

KAN KÜLTÜRÜNDEN İZOLE EDİLEN *ESCHERİCHIA COLI*, *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* VE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BAKTERİLERİNİN KÜMÜLATİF ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIK VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF CUMULATIVE ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY DATA OF *ESCHERİCHIA COLI*, *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* AND *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BACTERIA ISOLATED FROM BLOOD CULTURE

Pınar ŞAMLIOĞLU, Nisel YILMAZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada, kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) bakterilerinin kümülatif antimikrobiyal duyarlılık verileri sunulmuş ve tedavi sürecinde antimikrobiyal seçimine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Ocak 2021 - Aralık 2021 arasında laboratuvarımızda çalışılan kan kültürleri dahil edilmiştir. Her hasta için ilk izolat çalışmaya alınmıştır. Kan kültürlerinden izole edilen *S. aureus*, *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçları retrospektif olarak incelenerek kümülatif antimikrobiyal duyarlılık raporları elde edilmiştir.

BULGULAR: Çalışmamızda *S. aureus*'da metisilin direnci %31.4 bulunmuştur. *E. coli* izolatlarında %68, *K. pneumoniae* izolatlarının %88'inde GSBL saptanmıştır. *E. coli* izolatlarının gentamisin, amikasin, ve piperasilin+tazobaktam duyarlılığının sırasıyla %46, %66, %54 olduğu, *K. pneumoniae* izolatlarının amikasin, gentamisin, piperasilin+tazobaktam ve siprofloksasin duyarlılığının ise sırasıyla, %30, %21, %13 ve %10 olduğu bulunmuştur.

SONUÇ: *S. aureus* izolatlarında ampirik tedavi için en uygun antibiyotiklerin vankomisin, teikoplanin ve linezolid olduğu; bu antibiyotiklere ek olarak gentamisin seçeneğinin olduğu görülmüştür. GSBL oluşturan *E. coli* izolatlarında sadece karbapenem grubu antibiyotikler tedavi için uygun bulunmuştur. GSBL pozitif *K. pneumoniae* için karbapenem direncinin de yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda elde edilen yüksek direnç oranları nedeniyle, düzenli sürveyans yapılması gerekmektedir. Karbapenemleri de kapsayan çoğul dirençli mikroorganizmalar için antimikrobiyal kombinasyonların etkinliğini test eden ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Kan kültürü, Kümülatif antimikrobiyal duyarlılık, Antimikrobiyal direnç.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, cumulative antimicrobial susceptibility data of *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) bacteria isolated from blood cultures were presented and it was aimed to contribute to antimicrobial selection in the treatment process.

MATERIAL AND METHODS: Blood cultures studied in our laboratory between January 2021 and December 2021 were included in the study. The first isolate for each patient was included in the study. Cumulative antimicrobial susceptibility reports were obtained by retrospectively examining the antimicrobial susceptibility test results of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* isolated from blood cultures.

RESULTS: In our study, methicillin resistance in *S. aureus* was found to be 31.4%. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) rate was determined as 68% in *E. coli* isolates and 88% in *K. pneumoniae* isolates. The susceptibility of *E. coli* isolates to gentamicin, amikacin, and piperacillin+tazobactam was 46%, 66%, and 54%, respectively, and the susceptibility of *K. pneumoniae* isolates to amikacin, gentamicin, piperacillin+tazobactam, and ciprofloxacin was 30%, 21%, 13%, and 10%.

CONCLUSIONS: The most appropriate antibiotics for empirical treatment of *S. aureus* isolates were vancomycin, teicoplanin and linezolid. In addition to these antibiotics, gentamicin appeared to be an option. In *E. coli* isolates producing ESBL, only carbapenem antibiotics were found suitable for empirical treatment. Carbapenem resistance was also found to be high for ESBL positive *K. pneumoniae*. Due to the high resistance rates obtained in our study, regular surveillance is required. Further studies are needed to test the efficacy of antibiotic combinations for multi-resistant microorganisms, including carbapenems.

KEYWORDS: Blood culture, Cumulative antimicrobial susceptibility, Antimicrobial resistance.

Geliş Tarihi / Received: 28.12.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 11.10.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Pınar ŞAMLIOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

E-mail: psamlioglu@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-8491-7777, 0000-0001-7435-2461

Etik Kurul / Ethical Committee: SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu (15.04.2022/28).

GİRİŞ

Antimikrobiyal ilaçlar özellikle bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde oldukça sık olarak kullanılmaktadır (1). Günümüzde antimikrobiyal ilaçlara çoklu direnç, dünya çapında giderek artan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastanelerde en önemli sorunların başında gelen, bakterilerde artan direnç sorunu toplum kökenli enfeksiyonların tedavisinde de önemli problemler meydana getirmektedir. Antimikrobiyallere dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde, dikkatli seçim yapılmalı, uygun ajanın, yeterli dozda ve uygun süre kullanımına dikkat edilmelidir (2). Antimikrobiyal direnç süreçlerinin izlenmesi için hastanelerde yıllık olarak kümülatif antimikrobiyal duyarlılık raporları olarak bilinen duyarlılık sonuçları hazırlanmaktadır (3). Kümülatif antimikrobiyal duyarlılık raporları klinisyenlere, enfeksiyonlarda kullanılacak antimikrobiyal ilaç seçiminde ve gelişebilecek direnç takibinde yol gösterici olmaktadır. Hastaya ait kültür sonuçlarının tamamlanmadığı durumlarda, kümülatif antimikrobiyal duyarlılık sonuçları sayesinde geniş spektrumlu antimikrobiyal ilaçların fazla ve gereksiz kullanılmasının önlenebileceği düşünülmektedir (4, 5). Bu çalışmada, hastanemiz laboratuvarına gönderilen kan kültür örneklerinden tanımlanan *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ve *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) bakterilerinin kümülatif antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde 01.01.2021 - 31.12.2021 tarihleri arasında çeşitli yoğun bakım ve servislerde yatan hastaların laboratuvarımıza gönderilen kan kültürü örnekleri incelenmiştir. Üreme olan örneklerden izole edilen etkenler ve bunların antimikrobiyal duyarlılık sonuçları retrospektif olarak hastane bilgi sisteminden alınmıştır.

Kan kültür şişeleri, laboratuvarımıza aerop ve anaerop olmak üzere set şeklinde gönderilmektedir. Gelen kan kültür şişeleri beş gün BACTEC (Becton Dickinson, ABD) otomatik kan kültürü sisteminde inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi içerisinde üreme sinyali uyarısı veren şişeler çıkarılarak çikolata agar ve eozin metilen blue agar (EMB) ve %5 koyun kanlı aga-

ra ekimleri yapıp, plaklar 24-48 saat 37°C'de etüvde inkübe edilmiştir. Anaerop kan kültür şişelerinde üreme sinyali olursa ekimler % 5 koyun kanlı agara yapıp, plakların anaerobik kavanozlarda Anaero-Gen (Oxoid) kullanılarak anaerobik ortamı sağlanmıştır. 2-5 gün arasında 37°C'de inkübe edilmiştir. Bakteri tanımlaması için matriks aracılı lazer dezorpsiyon/iyonizasyon-uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF-MS) (Bruker Biotyper), antimikrobiyal duyarlılık için Phoenix (Becton Dickinson, Sparks, Maryland, ABD) tam otomatize sistemleri kullanılmıştır. Duyarlılık sonuçları European Committee for Antimicrobial Susceptibility Tests (EUCAST)'ne göre değerlendirilmiştir (6).

Kümülatif antimikrobiyal duyarlılık raporu, "Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data (CLSI 2014, M39-A4)" ve buna bağlı kalınarak hazırlanmış olan KLİMUD 'Antibiyotik Duyarlılık Verilerinin Analizi ve Sunumu Rehberi'nde yer alan kriterlere göre hazırlanmıştır (7, 8). Çalışmada *S. aureus*, ve *K. pneumoniae* için 30 ve üzeri sayıda bakteri izolatu, *E. coli* için standart öneri olan 30 izolattan daha az bakteri izolatu için hesaplama yapılmıştır. Tarama amaçlı toplanan örneklerden saptanan etkenler çalışmaya alınmamıştır. Rutin olarak test edilen ilaçlar ve bunlara ait duyarlılık yüzdeleri bildirilmiştir. Kümülatif antimikrobiyal duyarlılık raporları kurumumuza özgü duyarlılık verilerinden elde edilmiştir.

Etik Kurul

Çalışmamızın SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul'dan Karar No: 2022/04-28 Tarih:15/04/2022 ile etik kurul onayı bulunmaktadır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel olarak ki-kare testi ile yoğun bakımlar ve servislerde tedavi gören hastalardan izole edilmiş bakterilerin antimikrobiyal duyarlılık testlerinin sonuçlarındaki farklılıklar incelenmiş ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

On iki aylık süre içinde kan kültürlerinden toplam 396 mikroorganizma tanımlanmıştır. *S. aureus* izolatlarında metisilin direnç oranı %31.4 bulunmuştur. Vankomisin, linezolid ve teikop-

lanin'in tedavi için en uygun antimikrobiyal ilaçlar olduğu; bunlara ek olarak gentamisin ve klindamisin seçeneğinin olduğu görülmüştür. *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem grubu antimikrobiyal ilaçlara düşük duyarlılık bulunmuş, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) oranları yüksek saptanmıştır. *E. coli* izolatlarında %68, *K. pneumoniae* izolatlarında %88 GSBL oranı saptanmıştır. *E. coli* izolatlarının gentamisin, amikasin ve piperasilin+tazobaktam duyarlılığı sırasıyla %46, %66, %54 olduğu, *K. pneumoniae* izolatlarının amikasin, gentamisin, piperasilin+tazobaktam ve siprofloksasin duyarlılığı sırasıyla, %30, %21, %13 ve %10 olarak bulunmuştur. Bakterilerin duyarlılık oranları gösterilmiştir (**Tablo 1, 2 ve 3**).

Tablo 1: Kültüründe üreyen *Escherichia coli* için kümülatif antibiyogram duyarlılıkları

%S	İzolat sayısı	AMP	AMC	TZP	CZ	CXM	CAZ	CRO	CEP	AK	GN	CIP	SXT	TIG	ETP	MEM	GSBL
SERVİS	71	39	63	34	1	1	36	31	34	62	42	31	31	31	25	32	48
YBÜ*	25	4	32	26	4	8	25	29	33	75	54	29	41	58	23	21	71
TOPLAM	96	29	33	54	2	12	33	30	34	66	46	30	34	39	21	33	68

*Standart öneri olan 30 izolattan daha az sayıda izolat için hesaplama yapılmıştır.

%S: duyarlılık yüzdesi, AMP: ampisilin, CZ: sefazolin, CXM: sefuroksim, CAZ: seftazidim, CRO: seftriaksan, CEP: sefepim, AMC: amikasin, GN: gentamisin, CIP: siprofloksasin, SXT: trimetoprim-sulfametoksazol, TIG: tigesiklin, ETP: ertapenem, MEM: meropenem, GSBL: genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

Tablo 2: Kan Kültüründe üreyen *Klebsiella pneumoniae* için kümülatif antibiyogram duyarlılıkları

%S	İzolat sayısı	AMC	TZP	CZ	CXM	CAZ	CRO	CEP	AK	GEN	CIP	SXT	ERT	MEM	GSBL
SERVİS	53	11	13	0	0	11	12	12	19	13	13	18	19	21	65
YBÜ	145	7	13	0	0	6	5	4	48	33	6	27	15	25	62
TOPLAM	198	9	13	0	0	9	9	9	30	21	10	21	18	26	64

%S: duyarlılık yüzdesi, CZ: sefazolin, CXM: sefuroksim, CAZ: seftazidim, CRO: seftriaksan, CEP: sefepim, AMC: amikasin, GEN: gentamisin, CIP: siprofloksasin, SXT: trimetoprim-sulfametoksazol, TIG: tigesiklin, ETP: ertapenem, MEM: meropenem, GSBL: genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

Tablo 3: Kan Kültüründe üreyen *Staphylococcus aureus* için kümülatif antibiyogram duyarlılıkları

%S	İzolat sayısı	OX	PEN	ER	KLİ	SXT	GEN	CIP	LEV	FA	FOS	VAN	TEC
MRSA*	33	0	0	48	42	30	60	33	27	30	42	100	100
MSSA**	72	100	54	59	80	72	76	56	51	94	83	100	100
Tüm <i>S.aureus</i> 'lar	105	68	52	56	68	59	71	49	47	74	70	100	100

*MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* **MSSA: Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*

%S : duyarlılık yüzdesi; MRSA, metisilin dirençli *S. aureus*; MSSA, metisilin duyarlı *S. aureus*; OX: oksasilin, PEN: penisilin, ER: eritromisin, KLİ: klindamisin, SXT: trimetoprim-sulfametoksazol, GEN: gentamisin, CIP: siprofloksasin, LEV: levofloksasin, FA: fusidik asit, FOS: fosfomisin, VAN: vankomisin, TEC: teicoplanin

TARTIŞMA

Dolaşım sistemi enfeksiyonları mortalite ve morbiditesi en yüksek olan hastalıkların başında gelmektedir. Tanısının altın standart yöntem olarak kan kültürü kabul edilmektedir (9). Yoğun

bakım ünitelerinde (YBÜ) enfeksiyon etkeni dirençli Gram-negatif bakteri oranlarının yakın tabiki ampirik tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için önem taşımaktadır. Kritik durumdaki hastaların yattığı YBÜ gibi bölümlerde antimikrobiyal direncin takibinde kullanılacak yöntemlerden biri kümülatif antimikrobiyal duyarlılık testleridir. Bu testler aynı bölgedeki hastaneler arasında karşılaştırma yapmayı ve hastanelerdeki direnç profilini belirlemeyi kolaylaştırır. Kümülatif antimikrobiyal duyarlılık raporları, antimikrobiyal ilaç yönetim programlarının önemli bir unsurudur. Klinik örneklerden alınan kültür sonuçlarının raporlanması öncesinde şüpheli bakteri enfeksiyonunun ampirik tedavisinin seçiminde kullanılır (10, 11). Kümülatif antimikrobiyal duyarlılık raporları düzenli olarak güncellenerek enfeksiyon durumunda kullanılacak ilaçlar konusunda kliniklere yol gösterici olmaktadır. Yöntemin standardizasyonu ile, farklı hastaneler arasında karşılaştırma yapılabilmekte ve bölgedeki direnç oranları hakkında bilgi sahibi olunup, yüksek dirence yol açan eksik olan noktalar tanımlanabilmektedir (12). Üçüncü basamak hastanelerde bazı türlerin direnç profilinde benzerlik olsa da dirençli olan bakteri türleri birbirinden farklıdır (13). Bu çalışmaya dahil edilen hasta örnekleri yoğun bakım ve servis olmak üzere iki farklı grup halinde incelenmiştir. *S. aureus*'da metisilin direnci %31.4 bulunmuştur. Şafak ve ark. 11559 kan kültüründen tanımlanan *S. aureus* izolatlarını 2010-2015 yılları arasında incelemişler ve Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) oranını %63,6 olarak bildirmişlerdir (14). Bu oran bizim çalışmamızda saptadığımızdan oldukça yüksektir. *Enterobacteriaceae* ailesine ait etkenler değerlendirildiğinde *E. coli*'de duyarlılık oranlarında yoğun bakım ve servisten izole edilenler arasında fazla bir fark bulunmazken *K. pneumoniae*'de incelenen antibiyotik duyarlılık oranlarının oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir. *E. coli* izolatlarında %88 GSBL oranı saptanırken *K. pneumoniae* izolatlarında %64 GSBL oranı görülmüştür. Şafak ve ark. çalışmalarında *E. coli* izolatlarında GSBL oranını %49 olarak bildirmiş, sırasıyla piperasilin+tazobaktam duyarlılığını %88, amikasin duyarlılığını %97,5, gentamisin duyarlılığını %68,6 olarak bulmuşlar ve karbapenem direncine rastlamadıklarını belirtmişlerdir. *K. pneumoniae* izolatlarının

piperasilin-tazobaktam duyarlılığını %48,5, siprofloksasin duyarlılığını %68, amikasin duyarlılığını %84,5 gentamisin duyarlılığını %60,5 olarak bulmuşlar ve karbapenem direncini %41 olarak saptadıklarını belirtmişlerdir (14). Kılınç ve ark. çalışmalarında 1646 kan izolatu incelemişler, izole edilen *E. coli* türlerinde gentamisin için % 63, kinolon için %36 ve seftazidim için %27 duyarlılık oranı bildirmişlerdir (15).

Bizim çalışmamızda *E. coli* izolatlarının gentamisin, amikasin ve piperasilin+tazobaktam duyarlılığının sırasıyla %46, %66, %54 olduğu, *K. pneumoniae* izolatlarının amikasin, gentamisin, piperasilin+tazobaktam ve siprofloksasin duyarlılığının ise sırasıyla, %30, %21, %13 ve %10 olduğu bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalara göre duyarlılık oranlarımızın oldukça düşük olduğu görülmüştür. Hastanelerin hizmet sunduğu bölgenin hasta grupları ve demografik özellikleri değişmektedir. Bununla bağlantılı olarak hastanelerdeki etken mikroorganizmaların ve direnç profillerinin dağılımında ayrıca antimikrobiyal kullanım politikalarında farklılık bulunmaktadır. Bu nedenle her hastanenin kendisine ait kümülatif antimikrobiyal duyarlılık raporlarını oluşturması uygundur. Kümülatif antimikrobiyal duyarlılık raporlarının hazırlanmasının daha pratik hale dönüştürülmesi açısından mevcut Hastane Bilgi Yönetim Sistemi ile uyumlu farklı yazılım sistemleri geliştirilebilir. Böylece her kurumun kendi kümülatif antimikrobiyal duyarlılık verilerini analiz etmesi kolaylaşacak bu da enfeksiyonlara uygun antimikrobiyal ilaç seçiminde önemli bir yol gösterici kaynak olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Horvat RT. Review of antibiogram preparation and susceptibility testing systems. Hosp Pharm. 2010;45(11):6-9.
2. Köksal İ. Hangi enfeksiyon? Hangi antibiyotik? ANKEM Dergisi. 2007;21(2):126-32.
3. Fridkin SK, Edwards JR, Tenover FC, Gaynes RP, McGowan JE. Antimicrobial resistance prevalence rates in hospital antibiograms reflect prevalence rates among pathogens associated with hospital-acquired infections, Clin Infect Dis. 2001;33(3):324-30.
4. Öksüz L, Aktaş Z. Bir Üniversite Hastanesinde Kan Kültürlerinden İzole Edilen Bakterilerin Kümülatif Antibiogram Sonuçları. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi. 2020;3(2):36-44.

5. Gürbüz M, Şen ET, Demir C, Esen B. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Yatan Hasta Kümülatif Antibiyotik Duyarlılık Raporu 2020. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2021;51(4):382-92.

6. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST 2021. Available from: <http://www.eucast.org/>. Erişim tarihi: (15/05/2021).

7. CLSI. Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data. 4th Edition. Document M39-A4. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne: ABD; 2014.

8. Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları için Antibiyotik Duyarlılık Verilerinin Analizi ve Sunumu Rehberi. KLİMUD Kaynak No: 15, Ankara, Mayıs 2019. Available from: <https://www.klimud.org/content/44/rehberler>. Available from: <https://www.klimud.org/content/44/rehberler>. Erişim tarihi: 15/05/2021.

9. Atik TK, Özel Y, Yılmaz U, Ünlü M, Ünlü GV. Kan Kültürlerinden Soyutlanan Bakterilerin Tanımlanması ve Antimikrobiyal Direnç Oranlarının Saptanması. ANKEM Dergisi. 2021;35(2):53-62.

10. Knorring NV, Nana T, Chibabhai V. Cumulative antimicrobial susceptibility data for a tertiary-level paediatric oncology unit in Johannesburg, South Africa. SA J Oncol. 2019;3(1): 1-8.

11. Kurç MA, Tombak Ö, Gülen D, Topkaya AE. Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kümülatif Antibiyotik Duyarlılık Raporu (2014-2015). ANKEM Dergisi 2018; 32(1): 17-24.

12. Pakyz AL. The utility of hospital antibiograms as tools for guiding empiric therapy and tracking resistance. Pharmacotherapy. 2007;27(9):1306-12.

13. Yürüyen C, Dinçer ŞD, Yanılmaz Ö, Boz ES, Aksaray S. Yoğun Bakım Ünitelerinde Kümülatif Antibiyogram ile Antibiyotik Direncinin İzlenmesi. Mikrobiyol Bul. 2018;52(4):329-39.

14. Şafak B, Kılınç O. 2010-2015 yılları arasında kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. KLİMİK Dergisi. 2016;29(2):60-4.

15. Kılınç Ç, Güçkan R, Kahveci M, ve ark. Kan kültürlerinde üreyen Gram negatif izolatların dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri. Int J Basic Clin Med. 2015;3(3):125-30.