18.7 ile dâhiliye YBÜ izlemekte idi (24). Demirdal ve arkadaşlarının *P. aeruginosa* suşlarında direnç profilini değerlendirdikleri çalışmasında örneklerin en sık anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'sinden (n=577), 2. sırada da nöroloji YBÜ'sinden (n=220) izole edildiğini belirtmektedir (16). Güven ve arkadaşlarının çalışmalarında *A. baumannii*'nin sıklıkla anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'sinden izole edildiği (%87.4) ve onu da nöroloji-nöroşirurji YBÜ'nün takip ettiği görülmektedir (29). Uğur ve arkadaşlarının çalışmasında ise *P. aeruginosa* suşlarının %39'unun genel YBÜ'sinden, %26'sının anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'sinden izole edildiği, diğer YBÜ'lerinin onları takip ettiği, *A. baumannii* suşlarının

ise %37'sinin genel YBÜ'den, %17'sinin anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'sinden izole edildiği görülmektedir (23). Çalışmamızda ise *A. baumannii* %49.7 oranında anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'sinden izole edilirken %2 ile 2. sırada nöroloji YBÜ'sinden izole edildi. *P. aeruginosa* %45.4 anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'sinden izole edildi. Onu da %17.3'lük değer ile hem nöroloji hem de nöroşirurji YBÜ'leri takip etti. Çalışmamızda literatürle benzer bir şekilde *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarının daha sıklıkla anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'sinden izole edildiği görülmektedir.

Ülkemizde yapılan Altunok ve arkadaşlarının YBÜ'nden izole edilen *Acinetobacter* spp. suşlarında antimikrobiyal direnç oranlarının değerlendirildiği çalışmada, 2008-2012 yılları arasında kolistin direncine rastlanmamakta ve ÇİD *Acinetobacter* spp. için giderek azalan ilaç tedavisi seçenekleri arasında kolistin etkin olan antimikrobisallerin başında yer aldığı vurgulanmaktadır (30). Uzun ve arkadaşlarının iki periyottan oluşan (2010-2011) çalışmada YBÜ kan örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'de kolistin direncine rastlamadıkları belirtilmektedir (20,21). Şirin ve arkadaşlarının YBÜ'lerinde 2012-2015 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaları değerlendirdikleri çalışmada 108 *A. baumannii* ve 40 *P. aeruginosa* suşunda kolistin direncine rastlamadıklarını belirtmektedir (31). Küçükateş ve arkadaşları ise 2013-2014 yılları arasında değerlendirdikleri bir çalışmada 6 *Acinetobacter* spp. ve 11 *Pseudomonas* spp. suşunda kolistin direncine rastlanmadığını belirtmektedir (32). Ergönül ve arkadaşlarının 2013 yılının verilerini değerlendirdikleri çalışmalarında antimikrobisallere en fazla direnç *A. baumannii*'de görülürken, kolistin direncinin %6 olarak tespit edildiği görülmektedir (19). Aydın ve arkadaşlarının 2014-2015 yıllarını değerlendirdikleri çok merkezli ulusal bir çalışmada, Gram-negatiflerin etken olduğu SBİ-KDE'lerinde antimikrobiyal direnç

oranları en yüksek *A. baumannii*'de görülürken kolistin direncinin %2.1 (9/437) olduğu, *P. aeruginosa*' da ise kolistin direncinin %8.8 (18/205) olduğu görülmektedir (33). Müderris ve arkadaşlarının 2013-2017 yılları arasında değerlendirdikleri 5 yıllık çalışmalarında, kan kültüründen izole edilen mikroorganizmalar içinde *A. baumannii*'de kolistin direncinin 2014'ten sonra artış gösterdiği, en yüksek dirence 2016'da sahip olduğu (%4.8) ve tüm yıllarda direncin %2.3 (12/518) olduğu belirtilmektedir. *P. aeruginosa*'da ise kolistin direnci görülmemektedir (22). Bhatia ve arkadaşları ise 8 *A. baumannii*'de kolistin direnci saptamamışlardır (17). Tsitsopoulos ve arkadaşları 2003-2012 yılları arasında *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarının dâhil olduğu hiçbir Gram-negatif bakteride kolistin direncinin görülmediğini belirtmektedir (25). Papatnakos ve arkadaşlarının çalışmada, 2017-2019 yıllarının verileri değerlendirildiğinde, YBÜ'nde KDE etkeni *A. baumannii*'de kolistin dirençli %41.9 (13/31) suş tespit edildiği görülmektedir (34). Mantzarlis ve arkadaşlarının 2013-2016 yılları arasında YBÜ'lerinde yaptıkları bir çalışmada, KDE gelişen, *A. Baumannii* ile enfekte 33 hastada kolistin direncini %42.4 (14/33) olarak belirtmektedir (35). Yeni Delhi'deki üçüncü basamak bir merkezde Wattal ve arkadaşlarının 2008-2011 yılları arasında kapsayan çalışmalarında *Acinetobacter* spp.'de %0.5'lik kolistin direnci gözlenirken, *P. aeruginosa*'da dirence rastlanmamaktadır (12). El Kettani ve arkadaşlarının çalışmada 2010-2014 yılları arasında *A. baumannii*'de kolistin direnci %1 olarak belirtilmektedir (28). Juhász ve arkadaşlarının Macaristan'da iki farklı dönemde (2010-2011 ve 2016) kan kültürü izolatları arasında kolistin direncinin yaygınlığını ortaya koyan retrospektif çalışmalarında *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* arasında kolistin direnci prevalansının sırasıyla %1.3 ve %2.6 olarak tespit edildiği görülmektedir (36). Çalışmamızda ise yıllar içinde *A. baumannii*'de kolistin direncinin değişkenlik göstermesi ile birlikte 2019 yılında artmış (%15) olduğu, *P.*

*aeruginosa*'da ise yıllar içinde sadece 2016'da %3.1'lik direnç görülürken, 2019 yılında %9'luk direnç görüldüğü bunlar dışında ise diğer yıllarda dirence rastlanmadığı görülmektedir. Tüm YBÜ'lerinde toplam kolistin direnci %3.2 (18/555) olarak saptandı. Son yıllarda *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'de gelişen direnç artışı ve çok ilaca direnç geliştirmeleri nedeniyle kolistin son seçenek olarak daha fazla kullanılmaya başlandı (8,9). *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarına karşı en etkili antimikrobiyal ajan olarak görülen kolistine yüksek olmayan direnç görülmekle birlikte yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde genel olarak kolistin direncinin 2013-2014 yıllarından itibaren artış göstermeye başladığı görülmektedir. Çalışmamızda literatürle de uyumlu olarak 2013 yılından itibaren kolistin direncindeki değişimde 2013'deki orana göre 2014-2015 yıllarında bir azalma varken, özellikle 2018-2019 yıllarında direncin artarak devam ettiği görülmektedir (Şekil 2).

Sonuç olarak; çalışmamızda kolistin direnci çok yüksek olmamasına rağmen son yıllarda gittikçe artan oranda direnç gelişimi dikkati çekmektedir. Özellikle *A. baumannii*'de bu direncin daha fazla olduğunu saptadık. Kolistin dirençli olan üremelerin mortaliteyi de artırdığı göz önünde bulundurularak; dirence yol açan faktörlerin önceden belirlenmesi ve bunlara yönelik etkin enfeksiyon kontrol programları oluşturulması, uygunsuz ve gereksiz kolistin kullanımının engellenmesine yönelik akılcı antimikrobiyal kullanım politikaları geliştirilmesi, her merkezin kendi epidemiyolojik verilerini ve antimikrobiyal duyarlılık profilini takip ederek tedavi protokolleri oluşturması gerektiği düşünülmektedir.

**Çatışma Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı:** Anafikir: FA, DK; Analiz: FA, DK, NÖ, NNA, EÖ, GY, İK; Veri sağlama: FA, DK, NÖ, NNA, EÖ, GY, İK; Yazım: FA,

DK; Düzeltme: FA, DK, NÖ, NNA, EÖ, GY, İK; Onay: FA, DK, NÖ, NNA, EÖ, GY, İK

**Destek / Teşekkür Beyanı:** Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

**Etik Kurul Onamı:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu; tarih: 09.07.2020, sayı no:2020/76.

## KAYNAKLAR

1. Hanberger H, Arman D, Gill H, Jindrák V, Kalenic S, Kurcz A et al. Surveillance of microbial resistance in European Intensive Care Units: a first report from the Care-ICU programme for improved infection control. *Intensive Care Med.* 2009;35(1):91-100.
2. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78(4):443-8.
3. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(3):297-308.
4. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: A review. *Front Microbiol.* 2019;10:539.
5. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(6):568-85.
6. Lescat M, Poirel L, Jayol A, Nordmann P. Performances of the rapid polymyxin *Acinetobacter* and *Pseudomonas* tests for colistin susceptibility testing. *Microb Drug Resist.* 2019;25(4):520-3.
7. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Centers for Disease Control and Prevention



- (CDC). Accessed date: 5 January 2020: <https://www.cdc.gov/drugresistance/Biggest-Threats.html>
8. The detection and reporting of colistin resistance, 2018. World Health Organization (WHO). Accessed date: 5 January 2020: <http://apps.who.int/iris>.
  9. Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2003;37(11):e154-60.
  10. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, 2020. Accessed date: 5 January 2020: <http://www.eucast.org>.
  11. Thabit AK, Crandon JL, Nicolau DP. Antimicrobial resistance: impact on clinical and economic outcomes and the need for new antimicrobials. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(2) 159-77.
  12. Watal C, Raveendran R, Goel N, Oberoi JK, Rao BK. Ecology of blood stream infection and antibiotic resistance in intensive care unit at a tertiary care hospital in North India. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(3):245-51.
  13. Karaïskos I, Souli M, Galani I, Giamarellou H. Colistin: still a lifesaver for the 21st century? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(1):59-71.
  14. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-09). *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(9):2070-4.
  15. Yolbaş İ, Tekin R, Güneş A, Kelekçi S, Şen V, Tan İ et al. Antibiotic susceptibility of *Acinetobacter baumannii* strains in a university hospital. *J Clin Exp Invest*. 2013;4(3):318-21.
  16. Demirdal T, Şen P, Yula E, Kaya S, Nemli SA, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının direnç profilleri: Beş yıllık değerlendirme. *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2017;9(3):108-12.
  17. Bhatia A, Kalra J, Kohli S, Kakati B, Kaushik R. Antibiotic resistance pattern in intensive care unit of a tertiary care teaching hospital. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2018;7(5):906-11.
  18. Song JY, Cheong HJ, Choi WS, Heo JY, Noh JY, Kim WJ. Clinical and microbiological characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *J Med Microbiol*. 2011;60:605-11.
  19. Ergönül Ö, Aydın M, Azap A, Başaran S, Tekin S, Kaya Ş et al. Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality. *J Hosp Infect*. 2016;94(4):381-5.
  20. Uzun B, Güngör S, Yurtsever SG, Afşar İ, Demirci M. Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları; *ANKEM Derg*. 2012;26(2):55-60.
  21. Uzun B, Güngör S, Sezak N, Afşar İ, İ MŞ, Demirci M. Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç yüzdelerindeki değişim. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2014;71(1):1-8.
  22. Müderris T, Yurtsever SG, Baran N, Özdemir R, Er H, Güngör S et al. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin son beş yıldaki değişimi. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2019;76(3): 231-42.
  23. Uğur M, Genç S. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas*

- aeruginosa suşlarının üç yıllık direnç profili. Türk Yoğun Bakım Dergisi. 2019;17(3):130-7.
24. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, Karaca-Derici Y, Yılmaz-Hancı S, Şamlıoğlu P. The change of antibiotic resistance profiles over the years in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from intensive care units. *J Clin Exp Invest*. 2015;6(3):279-85.
25. Tsitsopoulos PP, Iosifidis E, Antachopoulos C, Anestis DM, Karantani E, Karyoti A et al. Nosocomial bloodstream infections in neurosurgery: a 10-year analysis in a center with high antimicrobial drug-resistance prevalence. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(9):1647-54.
26. Polemis M, Tryfinopoulou K, Giakkoupi P; WHONET-Greece study group, Vatopoulos A. Eight-year trends in the relative isolation frequency and antimicrobial susceptibility among bloodstream isolates from Greek hospitals: data from the Greek Electronic System for the Surveillance of Antimicrobial Resistance- WHONET-Greece, 2010 to 2017. *Euro Surveill*. 2020;25(34):1900516.
27. Mohammadtaheri Z, Pourpaki M, Mohammadi F, Namdar R, Maşjedi MR. Surveillance of antimicrobial susceptibility among bacterial isolates from intensive care unit patients of a tertiary-care university hospital in Iran: 2006-2009. *Chemotherapy*. 2010;56(6):478-84.
28. El Kettani A, Maaloum F, Diawara I, Katfy K, Harrar N, Zerouali K et al. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* bacteremia in intensive care units of Ibn Rochd University Hospital, Casablanca. *Iran J Microbiol*. 2017;9(6):318-23.
29. Güven T, Yılmaz G, Güner H, Kalem A, Eser F, Taşyaran M. Increasing resistance of nosocomial *Acinetobacter baumannii*: are we going to be defeated?. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2014;44(1):73-8.
30. Altunok ES, Koç MM. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen *acinetobacter* suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması. *ANKEM Derg*. 2014;28(1):1-7.
31. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, Bayram A, Yılmaz-Hancı S, Şamlıoğlu P et al. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2017;74(4):269-78.
32. Kucukates E, Gultekin N. Antimicrobial susceptibility and microorganisms isolated from blood cultures of hospitalized patients in intensive care units. *Haseki Tıp Bülteni-Medical Bulletin of Haseki*. 2016;54:97-102.
33. Aydın M, Ergönül Ö, Azap A, Bilgin H, Aydın G, Çavuş SA et al. Rapid emergence of colistin resistance and its impact on fatality among healthcare-associated infections. *J Hosp Infect*. 2018;98(3):260-3.
34. Papathanakos G, Andrianopoulos I, Papathanasiou A, Priavali E, Koulenti D, Koulouras V. Colistin-Resistant *Acinetobacter Baumannii* Bacteremia: A Serious Threat for Critically Ill Patients. *Microorganisms*. 2020;8(2):287.
35. Mantzarlis K, Makris D, Zakyntinos E. Risk factors for the first episode of *Acinetobacter baumannii* resistant to colistin infection and outcome in critically ill patients. *J Med Microbiol*. 2020;69(1):35-40.
36. Juhász E, Iván M, Pintér E, Pongrácz J, Kristóf K. Colistin resistance among blood culture isolates at a tertiary care centre in Hungary. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;11:167-70.