

Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Enterobacteriaceae* Türlerinin Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması

Tuğba Kula Atik ©

Berrin Uzun ©

Investigation of Antimicrobial Susceptibility in *Enterobacteriaceae* Species Isolated From Blood Cultures

Öz

Kan dolaşımı enfeksiyonları en sık karşılaşılan invaziv enfeksiyonlardır. Bu çalışmada, kan kültürlerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* türlerinin tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık oranlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Haziran 2017-Eylül 2019 tarihleri arasında yatan hastalardan gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* üyeleri retrospektif olarak incelenmiştir. Bact/Alert® 3D (bioMérieux, Fransa) ve Render BC128 (Shandong Huifa Electronics Technology Co., Ltd. Çin) tam otomatik kan kültür sistemleri kullanılmıştır. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve Phoenix™ 100 otomatize identifikasyon sistemi kullanılarak yapılmıştır. Bakterilerin antibiyotiklere duyarlılık testleri Phoenix™ 100 (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) otomatize identifikasyon sistemi ile gerçekleştirilmiştir.

Toplam 22.786 kan kültürü örneğinden 717'sinde (% 3,1) *Enterobacteriaceae* türleri izole edilmiştir. En sık izole edilen tür *Escherichia coli* (% 44,7) iken, onu sırasıyla *Klebsiella spp.* (% 33,1), *Enterobacter spp.* (% 11,7), *Serratia marcescens* (% 4,8) ve *Proteus spp.* (% 3,9) izlemiştir. İzolatların % 58,7'si yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalardan izole edilmiştir. Tarama testlerine göre saptanan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı *E.coli*'de % 42,5, *Klebsiella spp.*'de % 72,6, karbapenem direnci *E.coli*'de % 3,1, *Klebsiella spp.*'de % 35,4 ve *Enterobacter spp.*'de % 10,7 olarak saptanmıştır.

Klebsiella spp. ve *E.coli* izolatlarında tigesiklin, amikasin ve meropenem etkili ajanlarken diğer ajanlara yüksek direnç oranları saptanmıştır. *Klebsiella spp.* suşlarındaki yüksek direnç ülkemiz verilerinin üzerinde, *E.coli* suşlarında ise altında kalmıştır. GSBL ve karbapenem direnci ülkemiz verileriyle uyumlu bulunmuştur. Kan kültürlerinden izole edilen bakteri türleri ve antibiyotik duyarlılıkları bölgelere ve hastanelere göre farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle her merkez kendi etken ve direnç profilini düzenli aralıklarla saptayarak uygun antibiyotik politikalarını oluşturmalıdır.

Anahtar kelimeler: antimikrobiyal direnç, *Enterobacteriaceae*, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, kan kültürü, karbapenem direnci

ABSTRACT

Bloodstream infections are one of the most common invasive infections. In this study, we aimed to identify *Enterobacteriaceae* strains isolated from bloodstream infections and to investigate the antimicrobial susceptibility rates.

Enterobacteriaceae strains isolated from blood cultures of inpatients between June 2017-September 2019 were investigated retrospectively. Bact/ALERT 3D (bioMérieux, France) and Render BC128 (Shandong Huifa Electronics Technology Co., Ltd., China) automated blood culture systems was used. Bacterial identification was performed using conventional methods and Phoenix™ 100 automated identification system (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, USA). Antimicrobial susceptibility of bacteria was achieved with the Phoenix™ 100 automated identification system (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, USA).

Enterobacteriaceae strains were isolated from 717 samples (3.1 %) in 22,786 blood cultures. The most commonly isolated strain was *Escherichia coli* (44.7 %), followed by respectively *Klebsiella spp.* (33.1 %), *Enterobacter spp.* (11.7 %), *Serratia marcescens* (4.8 %) and *Proteus spp.* (3.9 %). 58.7 % of the isolates were isolated from patients in intensive care units. The prevalence of extended spectrum beta-lactamase detected by screening tests was 42.5 % in *E.coli*, 72.6 % *Klebsiella spp.*, carbapenem resistance was 3.1 % in *E.coli*, 35.4 % in *Klebsiella spp.*, and 10.7 % in *Enterobacter spp.*

Klebsiella spp. and *E.coli* isolates were determined to be effective against tigecycline, amikacin and meropenem and high resistance rates to other agents. The high resistance of *Klebsiella spp.* strains remained above the data of our country while *E.coli* strains remained below. ESBL and carbapenem resistance were found to be consistent with our country's data. Bacterial species isolated from blood cultures and their antibiotic susceptibility vary according to regions and hospitals. Each center should establish its own agent and resistance profile at regular intervals and establish appropriate antibiotic policies.

Keywords: antimicrobial resistance, blood culture, carbapenem resistance, *Enterobacteriaceae*, extended spectrum beta-lactamase

Received/Geliş: 19.03.2020
Accepted/Kabul: 16.06.2020
Published Online/Online Yayın: 31.08.2020

Atf/Cite as: Kula Atik T, Uzun B. Kan kültürlerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* türlerinin antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM Derg. 2020;34(2):33-40.

Tuğba Kula Atik
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Balıkesir - Türkiye
✉ tkulaatik@gmail.com
ORCID: 0000-0002-2433-1977

B. Uzun 0000-0001-9115-5910
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği
İzmir - Türkiye

GİRİŞ

Gram negatif bakterilerde antibiyotik direnci gün geçtikçe artmakta ve tedavi seçeneklerinin birkaç grup antibiyotikle sınırlı kalmasına neden olmaktadır. Azalan tedavi seçenekleri, çoklu ilaç direncine sahip enterik bakterilerin neden olduğu enfeksiyonları önemli bir sorun haline getirmektedir⁽¹⁶⁾. Beta-laktamaz, beta-laktam antibiyotiklerin hidroliziyle bu antibiyotikleri inaktif hale getiren, başta *Enterobacteriaceae* üyeleri olmak üzere birçok bakteri türünün direnç mekanizmalarındandır⁽²⁴⁾. Genişlemiş spekturumlu beta-laktamazlar (GSBL) ise beta-laktam antibiyotiklerdeki amid bağlarını parçalayan enzimlerdir ve *Enterobacteriaceae* ailesi içinde en sık *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*'de bulunmaktadır^(5,26).

Kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan Gram negatif enterik çomaklar çoğunlukla çoklu antibiyotik direncine sahiptirler^(10,26). Karbapenemlerin GSBL üreten bakteriler ile oluşan ciddi enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılması, karbapenemaz üreten suşların ortaya çıkmasına neden olmuştur⁽¹⁸⁾. Çeşitli karbapenemlere dirençli *Enterobacteriaceae* türleri, epidemiyolojik özellikleri ülkeden ülkeye değişse de, dünya üzerinde gittikçe artan bir yayılım göstermektedirler. Karbapenemlere dirençli bu bakterilere bağlı enfeksiyonların nasıl tedavi edilecekleri büyük ölçüde belirsiz olup prognozları kötü ve mortaliteleri de oldukça yüksektir⁽¹⁵⁾.

Kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisinin doğru yönlendirilmesi ve enfeksiyonların kontrolünün sağlanması için klinik izolatlardaki etken mikroorganizmaların antibiyotik direnç paternlerinin her merkez tarafından sürekli olarak takip edilmesi gerekmektedir^(24,26,27). Bu nedenle çalışmamızda, kan kültürlerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* türlerinin tanımlanması ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumlarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 900 yatak kapasitesine ve çeşitli

branşlarda toplam 19 adet yoğun bakım ünitesine sahip hastanemizin mikrobiyoloji laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Haziran 2017-Eylül 2019 tarihleri arasında yatan hastalardan gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* üyelerinin antibiyotik direnç durumları retrospektif olarak incelenmiştir.

Kan kültürü örnekleri, Haziran 2017-Ağustos 2018 tarihleri arasında BacT/Alert® 3D (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) tam otomatik kan kültür sisteminde, Ağustos 2018-Eylül 2019 tarihleri arasında ise Render BC128 (Shandong Huifa Electronics Technology Co., Ltd., Çin) tam otomatik kan kültür sisteminde beş gün süreyle (*Brucella* şüphesi bildirilmiş ise yedi gün süreyle) inkübe edilmiştir. Üreme sinyali veren şişelerden Gram boyama yapılmış ve örnekler % 5 koyun kanlı agar ve eozin metilen mavisi (EMB) agar besiyerlerine ekilerek 37°C'de 24-48 saat süresince inkübe edilmiştir. Koloni morfolojisi, Gram boyama, karbonhidrat ve sitrat kullanımı, üreaz üretimi, oksidaz testi gibi konvansiyonel yöntemler ve Phoenix™ 100 otomatize identifikasyon sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) kullanılarak tanımlanan *Enterobacteriaceae* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)⁽²⁵⁾ sınır değerlerine göre Phoenix™ 100 otomatize identifikasyon sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) ile belirlenmiştir. Çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak GSBL ve karbapenemaz doğrulama testleri yapılamamış, otomatize identifikasyon sisteminden alınan sonuçlara göre olası oranlar bildirilmiştir. Her hastadan izole edilen ilk suş değerlendirmeye alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı süre içerisinde laboratuvarımıza 22.786 kan kültürü örneği gönderilmiş, 4.997'sinde (% 21,9) üreme olmuştur. Üreme olan kan kültürlerinden izole edilen 717 (% 14,3) *Enterobacteriaceae* üyesi izolat çalışmaya dahil edilmiştir. İzole edilen *Enterobacteriaceae* üyelerinin tür düzeyinde dağılımı Tablo 1'de, kliniklere göre dağılımı Tablo 2'de, antibiyotik

Tablo 1. İzole edilen Enterobacteriaceae üyelerinin cins ve/veya tür düzeyinde dağılımı.

Mikroorganizma	n (%)
E.coli	321 (44,7)
Klebsiella spp.	238 (33,1)
Enterobacter spp.	84 (11,7)
Serratia marcescens	35 (4,8)
Proteus spp.	28 (3,9)
Citrobacter spp.	6 (0,8)
Morganella morganii	5 (0,6)
Toplam	717 (100)

direnç durumları ise Tablo 3'te verilmiştir. Tarama testlerine göre saptanan GSBL pozitiflik oranı *E.coli* için % 42,5 (134/315), *Klebsiella* spp. için ise % 72,6 (170/234) olarak bulunmuştur. Ayrıca *E.coli*'de % 3,1

(10 suş), *Klebsiella* spp.'de % 35,4 (84 suş) ve *Enterobacter* spp.'de % 10,7 (9 suş) izolatta meropenem direnci saptanmıştır.

TARTIŞMA

Yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olan bakteriyemi, yoğun bakım üniteleri gibi yüksek riskli alanlarda yatan hastalar için büyük bir risk faktörüdür⁽¹²⁾. Bakteriyemilere sebep olan mikroorganizmaların tanımlanmasında en önemli aşama kan kültürleri olup otomatize sistemlerle etken mikroorganizmalar ve direnç profilleri kısa sürede tespit edilebilmektedir⁽¹¹⁾. Çalışmamızda kan kültürlerindeki pozitiflik oranı % 21,9 bulunmuştur. Farklı hasta

Tablo 2. İzole edilen Enterobacteriaceae üyelerinin tür düzeyinde kliniklere göre dağılımı [n (%)].

Mikroorganizma	Yoğun Bakım Üniteleri n (%)	Dahili Servisler n (%)	Cerrahi Servisler n (%)	Toplam n (%)
E.coli	141 (16,9)	150 (20,9)	30 (4,1)	321 (44,7)
Klebsiella spp.	191 (26,6)	36 (5,0)	11 (1,5)	238 (33,1)
Enterobacter spp.	42 (5,8)	40 (5,5)	2 (0,2)	84 (11,7)
Serratia marcescens	21 (2,9)	12 (1,6)	2 (0,2)	35 (4,8)
Proteus spp.	21 (2,9)	7 (0,9)	0	28 (3,9)
Citrobacter spp.	2 (0,2)	4 (0,5)	0	6 (0,8)
Morganella morganii	3 (0,4)	2 (0,2)	0	5 (0,6)
Toplam	421 (58,7)	251 (35,0)	45 (6,2)	717 (100)

Tablo 3. İzole edilen Enterobacteriaceae üyelerinin tür düzeyinde antibiyotik direnç oranları*.

Antibiyotik	E.coli (321)		Klebsiella spp. (238)		Enterobacter spp. (84)	
	n	%	n	%	n	%
Ampisilin	215/317	67,8	234/234	DD	83/83	DD
Amoksisilin/ klavulanik asit	170/317	53,6	180/233	77,2	83/83	DD
Amikasin	4/309	1,2	69/237	29,1	2/80	2,5
Gentamisin	108/321	33,6	134/238	56,3	12/84	14,2
Netilmisin	96/301	31,8	127/219	57,9	9/80	11,2
Sefuroksim	148/300	49,3	165/222	74,3	83/83	DD
Seftriakson	138/315	43,8	170/234	72,6	24/82	29,2
Seftazidim	134/317	42,2	170/236	72	19/83	22,8
Sefepim	130/320	40,6	166/234	70,9	20/84	23,8
Siprofloksasin	148/320	46,2	150/234	64,1	13/83	15,6
Ertapenem	30/303	9,9	118/228	51,7	13/81	16
İmipenem	4/321	1,2	82/238	34,4	6/84	7,1
Meropenem	10/319	3,1	84/237	35,4	9/84	10,7
Piperasilin	215/317	67,8	234/234	100	22/81	27,1
Piperasilin/tazobaktam	42/321	13	140/236	59,3	17/82	20,7
Trimetoprim/sülfametoksazol	147/309	47,5	114/230	49,5	14/82	17
Tigesiklin	4/290	1,3	25/215	11,6	6/79	7,5
Aztreonam	124/307	40,3	160/228	70,1	20/83	24

*Devamı arka sayfadadır.

Tablo 3 (devam). İzole edilen Enterobacteriaceae üyelerinin tür düzeyinde antibiyotik direnç oranları.

Antibiyotik	Serratia marcescens (35)		Proteus spp. (28)		Citrobacter spp. (6)		Morganella morganii (5)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ampisilin	35/35	DD	19/25	76	6/6	DD	5/5	DD
Amoksisilin/ klavulanik asit	33/33	DD	4/27	14,8	6/6	DD	5/5	DD
Amikasin	-	-	4/27	14,8	-	-	-	-
Gentamisin	3/35	8,5	8/28	28,5	2/6	33,3	-	-
Netilmisin	11/32	34,3	8/27	29,6	-	-	2/5	40
Sefuroksim	33/33	DD	7/18	38,8	6/6	DD	5/5	DD
Seftriakson	5/35	14,2	13/26	50	-	-	2/5	40
Seftazidim	2/33	6	2/27	7,4	-	-	2/5	40
Sefepim	4/35	11,4	3/27	11,1	-	-	-	-
Siprofloksasin	-	-	10/28	35,7	2/6	33,3	2/5	40
Ertapenem	-	-	4/25	16	-	-	-	-
İmipenem	3/35	8,5	16/16	DD	-	-	5/5	DD
Meropenem	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperasilin	4/33	12,1	19/25	76	-	-	-	-
Piperasilin/tazobaktam	-	-	-	-	-	-	-	-
Trimetoprim/sülfametoksazol	-	-	11/26	42,3	2/6	33,3	3/5	60
Tigesiklin	35/35	100	28/28	DD	-	-	5/5	100
Aztreonam	2/32	6,2	3/26	11,5	-	-	-	-

n: Dirençli izolat sayısı/Çalışılan izolat sayısı (%), DD: Doğal direnç

kapasitelerine sahip hastanelerde farklı kan kültürü pozitifliği oranları ile karşılaşılabilmektedir^(7,12,21).

Kan kültürü örneklerinin gönderildiği klinikler değerlendirildiğinde; kan kültürü pozitifliğinin daha sıklıkla dahili kliniklerde yatan hastalardan izole edildiği çalışmalar bildirilmekle birlikte^(3,12,21) daha sıklıkla yoğun bakım ünitelerinden gelen örneklerden izole edildiği çalışmalar da izlenmektedir^(3,17,20). Aynı şekilde kan kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin önemli bir kısmının yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalardan izole edildiği bildirilmektedir⁽¹¹⁾. Yirmi dört ülkeyi kapsayan uluslararası bir kohort çalışmasında, yoğun bakım ünitelerinde hastane kaynaklı bakteriyemilerden daha sıklıkla Gram negatif bakterilerin (% 58,3) izole edildiği belirtilmiştir⁽²³⁾. Çalışmamızda Gram negatif Enterobacteriaceae izolatlarının % 58,7'sinin yoğun bakım ünitelerinde, % 35'inin dahili servislerde ve % 6,2'sinin cerrahi servislerde tedavi gören hastalardan izole edildiği görülmüştür. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara, servislerde yatan hastalara kıyasla daha fazla invaziv girişimlerin uygulanması, bu hastalara yoğun ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin sıklıkla kullanılması ve bir kısım hastanın immün

baskılanmış olmasının bu enfeksiyonların yoğun bakım ünitelerinde fazla görülmesine sebep olduğu düşünülmüştür.

Ülkemizde kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan Gram negatif bakteriler içinde *E.coli* ilk sıralarda bulunmaktadır ve görülme sıklığı % 5,7-13'tür^(3,12,20,22). Çalışmamızda Enterobacteriaceae üyelerinden en sıklıkla *E.coli* (% 44,7) ve *Klebsiella* spp. (% 33,1) izole edilmiştir. Tür düzeyinde diğer Enterobacteriaceae üyeleri sırasıyla, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Proteus* spp., *Citrobacter* spp. ve *Morganella morganii* şeklindedir. Kan kültürlerinden izole edilen tüm Gram negatif etkenleri inceleyen çalışmalarda⁽²⁴⁾ benzer şekilde en sıklıkla *E.coli* (% 37,7) ve *Klebsiella pneumoniae* (% 22,6) izole edilmiştir. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaları inceleyen çalışmalarda Gram negatif etkenler % 18,9-39,0 oranlarında saptanırken, Gram negatif etkenler içerisinde sırasıyla *E.coli* % 20-57,5, *Klebsiella* spp. % 10,2-26,2 oranlarında bildirilmiştir^(20,21,22). İzole edilen etkenlerin dağılımı hastane tipine ve büyüklüğüne, bakteriyemilerin hastane veya toplum kökenli olmasına, bakteriyemilerin katekterle ilişkisine, uygulanan antibiyotik tedavi protokollerine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir⁽²⁰⁾.

GSBL üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, karbapenemlerin bu bakterilerle oluşan ciddi hastalıkların tedavisinde son savunma hattı olarak tercih edilmesine ve dolayısıyla karbapenemaz üreten suşların ortaya çıkmasına neden olduğu bilinmektedir. Karbapenemaz üretimi GSBL üretiminde olduğu gibi *Enterobacteriaceae* izolatlarında sıklıkla *K.pneumoniae* ve *E.coli* türlerinde görülmektedir⁽⁶⁾. Karbapenemaz ve GSBL varlığının rutinde test edilmesi önerilmemekte ancak, enfeksiyon kontrolü ve epidemiyolojik verilerin toplanması için gerekli olduğu belirtilmektedir⁽²⁶⁾. Güncellenen yeni sınır değerlere göre klinik izolatlarda rutin antibiyogram testleri sırasında bu direnç enzimlerinin belirlenmesine gerek olmasa da laboratuvarların olanaklarına göre belirlenmesi ve enfeksiyon kontrol çalışmalarına destek olunması kıymetlidir. Çalışmamızda tarama testlerine göre saptanan GSBL pozitiflik oranı, *E.coli* izolatlarında % 42,5, *K.pneumoniae* izolatlarında % 72,6 oranında saptanmıştır. HİTİT çalışmalarında ülkemizde GSBL sıklığı *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında sırasıyla % 32-42 ve % 33-41 olarak bildirilmiştir^(8,9). Sonraki yıllarda ülkemizden bildirilen bazı çalışmalarda GSBL pozitiflik oranı *E.coli* için % 14 ve *K.pneumoniae* için % 21 olarak oldukça düşük saptanırken⁽²¹⁾; sırasıyla Karaayak ve ark.⁽¹⁰⁾'nın % 32 ile % 38, Küçükateş ve ark.⁽¹²⁾'nin % 40 ile % 60, Şafak ve ark.⁽²⁰⁾'nin % 49 ile % 69,9 oranlarında saptanan bazı çalışmalarda olduğu gibi yıllar içerisinde artan oranlarda bildirilmiştir. Çalışmamızda saptadığımız yüksek oranlar, yıllar içerisinde ülkemizdeki GSBL üreten suşların sıklığının ne kadar çok arttığını göstermesi bakımından dikkat çekicidir.

Çalışmamızda karbapenem direnci *E.coli*'de % 3,1, *Klebsiella* spp.'de % 35,4 ve *Enterobacter* spp.'de % 10,7 oranında saptanmış, diğer *Enterobacteriaceae* üyelerinde direnç saptanmamıştır. *Klebsiella* spp. suşlarındaki yüksek direnç ülkemiz verilerinin üzerinde kalırken, *E.coli* suşlarında ise ülkemiz verilerine göre daha düşük bulunmuştur. Ülkemizde 2012, 2013 ve 2014 yıllarında gerçekleştirilen çalışmalarda *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnci saptanmazken sonraki yıllarda bildirilen çalış-

malarda yıllar içerisinde artan direnç oranlarına rastlanmıştır^(10,21,24). Karbapenem direncini *K.pneumoniae* için Er ve ark.⁽³⁾ % 3,7 saptarken; *E.coli* ve *K.pneumoniae* için sırasıyla Kılıç ve ark.⁽¹¹⁾ % 8,1 ve % 3,6, Küçükateş ve ark.⁽¹²⁾ % 18 ve % 12,5, Say Coşkun ve ark.⁽¹⁷⁾ % 4,7 ve % 31,5 olarak saptamışlardır. Ayrıca Say Coşkun ve ark.⁽¹⁷⁾ *Enterobacter* spp.'de meropenem ve imipenem direncini % 23,1 ile % 15,3 olarak saptarken; *Proteus* spp.'de ise meropenem direnci saptamamışlardır. HİTİT surveyans çalışmasında *E.coli* izolatlarında imipenem direnç saptanmazken, *K.pneumoniae*'de imipenem direnci % 1,3 olarak bulunmuştur⁽⁸⁾. Central Asian and Eastern European Surveillance on Antimicrobial Resistance (CAESAR) 2015 yılı verilerine göre karbapenemlere karşı Gram negatif bakterilerde direnç oranlarının diğer antibiyotiklere göre daha düşük olduğu görülmektedir. Karbapenem direnci *E.coli* için % 2, *K.pneumoniae* için % 30 olarak bildirilmiştir⁽²⁾. Çalışmamızda *S.marcescens* suşlarında karbapenem direnci saptanmazken ülkemizden direnç (% 8,7) bildirilmiştir⁽²²⁾. ABD ve Avrupa ülkelerini kapsayan çok merkezli bir çalışmada, yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *S.marcescens* suşlarında imipenem direnci % 7,2 olarak gözlemlenmiştir⁽¹⁹⁾. Çalışmamızda hem tarama testlerine göre saptanan GSBL pozitiflik oranında hem de karbapenem direncinde saptanan oldukça yüksek oranlar son yıllardaki ülkemiz direnç verileriyle uyumlu olmakla birlikte izolatlarımızın çoğunun yoğun bakım ünitelerinde yatan hasta örneklerinden elde edilmiş olması ile ilişkilendirilmiştir.

Aminoglikozid modifiye edici enzimlerden daha az etkilendiği için, aminoglikozid grubunun diğer üyelerine kıyasla amikasinine karşı daha nadir direnç gelişmektedir⁽²⁸⁾. Central Asian and Eastern European Surveillance on Antimicrobial Resistance (CAESAR) çalışması verilerine göre Gram negatif bakterilerde aminoglikozid direnç oranları *E.coli* için % 28, *K.pneumoniae* için % 44 olarak çalışmamızdan oldukça yüksek bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Çalışmamızda gentamisin, *Enterobacter* spp., *S.marcescens* ve *Morganella morganii* için etkin iken netilmisin ise *Enterobacter* spp. ve *Citrobacter* spp. için etkin olarak tespit edilmiştir.

Amikasin ise *Klebsiella* spp. suşları dışında tüm *Enterobacteriaceae* izolatlarına karşı oldukça etkin olup *Klebsiella* spp. suşlarında kullanılabilir ikinci ajan olarak bulunmuştur. Asya ülkelerinden bildirilen SMART çalışmasında amikasin (% 8 direnç oranı) *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarına karşı en etkili antibiyotik olarak bulunmuştur⁽¹³⁾. Afrika'dan bildirilen SMART çalışmasında *K.pneumoniae* izolatlarında amikasine karşı yine % 8 direnç saptanırken, amikasin ertapenemden sonra etkin ikinci antibiyotik olarak bildirilmiştir⁽¹⁾. Amikasin direncini *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında Kılıç ve ark.⁽¹¹⁾ % 7 ile % 39,6, Küçükateş ve ark.⁽¹²⁾ % 18 ile % 25, Şafak ve ark.⁽²⁰⁾ % 2,5 ile % 5,5, Şirin ve ark.⁽²²⁾ % 6,2 ile % 24,1, Say Coşkun ve ark.⁽¹⁷⁾ % 3.8 ile % 9.6 olarak saptamışlardır. Temiz ve ark.⁽²⁴⁾ *E.coli* ve *K.pneumoniae* için % 47,6 ile % 45 direnç saptarken, *Enterobacter* spp. için dirençli suş saptamamışlardır. Amikasin hastanemiz izolatları için oldukça etkindir. Ancak aminoglikozidler in-vitro duyarlı bulunsalar bile ciddi enfeksiyonlarda tek başına kullanılmamaları gerektiği unutulmamalıdır⁽¹⁰⁾.

Tigesiklin direnci *E.coli*'de % 1,3, *K.pneumoniae*'da % 11,6 ve *Enterobacter* spp.'de % 7,5 saptanmıştır. *Proteus* spp.'nin tigesikline doğal dirençli, *S.marcescens* ve *Morganella* spp.'nin ise düşük tigesiklin duyarlılığı ile⁽¹⁴⁾ uyumlu olarak çalışmamızdaki bu izolatlar tigesikline dirençli bulunmuşlardır. *Citrobacter* spp. izolatlarına direnç saptanmamıştır. Dirençli izolatlarda kullanılması önerilen bu ajana karşı da direnç saptanmış olması tigesiklinin hastanemizde daha dikkatli kullanılması gerektiğini vurgulamıştır.

Karbapenemaz pozitif kökenlerde, karbapenemler, penisilinler ve sefalosporinlere direnç gelişmekte, beraberinde aminoglikozidler, florokinolonlar ve trimetoprim-sülfametoksazole direnç mekanizmalarını kodlayan genler de taşınmaktadır⁽⁴⁾. Çalışmamızda *Enterobacter* spp. ve *S.marcescens* suşları dışındaki tüm izolatlarda kinolon ve trimetoprim-sülfametoksazol direnci % 33 ve üzerinde oranlarda saptanmıştır. Ülkemizde farklı çalışmalarda siprofloksasin ve trimetoprim-sülfametoksazol direncinin değişen oranlarda olduğu görülmüştür^(21,24).

Çalışmamızda *S.marcescens*, *Proteus* spp., *Citrobacter* spp. ve *Morganella morgani* suşlarında sefalosporinlere ve monobaktamlara düşük direnç saptanması ya da hiç direnç saptanmaması nedeniyle bu ajanların oldukça etkin antimikrobialer olduğu düşünülmüştür. Ayrıca bu etken mikroorganizmalarda karbapenem direnci saptanmamıştır. Ülkemizdeki çalışmalardan daha düşük oranlarda^(17,22) direnç saptanması bu ajanların hastanemizde uygulanan kısıtlı antibiyotik bildirimlerine ve uygulamalarına bağlanmıştır. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları tedavi alternatifleri arasında yer almasına karşın, bu grup ilaçlarla tedavi başarısızlıklarıyla karşılaşılabilmektedir⁽¹⁰⁾. Temiz ve ark.⁽²⁴⁾ *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında piperasilin-tazobaktam direncini % 76,2 ve % 65, Karaayak ve ark.⁽¹⁰⁾ % 50 ve % 62 oranlarında bulmuşlardır. HİTİT surveyans çalışmasında⁽⁹⁾ sırasıyla % 10 ve % 22 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda amoksasilin-klavulanik asit *Proteus* spp. suşlarında etkinken diğer suşlarda etkisiz bulunmuş, piperasilin-tazobaktam ise *Klebsiella* spp. suşları dışında oldukça etkin bir ajan olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda saptadığımız direnç oranları ülkemiz verileriyle uyumludur.

Etken mikroorganizmalara göre özetlersek, *Klebsiella* spp. izolatlarında tigesiklin en etkili ajan iken, tarama testlerine göre saptanan GSBL pozitiflik oranı % 72,6 ve karbapenem direnci % 35,4 ile oldukça yüksektir. Özellikle 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere ve monobaktamlara karşı çok yüksek direnç saptanmıştır. Amikasin direnci % 29,1'lik oran ile diğer ajanlara göre göreceli olarak düşük gözlenmiştir. *E.coli* izolatlarında amikasin, tigesiklin ve karbapenemler etkin ajanlardır. Tarama testlerine göre saptanan GSBL pozitiflik oranı % 42,5 ile yüksek oranda tespit edilmiştir. Diğer antimikrobiallere direnç ise *Klebsiella* spp. izolatları kadar olmasa da yüksek bulunmuştur. *Enterobacter* spp. izolatlarında % 10,7 karbapenem direnci gözlenmiştir. *Enterobacter* spp. izolatlarına karşı da en etkin ajan olarak tigesiklin ve aminoglikozidler tespit edilmiş, ayrıca diğer ajanların da etkili olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, GSBL aktarımı plazmid ve transpozon aracılığıyla olmakta

ve GSBL üreten suşlar diğer antibiyotiklere karşı da direnç oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamız, hastanemizdeki enfeksiyon koruma önlemlerinin gözden geçirilmesi ve var olan önlemlerin arttırılması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca belirli aralıklarla direnç verilerinin gözden geçirilmesi ve uygulanmakta olan kısıtlı antibiyotik bildirimleri uygulamalarının devamlılığının sağlanması gerektiği sonuçlarına varılmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Brink AJ, Botha RF, Poswa X, et al. Antimicrobial susceptibility of gram negative pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections in South African hospitals (SMART Study 2004-2009): impact of new carbapenem breakpoints. *Surg Infect. (Larchmt)*. 2012;13(1):43-9.
2. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance CAESAR Annual Report 2016: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2016/central-asian-and-eastern-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance.-annual-report-2016>.
3. Er H, Aşık G, Yoldaş Ö, Demir C, Keşli R. Kan kültürlerinde izole edilerek tanımlanan mikroorganizmaların ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2015;45(1):48-54.
4. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis.* 2005;5:24.
5. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms, *J Hosp Infect.* 2009;73(4):345-54.
6. Gulmez D, Woodford N, Palepou MFI, et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31(6):523-6.
7. Güngör S, Karaayak Uzun B, Gül Yurtsever S, Baran N. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç. *ANKEM Derg.* 2012;26(4):171-5.
8. Gür D, Gülay Z, Arıkan Akan Ö, ve ark. Türkiye’de hastane izolatu gram negatif bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: çok merkezli HITIT süveyansının sonuçları. *Mikrobiyol Bul.* 2008;42(4):537-44.
9. Gür D, Hascelik G, Aydın N, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. *J Chemother.* 2009;21(4):383-9.
10. Karaayak Uzun B, Gungor S, Şerifhan İlgun M, Ozdemir R, Baran N, Yuksel Ergin O. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve in-vitro antibiyotiklere direnç paternleri. *ANKEM Derg.* 2012;26(4):181-6.
11. Kılıç Ç, Güçkan R, Kahveci M, Kayhan Y, Pirhan Y, Özalp T. Kan kültürlerinde üreyen gram negatif izolatların dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri. *Int J Basic Clin Med.* 2015;3(3):125-30.
12. Küçükateş E, Gültekin N. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Med Bull Haseki.* 2016;54(2):97-102.
13. Lu PL, Liu YC, Toh HS, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of gram negative bacteria causing urinary tract infections in Asia Pacific region: 2009-2010 results from the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART). *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40(1):37-43.
14. Milatovic D, Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Activities of the glycolcycline tigecycline (GAR-936) against 1,924 recent European clinical bacterial isolates. *J Antimicrobial Agents and Chemother.* 2003;47(1):400-4.
15. Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL. Treatment options for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(2):ofv050.
16. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1791-8.
17. Say Coşkun US. Kan kültürlerinden üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 2018;32(2):45-52.
18. Swaminathan M, Sharma S, Poliansky Blash S, et al. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* in the setting of endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(8):809-8.
19. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, et al. 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.
20. Şafak B, Kılınç O. 2010-2015 yılları arasında kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klimik Derg.* 2016;29(2):60-4.
 21. Şahin İ, Çalışkan E, Öztürk E, ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Düzce Tıp Derg.* 2013;15(2):11-4.
 22. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, 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.
 23. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-BACT international cohort study. *Intensiv Care Med.* 2012;38(12):1930-45.
 24. Temiz H, Temiz S, Kaya Ş, Çelen MK. Kan kültürlerinden izole edilen gram negatif bakterilerde antibiyotik direnci. *Klimik Derg.* 2014;27(2):62-8.
 25. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019. <http://www.eucast.org>
 26. Topkaya Eren A, Aydın Kurç Mine, Tombak Ö, Gülen D. Kan kültürlerinde üreyen Enterobacteriaceae izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve karbapenemaz varlığının araştırılması. *Namık Kemal Tıp Derg.* 2018;6(3):88-95.
 27. Uzun B, Güngör S, Sezak N, Afşar İ, Şerifhan İlgün M, Demirci M. Changes in resistance percentage to antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from blood cultures of intensive care unit patients. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2014;71(1):1-8.
 28. Uzun B, Güngör S, Yurtsever S, 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.