

KAN KÜLTÜRLERİNDE ÜREYEN GRAM NEGATİF BAKTERİLER VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIK PROFİLLERİ

Osman ORUÇ^{a,*} | Ashabil AYGAN^b | Nazan ÇÖMLEKÇİOĞLU^b
İbrahim Seyfettin ÇELİK^c

^a Kahramanmaraş NFK Şehir Hastanesi, Kahramanmaraş, Türkiye.

^b Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kahramanmaraş, Türkiye.

^c Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Üniversite Sanayi Kamu İşbirliği Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Kahramanmaraş, Türkiye.

*Sorumlu Yazar; Ashabil AYGAN, E-Posta: ashabil@ksu.edu.tr

ÖZET

Anahtar Kelimeler

- Bakteriyemi
- Kan kültürü
- Gram negatif
- Beta laktamaz
- Antibiyotik direnç

Makale Hakkında

Araştırma Makalesi

Gönderim Tarihi

06.10.2021

Kabul Tarihi

18.02.2022

Amaç: Kan dolaşımı enfeksiyonları mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir. Kan kültürleri tanı için standart referanstır. Bakteriler antimikrobiyal ajanlara karşı geliştirdikleri direnç sayesinde, antibiyotik tedavisinde kısıtlamalarla beraber birçok sorunu da beraberinde getirmektedir. Bu çalışmada, 2015 Ocak-Aralık ayları arasında, mikrobiyoloji laboratuvarına gelen yatan hastaların kan kültürü örneklerinden izole edilen gram negatif mikroorganizmaların görülme sıklığı ve antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi ile bir durum değerlendirmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: İzolatlar yatan hastalardan alınan örneklerden BACTEC/9050 sisteminde inkübe edildikten sonra Columbia, Kanlı agar, EMB agar ve Çikolata agar besi yerlerinde aerobik olarak paralel inokülasyon yapılarak elde edilmiştir. İzolatların tanımlanması Vitek-2 ID sistem ile gerçekleştirilmiş olup antibiyotik duyarlılık testleri de Vitek-2 AST Card sistemleri ile yapılmıştır.

Bulgular: Çalışma dahilinde laboratuvara gönderilen 1069 kan kültürü örneğinden total 265 bakteriyel izolasyon gerçekleştirildi. Bunlardan 104'ü (%39,2) gram negatif organizma olarak tespit edilmiştir. Bu gram negatif izolatlardan 25'i *Acinetobacter* spp. (%24,0), 20'si *Escherichia coli* (%19,2), 18'i *Klebsiella* spp. (%17,3), 16'sı *Stenotrophomonas maltophilia* (%15,3), 15'i *Pseudomonas* spp. (%14,2), ve diğerleri olarak belirlenmiştir. Test edilen antibiyotikler arasında *E.coli*, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp. de tigesiline karşı *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. ve *Enterobacter* spp. de ise kolistine karşı bir direnç gözlenmemiştir. İzolatlardan 16 *E.coli* (%80) ve 15 *Klebsiella* spp.'nin (%83,3) GSBL üreten suş olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu çalışma kan kültürlerinden izole edilen gram negatif mikroorganizma ve antibiyotik direnç oranlarını göstermektedir. Çoklu antibiyotik direnç gösteren suş oranları hastanelerde sürveyans çalışmalarının sürekli yapılmasını ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarının uygulanması gerekliliğini göstermektedir.

GRAM NEGATIVE BACTERIA GROWING IN BLOOD CULTURES AND THEIR ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY PROFILE

Osman ORUÇ | Ashabil AYGAN* | Nazan ÇÖMLEKÇİOĞLU
İbrahim Seyfettin ÇELİK

*Corresponding Author; Ashabil AYGAN, E-Posta: ashabil@ksu.edu.tr

ABSTRACT

Keywords

- Bactremia
- Blood culture
- Gram negative
- Beta lactamase
- Antibiotic resistance

Article Info

Research Article

Received

06.10.2021

Accepted

18.02.2022

Aim: Bloodstream infections are one of the most important cause of mortality and morbidity. Blood cultures are the reference standarts for diagnosis. Due to resistance to antibiotics that bacteria developing, various problems arise in antibiotic treatment. In this study, It was aimed to determine the incidence of gram-negative microorganisms and their antibiotic resistance profiles isolated from inpatient blood cultures sent to microbiology laboratory between January-December 2015.

Material and Methods: Isolates were obtained from inpatient blood samples by parallel inoculation of Columbia Blood, EMB and Chocolate agar aerobically after incubating BACTEC/9050 system. Isolates were then identified Vitek-2 ID system and antibiotic sensitivity tests were performed Vitek-2 AST Card system.

Results: Among the 265 bacterial isolates, 104 (39.2%) strain were identified as gram-negative microorganisms. these microorganisms were identified as Acinetobacter spp. (24.0%), E. coli (19.2%), Klebsiella spp. (17.3%), Stenotrophomonas malthophilia (15.3%), Pseudomonas spp.(14.2%) and others. Among the antibiotics tested, E. coli, Klebsiella spp. and Enterobacter spp. to tigecycline and Acinetobacter spp., Pseudomonas spp. and Enterobacter spp. showed no resistance to colistin. On the other hand, ESBL producing E. coli(16) and 83.3% of Klebsiella spp. (15) were detected as 80% and 83.3%, respectively.

Conclusion: This study reveals that incidence of gram negative microorganisms from blood culture and their antibiotic resistance. The rates of strains baring multiple drug resistance emphasize the necessity of continuous surveillance studies and the rational antibiotic use policiesin hospital.

GİRİŞ

Antibakteriyel ilaçlar immün yetmezliği olan hastalarda enfeksiyon kontrolü yanında cerrahi girişimlerde oluşabilecek enfeksiyonlara karşı koruyuculuk açısından ve çoğu bakteriyel hastalıkların tedavisi için modern tıp uygulamalarının önemli unsurlarından birisidir. Antibiyotiklerin keşfinden sonra belirli bir zamana kadar enfeksiyon hastalıklarının çoğu tedavi edilebilmekte veya antimikrobiyal ilaçlar ile kontrol altına alınabilmekteydi(1). Ancak günümüzde artan antibiyotik direnç oranları ve yeni ilaçların keşfindeki azalma bu durumu olumsuz yönde etkilemiştir(2).

Mikroorganizmalarda direnç, öldürücü veya baskılayıcı bir ajanın etkisini bertaraf edebilme yeteneği olarak değerlendirilir(3). Bakteriler antimikrobiyal ajanlara karşı doğal dirençli olabilir ya da bu direnç yeteneklerini sonradan geliştirebilirler. Bir mikroorganizma sonradan bir ilaca karşı mutasyonla veya horizontal gen transferleri ile direnç kazanabilmektedir(4-6). Antibiyotik direnci toplum içerisinde görülebildiği gibi bu durum antibiyotik kullanımının yoğun olduğu ve dirençli bakterilerin yayılma riskinin yüksek olduğu hastane ortamlarında daha yaygındır(7). Çünkü antibiyotik direnç artışındaki en önemli faktörün tekli veya birden fazla antibiyotiğin aşırı ve bilinçsiz kullanılması ile ilişkili olduğu belirtilmektedir(1, 8).Yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi, bakterilerde artan direnç gelişimi hızına ayak uyduramadığından klinikte antibiyotik tedavisi için seçme şansını kısıtlamaktadır(9). Gram negatif organizmalar için çok az yeni antibiyotik gelişimi olurken bazı gram negatif bakterilerin mevcut antibiyotiklere olan direnci ise hızla artış göstermektedir(10,11).

Bakterilerde hızla artan bu antibiyotik direnci, dolaşım sistemi enfeksiyonlarında güncel antibiyotiklere ve destekleyici tedavilere rağmen hastaların hastanede kalma sürelerini ve ölüm oranlarını artıran bir duruma sebep olmaktadır(12). Bu tür vakalarda erken teşhis ve antibiyotik seçimi hastaların tedavisi bakımından önem arz etmektedir. Özellikle bakteriyemi ve sepsise sebep olan organizmaların belirlenmesi biyokimyasal tekniklerin(13) yanında kan kültürü uygulamaları da yaygın olarak kullanılan tekniklerden biridir(14,15). Kan kültürlerinde sıklıkla karşılaşılan gram pozitif bakterilerin yanında gram negatif bakteriler de saptanmaktadır(12, 16, 17). Gram negatif bakteriler birçok antibiyotiğe direnç geliştirebildiği gibi günümüz mevcut antibiyotiklerine karşı da giderek artan bir direnç geliştirebilmektedir. Bu bakteriler direnç kazanma adına yeni yöntemler geliştirebilme yetenekleri yanında genetik materyal aktarımı ile diğer bakterilerin de direnç kazanmalarına da sebep olabilmektedir.

Özellikle, Genişlemiş Spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten gram negatiflerden kaynaklanan enfeksiyonlar tedavide ciddi sıkıntılara yol açmaktadır(18,19). Bu yüzden enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların zamanla ve bölgelere bağlı olarak değişebilen antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi tedavide klinisyenlere kılavuz olurken hasta sağlığı ve ülke ekonomileri açısından büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmada 2015 yılı içerisinde Kahramanmaraş NFK Şehir Hastanesi yatan hastalarından Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen kan kültürlerinden izole edilen gram negatif mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik direnç durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇ

Bu çalışma için Kahramanmaraş Sütçü imam Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'na onanmıştır (2015/07/08). Mikrobiyoloji Laboratuvarına 2015 Ocak-Aralık ayları arasında gelen kan kültürü örneklerinden izolasyonlar gerçekleştirilmiştir. Örnekler BACTEC/9050 (Becton Dickinson) sisteminde inkübe edildikten sonra üreme gösterenler 'BD Columbia, 5%'lik Koyun Kanlı agar (Becton Dickinson, ABD), BD EMB (Eosin Methylene Blue) agar ve BD Çikolata agar (Kan agarı No.2) besi yerlerinde aerobik olarak paralel inokülasyon yapılarak izole edilmişlerdir. İzolatların tanımlanması bazı konvansiyonel yöntemler (Gram boyama, Simmon's Sitrat, üç şekerli besiyeri, üreaz buyyon

besiyerinde üreme ve SIM besiyerinde hareket özelliği) ve Vitek-2 ID (Biomeriux, France) tam otomatik sistem- GN ID Card (ref. no 21341)'lar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Gram negatif olarak değerlendirilen izolatların antibiyotik duyarlılık testleri ise yine Vitek-2 AST Card (Biomeriux, France) sistemleri ve Mueller Hinton besi yerlerinde Bioanalyse AST (Bioanalyse, Türkiye) manuel olarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Ancak bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde kullanılan Vitek-2 otomatize sisteminde kullanılan AST(Antimicrobial Susceptibility Testing) kartlarının dünya genelinde değişen antibiyotik test standartlarının değişmesinden kaynaklanan durumlardan ötürü bazı antibiyotikler bazı suşlarda çalışmamıştır. Antimikrobiyal duyarlılıkların değerlendirilmesinde 'Clinical and Laboratory Standards Institute' (CLSI) kriterleri baz alınmıştır. Çalışmada 'Orta duyarlı' olan izolatlar dirençli olarak kabul edilerek sonuçlar bu kabule göre oluşturulmuştur. Suşların çoklu antibiyotik direnç indeksi (ÇAD) bir izolatın dirençli olduğu antibiyotik sayısının toplam test edilen antibiyotik sayısına oranlanması ile belirlenmiştir. ÇAD indeksi 0,2 den büyük olan suşlar çoklu antibiyotik dirençli olarak değerlendirilmiştir. Sonuçların değerlendirilmesinde istatistiksel olarak sadece tanımlayıcı analizler gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Yatan hastaların incelemeye alınan kan kültürü örneklerinden total 265 bakteriden 104'ü (%39,2) gram negatif bakteri olarak tespit edilmiştir. Bu gram negatif izolatlardan 25'i *Acinetobacter* spp. (%24,0), 20'si *Escherichia coli* (%19,2), 18'i *Klebsiella* spp. (%17,3), 16'sı *Stenotrophomonas maltophilia* (%15,3), 15'i *Pseudomonas* spp. (%14,2), ve diğerleri olarak tanımlanmıştır.

Tablo 1. Yatan hastalardan izole edilen gram negatif bakteriler.

İzolat (Total n=104)	Suş Sayısı (n)	Oran (%)
<i>Acinetobacterspp.</i>	25	24,0
<i>Escherichiacoli</i>	20	19,2
<i>Klebsiellaspp.</i>	18	17,3
<i>Pseudomonasspp.</i>	15	14,2
<i>S.maltophilia</i>	16	15,3
<i>Enterobacterspp.</i>	3	2,9
<i>Sphingomonasspp.</i>	2	1,9
<i>Achromobacterspp.</i>	2	1,9
<i>Serratiamarcescens</i>	1	0,96
<i>Cronobactersakazaki</i>	1	0,96
<i>Proteusspp</i>	1	0,96

En yaygın gözlenen mikroorganizma *Acinetobacter* spp. olmuştur. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları ele alındığında Enterobacteriaceae üyeleri tigesiline duyarlı ancak diğerleri %20-67 arasında değişen oranlarda direnç göstermiştir. Örnek sayısı 3 olan *Enterobacter* spp. göz ardı edildiğinde mikroorganizmalar arasında en yüksek direnç *Acinetobacter* spp. suşlarında %96 ile sefalosporin grubu antibiyotiklerden sefepim, seftazidim ve karbapenem grubundan meropenem antibiyotiklerine gözlenirken, *E.coli* suşlarında %80 ile sefepime, *Klebsiella* spp.'lerde ampiciline %88,9ve *Pseudomonas* spp.'lerde %86,7 ile kombine antibiyotik trimetoprim-sulfametoksazole karşı elde edilmiştir. *E. coli* izolatlarının 16'sının (%80), *Klebsiella* spp. izolatlarının ise 15'inin (%83,3) GSBL üreten suş olduğu tespit edilmiştir. Test edilen antibiyotikler arasında *E. coli*, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp.de tigesiline karşı *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. ve *Enterobacter* spp., de ise kolistine karşı bir direnç gözlenmemiştir. *S.maltophilia* da ise test edilen iki antibiyotikten tigesiline direnç gözlenirken trimetoprim-sulfametoksazol duyarlı olduğu görülmüştür. *Enterobacter* spp.'e sefoksitin, sefuroksim, ampicilin ve amoksisilin-klavulanik asit herhangi bir etki göstermemiş ancak seftazidim, tigesiklin ve trimetoprim-

sulfametoksazol tam etkili antibiyotik olarak görülmüştür.

Tablo 2. Yatan hastalardan izole edilen bazı gram negatif bakterilerin antibiyotiklere direnç oranları.

Suş (n=97)	<i>Acinetobacterspp.</i> (25)	<i>Escherichiacoli</i> (20)	<i>Klebsiellasp.</i> (18)	<i>Pseudomonasspp.</i> (15)	<i>S.malthophilia</i> (16)	<i>Enterobacterspp.</i> (3)
Cef	96,0	80,0	83,3	73,3	TE	33,3
Fox	72,0	15,0	5,6	60,0	TE	100
Caz	96,0	75,0	72,2	53,3	TE	0,0
Cro	68,0	55,0	77,8	TE	TE	TE
Cxm	72,0	50,0	72,2	80,0	TE	100
Imp	40,0	5,0	11,1	26,7	TE	TE
Mem	96,0	10,0	5,6	46,7	TE	33,3
Ak	84,0	35,0	22,2	46,7	TE	TE
Nt	20,0	TE	TE	6,7	TE	33,3
Gn	92,0	40,0	38,9	60,0	TE	33,3
Amp	72,0	65,0	88,9	73,3	TE	100
Sam	28,0	TE	33,3	20,0	TE	TE
Amc	12,0	50,0	72,2	TE	TE	100
Tzp	92,0	40,0	27,8	53,3	TE	33,3
Cip	96,0	55,0	27,8	53,3	TE	33,3
Col	0,0	0,0	10	0,0	TE	0,0
Tig	20,0	0,0	0,0	66,7	25	0,0
Sxt	76,0	65,0	50,0	86,7	0	0,0
Lev	28,0	25,0	5,6	13,3	TE	TE

Ak: Amikasin(30µg), **Amc:** Amoksisilin-klavulanik asit(30µg), **Amp:** Ampisilin(2µg), **Caz:** Seflazidim(10µg), **Cef:** Sefepim(30µg), **Cip:** Siprofloksasin(5µg), **Col:** Colistin(10µg), **Cro:** Seftriakson(30µg), **Cxm:** Sefuroksim(30µg), **Fox:** Sefoksitin(30µg), **Gn:** Gentamisin(10µg), **Imp:** İmipenem (10µg), **Mem:** Meropenem(10µg), **Nt:** Netilmisin(10µg), **Lev:** Levofloksasin(5µg), **Sam:** Ampisilin-Sulbaktam(30µg), **Sxt:** Trimetoprim-sulfametoksazol(25µg), **TE:** Test edilmedi, **Tig:** Tigesiklin(15µg), **Tzp:** Piperasilin- tazobaktam(30-6µg).

Yapılan bu çalışmada az sayıda izole edilen mikroorganizmaların antibiyotik direnç profillemesi sağlıklı sonuçlar vermeyeceğinden ihmal edilmiş, duyarlılık tablosundaki antibiyotik direnç yüzdeleri hesaplanmamıştır. ÇAD indeksi hesaplamalarında *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* suşları %100, *E.coli* ve *Klebsiella* suşları sırasıyla %90 ve %83,3 oranında çoklu antibiyotik dirençliliği göstermiştir.

TARTIŞMA

Antibiyotiklere karşı gelişen direnç dünya genelinde alarm veren bir durumdadır. Antibiyotik direnç takibinde klinik örneklerden izole edilen bakterilerin rutin olarak teşhisi ve direnç/duyarlılıklarını belirlemek mikrobiyoloji laboratuvarları tarafından üretilen temel veridir. Bu çalışmadaki sonuçlar 500 yataklı hastanede yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen gram negatif bakterilerin dağılımını ve yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı direnç profillerini göstermektedir.

Birçok septisemi durumunda kandan tek mikroorganizma izole edilirken vakaların %4-5 oranında iki veya daha fazla mikroorganizma izole edilebilmektedir. Etiyolojik olarak polimikrobiyal septisemi sadece yatan hastalarda görülmektedir(20). Yatan hastalarda ise septisemi durumlarının %70 i yoğun bakım ünitelerinde görülebilmektedir(16,21). Diğer taraftan özellikle hastanelerde beta laktam antibiyotiklerin, sefalosporinlerin ve florokinolonların yaygın kullanılmasından kaynaklı çoklu antibiyotik dirençli organizmalar ortaya çıkabilmektedir(22).

Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen kan kültürü örneklerinde bir çok çalışmada genellikle, *E. coli* (12,17,21,23-25) en sık izole edilen bakteri olarak tespit edilirken bu çalışmada Şirin ve ark.(26) ve Wu ve ark (15) bulgularındaki gibi *Acinetobacter spp.* tespit edilmiştir. Gram negatif organizmalarda gözlemlenen antibiyotik direnci birçok merkezde olduğu gibi bu çalışmada da kaygı verici boyuttadır. Özellikle *Acinetobacter spp.*'nin imipenem ve meropenem direncinin sırasıyla %40 ve %96 oranlarında olması bu organizmaların daha çok yoğun bakım ünitelerinde görülmesi durumun ciddiyetini göstermektedir. GSBL enzimleri, karbapenem antibiyotikleri etkisizleştiremediği için GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda tercih sebebidir. Fakat karbapenemlere direnç bir sorundur, genellikle çoklu antibiyotik dirençliliği ile ilişkilendirilir ve bu yüzden bu tip organizmalara

karşı sınırlı sayıda antibiyotik etkin tercih olarak kalmaktadır (27). Bu da *Acinetobacter* spp. enfeksiyonlarında mortalite oranlarının (%83) yüksek olmasını açıklamaktadır (15). Karbapenemler ile sinerjik etki amacı ile kullanılabilen antibiyotiklerden amikasin (%64-89), gentamisin (%74-96) ve netilmisin direnci (%79-95)(26,28,29) farklı oranlarda tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise amikasin %84, gentamisin %92 ve netilmisin direnci %20 olarak saptanmıştır. Enterobacteriaceae familyası üyeleri genel olarak GSBL üretimi sayesinde birçok farklı grup antibiyotiklere direnç kazanabilmektedir. *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL pozitiflik oranları sırasıyla %35,4, %37,9(26), %14,%21(27); %36,8, %51,3(17) ve %34,0 %50,0 (23) bulunurken, çalışmamızda *E. coli* de %80 ve *Klebsiella* spp. de %83,3 olarak bulunmuştur. GSBL üreten bakterilere karşı ilk tercih karbapenemler olurken *E. coli* ve *Klebsiella* spp. de bir çok araştırmacı tarafından bir direnç tespit edilememiştir (12,17,22,24). Ancak, *Klebsiella* spp. de %5,9 (21) ile %8,6 (26) arasında değişen oranlarda bir direnç tespit etmişlerdir. Bizim 2015 yılı içerisinde toplanan verilerimizde ise karbapenemlere %5 ile %11,1 arasında değişen oranlarda *E. coli* ve *Klebsiella* spp.de bir direnç gözlenmiştir. Bunun yanında gram negatif bakterilerde çoklu antibiyotik direnç varlığında polimiksinler önemli seçenek olurken *Klebsiella* spp. de kolistin direncinin %10 tespiti, üzerinde durulması gereken bir durumdur.

Pseudomonas’lar sağlıklı bireylerde nadiren hastalık etkeni olurken immün yetmezliği olan, nötropenik durumlarda, uzun süreli kateterizasyon veya invazif cerrahi işlemleri sonucunda hastalar için önemli bir patojen olabilmektedirler (30). *Pseudomonas* spp. enfeksiyonlarının tedavilerinde geniş spektrumlu karbapenemlerin yaygın kullanımı sonucu artan direnç sorunlara sebep olabilmektedir(31) ve sıklıkla tercih edilen seftazidim gibi bazı sefalosporinlere de direnç (%22-%54) rapor edilmektedir(23,32). Bu çalışmada sefalosporinlerden en düşük %53,3 ile Seftazidime, en yüksek %80 oranında sefuroksime karşı bir direnç tespit edilmiştir.

Hayati tehlike arz eden enfeksiyon durumlarında tobramisin gibi aminoglikozit antibiyotiklerin kombinasyonu da kullanılabilir(30). Yapılan birçok çalışmada *Pseudomonas*’ların amikasin direnci %6 ile %61 (12,21,23,26,32,33) arasında rapor edilmiştir. Gentamisin için de %4,8 ile %62 arasında değişen oranlarda direnç bildirimi yapılmıştır(12,17,21-23). Tablo 2 de görüldüğü gibi %46,7’lik amikasin ve %60’lık gentamisin direnç oranları literatür bilgileri ile örtüşmektedir. *Pseudomonas*’larda yaygın kullanılan antibiyotiklerin çoğuna karşı iki şekilde bir direnç gelişimi olmaktadır. Birincisi, antibiyotiklerin periplazmik boşluğa geçişi dış membranın divalent katyonların etkisinden dolayı suda çözünmüş moleküllerin geçişi, diğer gram negatif bakterilere göre daha sınırlı olmasından kaynaklanırken, ikincisi ise birçok beta laktamaz ve aminoglikozit deaktive edici enzimlerin üretimi ile kloramfenikollerin asetilasyonu ve tetrasiklinlerin etkin bir şekilde dışarı geri pompalanmasından kaynaklanmaktadır(30,34).

Kan kültürü örneklerinde *Pseudomonas*’lar kadar yüksek oranda çıkan *Stenotrophomonas maltophilia* (Tablo 1) gram negatif aerob bir basildir. Daha çok orofarinks, üriner sistem ve yara enfeksiyonlarında görülebilse de menenjit vakalarında beyin omurilik sıvısından, kistik fibrozisli hastalardan da izole edilebilmektedir. Hastane kaynaklı enfeksiyon etkenleri arasında yer alan bu organizma bakteriyemi durumlarında %26,7 oranında ölüm vakaları bildirilmektedir(35). Endokardit etkeni olarak izole edilen *S.maltophilia*, tikarsilin-klavulanat – trimetoprim - sulfametoksazol kombinasyonu ile kontrolü sağlanabilmişken (36) artık hastane enfeksiyonu olarak giderek artan bir oranda karşılaşılan bu bakterinin 2014-2018 yılları arasında ortalama olarak %11,4 oranında (37) ve Çin’de on yıllık bir çalışma döneminde (2004-14) %38,7 leri bulan bir trimetoprim-sulfametoksazole (SXT) direnci rapor edilmiştir (38). Her ne kadar diğer çalışmalarda trimetoprim-sulfametoksazole karşı bir direnç gelişimi bildirilse de çalışmamızda %25 tigesiklin direnci tespit edilirken SXT direnci gözlenmemiştir. Çalışma bölgesi aynı şehir ancak farklı bir hastane olan başka bir çalışmada ise bizim sonuçlarımıza benzer şekilde 2018-19 yılları arasında %1,04 gibi oldukça düşük düzeyde bir SXT direnç görülmüştür (39).

Sonuç olarak, bu çalışma yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen bazı gram negatif bakterilerde antimikrobiyal direnç oranlarını ortaya koymaktadır. Bölgelere ve zamana göre değişebilen bu direnç oranlarının belirlenmesi hastane enfeksiyonu etkenlerinin kontrolü, en uygun tedavi yaklaşımlarının

belirlemesi ve yeni antibiyotik hatta aşı alternatiflerinin ihtiyacını vurgulamaktadır. İnanyoruz ki bu çalışma, kan enfeksiyonu vakalarında etkin antibiyotik seçimlerinde faydalı olacak ve sörveyans çalışmalarında önemli bir veri olacaktır.

Teşekkür

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince desteklenmiştir. Proje Numarası: 2016/3-23 YLS .Çalışma süresince yardım ve maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen K.Maraş Necip Fazıl Hastanesi Mikrobiyoloji çalışanlarına ve KSU BAP birimine teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Hart CA. Antibiotic resistance: an increasing problem? It always has been, but there are things we can do. *BMJ*. 1998; 316 (7140):1255-6.
2. Saga T, Yamaguchi K. History of Antimicrobial Agents and Resistant Bacteria. *JMAJ*. 2009; 52(2): 103-8.
3. Yüce A. Antimikrobik İlaçlara Direnç Kazanma Mekanizmaları. *Klinik Dergisi*. 2001; 14(2):41-6.
4. Bockstael K, Aerschot A. Antimicrobial resistance in bacteria. *Open Medicine*.2009; 4(2):141-55.
5. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010; 74(3): 417-33.
6. Mazel D. Integrins: agents of bacterial evolution. *Nature reviews. Microbiology*. 2006; 4(8):608-20.
7. Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE Jr, Tenover F, Gaynes, R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis*.1997; 24(2): 211-5.
8. Harbart S, Pittet D. Multiresistance of gram negative bacteria in intensive care units: bad news from without. *Crit Care Med*.1999;27(6):1037-8.
9. Siegel RE. Emerging gram-negative antibiotic resistance: daunting challenges, declining sensitivities, and dire consequences. *Respir Care*. 2008; 53(4):471-9.
10. Gaynes R, Edwards JR; National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005;41(6):848-54.
11. Rice LB. Challenges in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2006; 1:43 Suppl 2: 100-5.
12. Şahin İ, Çalışkan E, Öztürk E, Yavuz MT, Albayrak HT, Karadağ G, et al. Distribution of microorganisms in blood culture and antimicrobial susceptibility. *Düzce Tıp Derg*. 2013;15(2):11-4.
13. Trung NT, Tong HV, Lien TT, Son TV, Huyen TTT, Quyen DT, et al. Clinical utility of an optimised multiplex real-time PCR assay for the identification of pathogens causing sepsis in Vietnamese patients. *Int J Infect Dis*. 2018; 67:122-8.
14. Singh SP. Nucleic acid-based methods for early detection of sepsis. *Ann Card Anaesth*. 2017; 20(1):112-3.
15. Wu JN, Gan TE, Zhu YX, Cao JM, Ji CH, Wu YH, et al. Epidemiology and microbiology of nosocomial bloodstream infections: analysis of 482 cases from a retrospective surveillance study. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2015;16(1):70-7.
16. Orucu M, Geyik MF. Yoğun Bakım Ünitesinde Sık Görülen Enfeksiyonlar.*Düzce Tıp Derg*.200;1: 40-3.

17. Yılmaz S, Gümrall R, Güney M, Bedir O, Güçlü AÜ, Duyan S, et al. İki yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Derg.*2013; 55:247-52.
18. Queenan AM, Foleno B, Gownley C, Wira E, Bush K. Effects of inoculum and beta-lactamase activity in AmpC- and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates tested by using NCCLS ESBL methodology. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(1): 269-75.
19. Hernandez J, Johansson A, Stedt J, Bengtsson S, Porczak A, Granholm S, et al. Characterization and comparison of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) resistance genotypes and population structure of *Escherichia coli* isolated from Franklin's gulls (*Leucophaeus pipixcan*) and humans in Chile. *PLoS One.* 2013; 30:8(9):76150.
20. Garg A, Anupurba S, Garg J, Goyal R, Sen M. Bacteriological Profile and Antimicrobial Resistance of Blood Culture Isolates from a University Hospital JIACM. 2007; 8(2):139-43.
21. Özkaya E, Tümer S, Kirişçi Ö, Çalışkan A, Erdoğan P. Son iki yılda Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2015; 72(2): 115-22.
22. Çopur-Çiçek A, Şentürk-Köksal Z, Ertürk A, Köksal E. Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg.*2011;68(4):175-84.
23. Köksal-Çakırlar F, Uyar Y, Özdemir S, BARIŞ A, Şaylan EG, Habip Z, et al. 2011-2014 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç durumları. *Türk Hij Den Biyol Derg.*2017;74(1): 55-70.
24. Kuzucu Ç, Durmaz B, Ayan M, Abut L, Bayraktar M. Yatan Hastalardan İzole Edilen Gram Negatif Basillerde Antibiyotik Direnci. *İst Tıp Fak Derg.* 2001; 8(4):193-6.
25. Sörberg M, Farra A, Ransjö U, Gardlund B, Rylander M, Settergren B, et al. Different trends in antibiotic resistance rates at a university teaching hospital. *Clin Microbiol Infection.* 2003; 9(5): 388-96.
26. 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 HijDen BiyolDerg.* 2017; 74(3):269-78 10.
27. Ye JJ, Huang CT, Shie SS, Huang PY, Su LH, Chiu CH, et al. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors for appearance of imipenem resistant strains on patients formerly with susceptible strains. *PLoS One.*2010; 5(4):9947.
28. Cesur S, Irmak H, Yalçın A N, Berktaş M, Baysan BÖ, Kınıklı S, et al. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli kültür örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ortadoğu Tıp Derg.*2017;9(2): 51-5.
29. Davis BD. Chemotherapy. in Davis BD, DulbeccoR, Eisen HN, Ginsberg HS eds. *Microbiology* J.B lippincot Company, 1990.p. 201-28.
30. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect.* 2002; 8(6): 321-31.
31. Gültekin E, Uyanık MH, Hancı H, Erdil Z, Gelen FN, Çelebi S. Kan Kültürlerinden izole Edilen Non fermentatif Gram Negatif Bakterilerin Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *ANKEM derg.* 2014; 28(3): 79-85.
32. Yaman G, Çıkman A, Parlak M, Güdücüoğlu H, Berktaş M. Nozokomiyal Kökenli *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarında Metallo-Beta-Laktamaz Sıklığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2014; 44(4): 139-43
33. Henrichfreise B, Wiegand I, Pfister W, Wiedemann B. Resistance Mechanisms of Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* Strains from Germany and Correlation with Hypermutation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(11): 4062-70.

34. Dülger D, Berktaş M. Stenotrophomonas maltophilia Suşlarının Klinik Önemi. Van Tıp Derg. 2007; 14 (3): 90-5.
35. Aydın K, Koksal I, Kaygusuz S, Kaklıkkaya I, Caylan R, Ozdemir R. Endocarditis caused by Stenotrophomonas maltophilia. Scand J Infect Dis.2000; 32(4): 427-30.
36. Hejnar P, Kolář M, Hájek V, Koukalová D, Hamal P. Occurrence of variants with temperature-dependent susceptibility (TDS) to antibiotics among Stenotrophomonas maltophilia clinical strains. Folia Microbiologica. 2001; 46(2): 151-5.
37. Arabacı Ç, Yanılmaz Ö, Uzun B. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Stenotrophomonas maltophilia Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları. ANKEM Derg: 2019;33(2):58-64.
38. Hu LF, Chen GS, Kong QX Gao LP, Chen X, Ye Y, Li JB. Increase in the prevalence of resistance determinants to trimethoprim/sulfamethoxazole in clinical Stenotrophomonas maltophilia isolates in China. PLoS One. 2016;11:e0157693.
39. Oral F, Çilburunoğlu M, Güven H. Stenotrophomonas maltophilia İzolatlarının Trimetoprim-sülfometaksazol Direnci (Trimetoprim-sulfometaxazole Resistance of Stenotrophomonas maltophilia Isolates). Genel Tıp Derg:2021;31(2)175-7.