

Kan Kültürlerinden İzole Edilen Gram-Negatif Bakterilerde Çeşitli Antibiyotiklere Direnç

Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria Isolated From Blood Cultures

Hakan Temiz¹, Sevim Temiz², Şafak Kaya³, Mustafa Kemal Çelen⁴

¹Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Diyarbakır, Türkiye

²Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

³Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

⁴Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada, 2012 yılında hastanemizin mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültürü örneklerinden soyutlanan Gram-negatif bakterilerin antibiyotiklere direnç durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: İzole edilen Gram-negatif bakterilerin antibiyotiklere direnç oranları, hasta dosya kayıtları taranarak geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, yoğun bakım ünitesi ve klinik servislerde yatan hastalardan alınan kan kültürlerinden izole edilen 106 Gram-negatif bakteri değerlendirilmiştir. Kan örnekleri, BacT/Alert® FA Plus aerop şişelerine ekilerek BacT/Alert® 3D (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) tam otomatik kan kültür cihazında izlenmiştir. İzole edilen mikroorganizmaların tanımlanmaları ve antibiyotik duyarlılık testleri, VITEK® 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemiyle yapılmıştır ve sonuçlar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre yorumlanmıştır.

Bulgular: İzole edilen 106 Gram-negatif bakteriden %37.7'si *Escherichia coli*, %22.6'sı *Klebsiella pneumoniae*, %12.3'ü *Pseudomonas aeruginosa* ve %13.2'si *Acinetobacter baumannii* olarak tanımlanmıştır. İzole edilen *E. coli* suşlarının %52.5'inde ve *K. pneumoniae* suşlarının %83.3'ünde genişlemiş spektrumlu β-laktamaz (GSBL) saptanmıştır. GSBL üreten ve üretmeyen suşlarda *in vitro* etkili antibiyotiklerin her iki tür için imipenem ve meropenem olduğu bulunmuştur. GSBL üreten *E. coli* suşlarında, denenen tüm antibiyotiklere karşı direnç oranlarının, GSBL üretmeyenlerden anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Çalışmamızda aminoglikozidler ve özellikle amikasin, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarına en etkili ajan olarak bulunmuştur. Bu çalışmada izole edilen *Enterobacter* türlerine en etkili antibiyotikler olarak imipenem ve amikasin saptanmıştır.

Sonuçlar: Sonuç olarak, tüm merkezler kendi etken ve direnç profilini saptayarak uygun antibiyotik politikalarını oluşturmalı ve başlanacak tedaviler için yol gösterici olan güncel bilgileri takip etmelidirler. *Klimik Dergisi* 2014; 27(2): 62-8.

Anahtar Sözcükler: Kan kültürü, antibiyotik duyarlılığı, Gram-negatif bakteriler.

Abstract

Objective: The aim of this study was to retrospectively determine the antimicrobial susceptibilities of Gram-negative bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in 2012.

Methods: Antibiotic resistance rates of isolated Gram-negative bacteria were evaluated retrospectively from patients' files. In this study, 106 Gram-negative bacteria isolated from patients' blood culture samples in intensive care units and clinical services were evaluated. Blood samples inoculated into BacT/Alert® FA Plus aerobic bottles and were followed in a fully automated blood culture device, BacT/Alert® 3D (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). The identification and antibiotic sensitivity tests of the isolated microorganisms were performed using automated VITEK® 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) system and the results were evaluated according to the standards of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Results: The most frequently isolated Gram-negative bacteria were *Escherichia coli* (37.7%), *Klebsiella pneumoniae* (22.6%), *Pseudomonas aeruginosa* (12.3%) and *Acinetobacter baumannii* (13.2%). Extended-spectrum β-lactamase (ESBL) production was detected in 52.5% of *E. coli* and 83.3% of *K. pneumoniae* strains. The most effective antibiotics *in vitro* for ESBL producing and non-producing strains of both types were found as imipenem and meropenem. Resistance to antibiotics tested in ESBL-producing strains of *E. coli* was found to be significantly higher than non-ESBL-producing strains ($p<0.05$). In our study, aminoglycosides, particularly amikacin, was found to be the most effective agents for *P. aeruginosa* and *A. baumannii* strains. Imipenem and amikacin were found as most effective antibiotics for the *Enterobacter* spp. isolated in this study.

Conclusions: All institutions should determine their microbial agent and antibiotic resistance profiles and establish their own antibiotic treatment policies and follow current guidelines for empirical antibiotherapy. *Klimik Dergisi* 2014; 27(2): 62-8.

Key Words: Blood culture, antibiotic susceptibility, Gram-negative bacteria.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Hakan Temiz, Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Diyarbakır, Türkiye

Tel./Phone: +90 412 258 00 70 Faks/Fax: +90 412 258 01 27 E-posta/E-mail: drhakantemiz@gmail.com

(Geliş / Received: 31 Aralık / December 2013; Kabul / Accepted: 5 Temmuz / July 2014)

DOI: 10.5152/kd.2014.15



Giriş

Kan dolaşımı infeksiyonları, tedaviye rağmen önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Bu nedenle bu tür infeksiyonların erken tanısı ve uygun tedavi edilmesi klinik açıdan önemlidir. Kan kültürleri, şüpheli infeksiyon olgularında mikrobiyal etyolojiyi tanımladığı gibi, tedavinin yönlendirilmesinde de önemli bir rol oynamaktadır. Tanı yöntemlerindeki yeni gelişmelere rağmen, bakteriyemi ve fungeeminin tanısında kan kültürleri hâlâ pratik ve güvenilir yöntem olma özelliğini korumaktadır (1-4).

Bakteriyemilerde, etken mikroorganizmaların dağılımları ve antibiyotik duyarlılıkları yıllara göre değişiklikler göstermektedir. Bu nedenle ampirik tedavide yol göstermesi açısından etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıklarında oluşan değişiklikler her merkez tarafından sürekli olarak belirlenmelidir (5-7).

Bu çalışmada, hastanemizin mikrobiyoloji laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen kan kültürlerinde üreyen Gram-negatif bakterilerin pratik uygulamada sıklıkla kullanılan bazı antibiyotiklere karşı direnç durumlarının belirlenmesi ve uygun antibiyotik kullanım politikalarına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Hastanemizin mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültürü örneklerinden 2012 yılında izole edilen Gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnç oranları, dosya kayıtları taranarak geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya, yoğun bakım ünitesi ve klinik servislerde yatan hastalardan alınan kan kültürü örneğinde üreyen ve etken olarak kabul edilen 106 adet Gram-negatif bakteri alınmıştır. Kan örnekleri Bact/Alert® FA Plus aerop şişelerine alınarak Bact/Alert® 3D (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) tam otomatize kan kültür cihazında takip edilmiştir. Otomatize kan kültür cihazında üreme saptanan şişelerden eozin-metilen mavisi agarı ve %5 koyun kanlı agara pasaj yapılarak inkübe edilmiştir. İzole edilen mikroorganizmaların tanımlanmaları ve antibiyotik duyarlılık testleri VITEK® 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemiyle yapılmıştır ve sonuçlar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standardlarına göre yorumlanmıştır (8). Antibiyogram sonucu orta derecede duyarlı olanlar, dirençli olarak kabul edilmiştir ve her hastadan birer suş çalışmaya alınmıştır.

Bu çalışmada elde edilen veriler frekans ve yüzde değerleri olarak ifade edilmiş olup GSBL-pozitif ve GSBL-negatif olan suşların antibiyotik duyarlılıkları arasındaki farkı karşılaştırmak için verilerin istatistiksel analizleri, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programıyla χ^2 testi kullanılarak yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Kan kültürlerinden 106 adet Gram-negatif bakteri izole edilmiş olup bunlara ait dağılım Tablo 1'de gösterilmiştir. Gram-negatif bakterilerden 40 (%37.7)'i *Escherichia coli*, 24 (%22.6)'ü *Klebsiella pneumoniae*, 13 (%12.3)'ü *Pseudomonas aeruginosa* ve 14 (%13.2)'ü *Acinetobacter baumannii* olarak tanımlanmıştır. İzole edilen 40 adet *E. coli* suşunun 21

Tablo 1. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Gram-Negatif Bakterilerin Dağılımı

Mikroorganizma	Sayı	(%)
<i>Escherichia coli</i>	40	(37.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	24	(22.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	(12.3)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	14	(13.2)
<i>Enterobacter spp.</i>	11	(10.4)
<i>Salmonella typhi</i>	4	(3.8)
Toplam	106	(100)

(%52.5)'inde ve 24 adet *K. pneumoniae* suşunun 20 (%83.3) tanesinde GSBL varlığı saptanmıştır. Soyutlanan *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinin antibiyotiklere direnç durumları sırasıyla Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmiştir. Diğer mikroorganizmalara ait antibiyotik direnç durumları Tablo 4'te gösterilmiştir.

İrdeleme

Çalışmada, Gram-negatif bakteri olarak en sık *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izole edilmiştir. Yapılan farklı çalışmalarda da kan kültürlerinden Gram-negatif bakteri olarak en sık aynı etkenler saptandığı görülmüştür (9-12).

GSBL'ler, β -laktam antibiyotiklerdeki amid bağlarını parçalayan, başta *Enterobacteriaceae* üyeleri olmak üzere birçok bakteri türünde yaygın olarak rastlanan enzimlerdir ve bu ailede en sık *K. pneumoniae* ve *E. coli*'de bulunurlar. GSBL üreten suşlar *in vitro* rutin duyarlılık testleriyle penisilinlere, geniş spektrumlu sefalosporinlere ve monobaktamlara duyarlı bulunsalar da klinik olarak dirençlidirler ve kullanılmamalıdır (8,13,14). Klinik izolatlarda GSBL varlığının saptanması ve antibiyotik direnç paternlerinin izlenmesi, bu suşlarla oluşan hastane ve toplum kökenli infeksiyonların önlenmesinde ve uygun antibiyotik tedavisini yönlendirmede önem taşımaktadır (15). Bu çalışmada, GSBL saptanan bütün *E. coli* suşları β -laktamaz inhibitörü içermeyen sefalosporinlere (sefuroksim, sefazolin, seftriakson, sefepim) dirençli bulunmuştur. GSBL üreten ve üretmeyen suşlarda *in vitro* etkili antibiyotiklerin her iki tür için imipenem ve meropenem olduğu bulunmuştur. GSBL üreten *E. coli* suşlarına karşı imipenemden sonra en etkili antibiyotik olarak amikasin, GSBL üretmeyen *E. coli* suşlarında ise imipenemden sonra en etkili antibiyotikler olarak amikasin, sefoperazon-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktam saptanmıştır. GSBL üreten *E. coli* suşlarında, denenen tüm antibiyotiklere karşı direnç oranlarının, GSBL üretmeyenlerdekinden anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$).

GSBL üretmeyen *K. pneumoniae* suşlarında imipenem ve meropeneme direnç görülmemiş olup, bu suşlarda en etkili antibiyotiklerin imipenem, meropenem ve amikasin olduğu saptanmıştır. Ayrıca GSBL üreten *K. pneumoniae* suşlarında en etkili antibiyotikler, imipenem ve meropenem olmakla beraber bunlara karşı %20 oranında direnç saptanmıştır. Sağlam ve arkadaşları (13), çalışmalarında, GSBL üreten

Tablo 2. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarında Antibiyotiklere Direnç

Antibiyotikler	GSBL-Pozitif (n=21)		GSBL-Negatif (n=19)		p
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
Seftriakson	21	(100)	6	(31.6)	<0.001
Sefepim	21	(100)	8	(42.1)	<0.001
Sefuroksim	21	(100)	9	(47.4)	<0.001
İmipenem	0	-	0	-	
Meropenem	0	-	0	-	
Gentamisin	12	(57.1)	5	(26.3)	0.062
Amikasin	10	(47.6)	2	(10.5)	0.016
Siprofloksasin	14	(66.7)	6	(31.6)	0.027
Levofloksasin	14	(66.6)	6	(31.6)	0.027
Piperasilin-Tazobaktam	16	(76.2)	3	(15.8)	<0.001
Sefoperazon-Sulbaktam	17	(80.9)	2	(10.5)	<0.001
Trimetoprim-Sülfametoksazol	21	(100)	5	(26.3)	<0.001
Ampisilin-Sulbaktam	21	(100)	10	(52.6)	<0.001
Sefazolin	21	(100)	8	(42.1)	<0.001

Tablo 3. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Klebsiella pneumoniae* Suşlarında Antibiyotiklere Direnç

Antibiyotikler	GSBL-Pozitif (n=20)		GSBL-Negatif (n=4)		p
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
Seftriakson	20	(100)	2	(50)	0.022
Sefepim	20	(100)	2	(50)	0.022
Sefuroksim	20	(100)	2	(50)	0.022
İmipenem	4	(20)	0	-	1
Meropenem	4	(20)	0	-	1
Gentamisin	16	(80)	2	(50)	0.251
Amikasin	9	(45)	1	(25)	0.615
Siprofloksasin	17	(85)	2	(50)	0.179
Levofloksasin	17	(85)	2	(50)	0.179
Piperasilin-Tazobaktam	13	(65)	2	(50)	0.615
Sefoperazon-Sulbaktam	18	(90)	2	(50)	0.215
Trimetoprim-Sülfametoksazol	16	(80)	3	(75)	1
Ampisilin-Sulbaktam	20	(100)	4	(100)	
Sefazolin	20	(100)	2	(50)	0.022

suşlarda üretmeyenlere göre antibiyotiklere direnci anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Bu durum GSBL üretiminden sorumlu genlerle diğer direnç genlerinin aynı plazmidlerle taşınmasına bağlıdır ve bu nedenle GSBL üreten suşlar aynı zamanda aminoglikozidler, trimetoprim-sülfametoksazol, klo-ramfenikol ve tetrasiklin gibi antibiyotiklere de dirençli olabilirler (14,16).

GSBL üreten bakterilerle olan infeksiyonlarda birçok antibiyotiklerin etkisiz kalabilmesi, mortalitede artışa ve ciddi ekonomik kayıplara neden olduğu için etkenin GSBL oluşturup

oluşturmadığı bilinmelidir. Dünyanın çeşitli yerlerinden GSBL pozitifliğini araştıran farklı çalışmalarda, bu suşların sıklığının bölgeler arasında değişkenlik gösterebileceği belirtilmektedir (13,17,18). Bu çalışmada, *E. coli* izolatlarında %52.5 ve *K. pneumoniae* izolatlarında %83.3 olmak üzere yüksek oranlarda GSBL üretimi saptanmıştır. Willke ve arkadaşları (19), üç yıllık kan kültürü sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalarında *E. coli* izolatlarında %70 ve *K. pneumoniae* izolatlarında %87 oranında GSBL üretimi saptamışlardır. Uzun ve arkadaşları (17), *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının GSBL üretme ora-

Tablo 4. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Bazı Gram-Negatif Bakterilerde Antibiyotiklere Direnç

Antibiyotikler	<i>P. aeruginosa</i> (n= 3)	<i>A. baumannii</i> (n=14)	<i>Enterobacter</i> spp. (n=11)		<i>S. typhi</i> (n=4)	
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Seftazidim	4 (30.8)	11 (78.6)	1	(9.1)	1	(25)
Sefepim	4 (30.8)	6 (42.8)	1	(9.1)	1	(25)
İmipenem	3 (23.1)	9 (64.3)	0	-	1	(25)
Gentamisin	3 (23.1)	4 (28.6)	4	(36.4)	1	(25)
Amikasin	2 (15.4)	2 (14.3)	0	-	1	(25)
Siprofloksasin	4 (30.8)	8 (57.1)	2	(18.2)	0	-
Levofloksasin	4 (30.8)	8 (57.1)	2	(18.2)	1	(25)
Piperasilin-Tazobaktam	4 (30.8)	6 (42.8)	1	(9.1)	1	(25)
Sefoperazon-Sulbaktam	5 (38.5)	1 (42.8)	1	(9.1)	1	(25)

nını sırasıyla %32.0 ve %38 olarak saptamışlardır. Uyanık ve arkadaşları (20), *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının GSBL üretme oranını %44 olarak saptamışlardır. Sağlam ve arkadaşları (13), izole ettikleri *E. coli* suşlarının GSBL üretme oranını %39 olarak saptamışlardır. Ülkemizde yapılmış olan çok merkezli HİTİT çalışmasında, GSBL sıklığı hastane kaynaklı *E. coli* suşlarında %42, *K. pneumoniae* suşlarında %41.4 olarak bulunmuştur (21). Bizim hastanemizde bulunan GSBL sıklığı özellikle *K. pneumoniae* için yüksektir. *E. coli* izolatlarındaki oransa, diğer çalışmalara benzerdir. Bu nedenle özellikle yaşamı tehdit eden infeksiyonlarda ampirik tedaviye başlarken bu durumun göz önüne alınması önemlidir.

Karbapenemler, GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan ciddi infeksiyonların tedavisinde en etkili ajanlar olmakla beraber tedavide sık kullanılmalarına bağlı olarak bu ajanlara karşı direnç gelişimi ortaya çıkmaktadır (10,17,22,23). Ülkemizde GSBL üreten bakterilere karşı karbapenem ve diğer bazı antibiyotiklerin etkinliğinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda, tüm antibiyotik grupları içerisinde karbapenemlerin en etkili antibiyotikler olduğu bildirilmiştir (20). Kuzucu ve arkadaşları (24) GSBL-pozitif suşlarla gerçekleştirilen çalışmalarında, *E. coli* suşlarının tümü imipenem ve meropeneme duyarlıyken, *K. pneumoniae* suşları %5 oranında dirençli bulunmuştur. Çiçek ve arkadaşları (9) çalışmalarında izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında imipenem ve meropenem direncine rastlamamışlardır. Görgeç ve arkadaşları (10) yaptıkları çalışmada GSBL-pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında meropenem direncine rastlamamışlardır. Çalışmamızda ise duyarlılık testleri yapılan suşlarda imipenem ve meropenem tüm *E. coli* ve GSBL üretmeyen *K. pneumoniae* suşlarına etkili bulunmasına rağmen, GSBL üreten *K. pneumoniae* suşlarında %20 oranında direnç saptanmıştır. Uzun ve arkadaşları (17), yaptıkları çalışmada sonuçlarımıza benzer şekilde imipenemi tüm *E. coli* ve GSBL üretmeyen *K. pneumoniae* suşlarına etkili bulmalarına karşın, GSBL üreten *K. pneumoniae* suşlarında %18 oranında direnç saptamışlardır. GSBL üreten bakteriler karbapenemlere karşı nadiren direnç gösterirler. Klinik uygulamada ampirik olarak aşırı ve uygun-suz karbapenem kullanımı olabilmekte, bunun sonucunda tedavi maliyeti artmakta ve bakteriler karbapenemlere dirençli hale gelebilmektedir (20).

Bu çalışmada, amikasine karşı direnç, GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında sırasıyla %47.6 ve %45 oranlarında saptanmıştır. GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarında amikasin direncini, Işık ve arkadaşları (15) %28, Işıkgöz ve arkadaşları (25) %42-71 oranlarında saptamışlardır. *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında, Uyanık ve arkadaşları (20) sırasıyla %5 ve %13, Uzun ve arkadaşları (17) GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında %21 ve %44 olarak saptamışlardır. Çiçek ve arkadaşları (9) ile Görgeç ve arkadaşları (10), çalışmalarında izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında amikasine direnç saptamamışlardır. Kuzucu ve arkadaşları (24) GSBL üreten suşlarda amikasin direnciyle karşılaşmazken, gentamisine karşı *E. coli* suşlarında %52 ve *K. pneumoniae* suşlarında %53 direnç belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızda amikasine direnç oranı, Işıkgöz ve arkadaşları (25)'nin çalışmaları dışında, belirttiğimiz diğer çalışmalarla kıyaslandığında yüksektir. Ampirik tedavide bu durum dikkate alınmalıdır. Ayrıca GSBL üreten bakterilerle oluşan ciddi infeksiyonların tedavisinde aminoglikozidler *in vitro* duyarlı bulunsada dahi tedavide başarısızlık olabileceğinden dolayı tek başına kullanılması önerilmemektedir (26).

β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonları tedavi alternatifleri arasında yer almasına karşın, bu grup ilaçlarla yapılan tedavilerde başarısızlıkla karşılaşılabilirliği belirtilmektedir (17). Bu çalışmada GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında sefoperazon-sulbaktam direnci sırasıyla %80.9 ve %90, piperasilin-tazobaktam direnci ise %76.2 ve %65 oranlarında saptanmıştır. HİTİT surveyans çalışmasında (21) *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında sefoperazon-sulbaktama karşı direnç oranları sırasıyla %6 ve %18, piperasilin-tazobaktam için %10 ve %22 olarak belirlenmiştir. Kuzucu ve arkadaşları (24), GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında sefoperazon-sulbaktam direncini sırasıyla %34 ve %54, piperasilin-tazobaktam direncini %41 ve %68 bulmuşlardır. Uzun ve arkadaşları (17) GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında sefoperazon-sulbaktam direncini sırasıyla %64 ve %87, piperasilin-tazobaktam direncini %50 ve %62 oranlarında bulmuşlardır. Son yıllarda β -laktamaz inhibitörü içeren antibiyotiklere direnç sıklığının gittikçe arttığı belirtilmektedir (10). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu durumu desteklemektedir.

GSBL üreten bakterilerde direnç genlerinin, plazmid, transpozon ve integronlar aracılığıyla aktarımı nedeniyle, sıklıkla florokinolon, tetrasiklin ve trimetoprim-sülfametoksazol gibi ilaçlara çapraz direnç yaygın olarak gözlemlenmektedir (26,27). Bu çalışmada, GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında sırasıyla kinolon direnci %66.7 ve %85, trimetoprim-sülfametoksazol direnci %100 ve %80 oranında bulunmuştur. Uzun ve arkadaşları (17) GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında kinolon direncini sırasıyla %88 ve %92, trimetoprim-sülfametoksazol direncini %93 ve %77 olarak saptamışlardır. Görgeç ve arkadaşları (10), GSBL-pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında levofloksasin direncini %65 olarak saptamışlardır. GSBL-pozitif *E. coli* ve *Klebsiella* izolatlarında siprofloksasin direncini, Uyanık ve arkadaşları (20) %67 ve %7, Kuzucu ve arkadaşları (24) %72 ve %46 oranlarında saptamıştır. Trimetoprim-sülfametoksazol için ise ülkemizdeki çeşitli çalışmalarda *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında sırasıyla %29-77 ve %65-80 oranlarında direnç bildirilmiştir (17).

Pseudomonas infeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilecek antibiyotiklerden biri seftazidimdir. Çalışmamızda seftazidim direnci %30.8 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda seftazidim direnci benzer şekilde %17-40 arasında değişmektedir (28,29). *P. aeruginosa* suşlarına karşı etkili antibiyotikler amikasin, imipenem ve gentamisin olarak belirlenmiş, direnç oranları sırasıyla %15.4, %23.1 ve %23.1 olarak izlenmiştir. *P. aeruginosa*'da imipenem direncini Uzun ve arkadaşları (7) %18, Güney ve arkadaşları (29) %26, Türk-Dağı ve arkadaşları (28) %30, Alışkan ve arkadaşları (30) %49 ve Çetin ve arkadaşları (31) %32 olarak saptamışlardır. Tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de *P. aeruginosa*'nın β -laktamlara artan direnci nedeniyle tedavide karbapenemler ilk seçenek olarak düşünölmeye başlanmıştır. Ancak son zamanlarda *P. aeruginosa* izolatlarında karbapenemaz üretimindeki artış, bu antibiyotiklere karşı direnci de beraberinde getirmiştir (29,32).

Aminoglikozid modifiye edici enzimlerden daha az etkilendiği için, aminoglikozid grubunun diğer üyelerine kıyasla amikaside karşı daha nadir direnç gelişmektedir (29). Çalışmamızda aminoglikozidler ve özellikle amikasin, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarına en etkili ajan olarak bulunmuştur. Güney ve arkadaşları (29) ile Türk-Dağı ve arkadaşları (28) çalışmalarında, amikasin ve piperasilin-tazobaktamın *P. aeruginosa* suşlarına en etkili antibiyotiklerden olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada izole edilen *P. aeruginosa* suşlarında gentamisin için %23.1'lik bir direnç oranı tespit edilmiştir. Direnç verilerimizin ülkemizde yapılan farklı çalışmaların direnç oranlarına benzer (%14-65) olduğu tespit edilmiştir (29).

Sefoperazon-sulbaktam, özellikle *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen bir ilaç olmasına rağmen, yıllar içinde farklı bakteriler de bu ilaca direnç kazanmışlardır (33). *A. baumannii* suşlarında, Uzun ve arkadaşları (7) %57, Özdemir ve arkadaşları (34) %60, Türk-Dağı ve arkadaşları (35) %75, Kurtoğlu ve arkadaşları (36) %28, Özdemir ve arkadaşları (33) %38 oranında direnç bildirmişlerdir. Ülkemizden bildirilen HITIT sörveyans çalışmasında, sefoperazon-sulbaktam *A. baumannii* izolatlarında direncin en düşük olduğu antibiyotik olarak gözlenmiştir (21). Bu çalışmada ise *P.*

aeruginosa suşlarının %38.5'inde, *A. baumannii* suşlarının %42.8'inde direnç saptanmıştır.

Bu çalışmada, sık kullanılan antibiyotiklerden olan siprofloksasine karşı direnç, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'de sırasıyla %30.8 ve %57.1 olarak bulunmuştur. Ülkemizde ve yurtdışındaki farklı çalışmalarda, siprofloksasine karşı *P. aeruginosa*'da %8-41 ve *A. baumannii*'de %86-91 gibi yüksek direnç oranlarına rastlanması kinolon direncinin gittikçe arttığını ve artık bu ilaçların da *Acinetobacter* infeksiyonlarında iyi bir seçenek olmayacağını göstermektedir (7,28,29,35,36). Çalışmamızda, *P. aeruginosa* suşlarında piperasilin-tazobaktam direnç oranı %30.8 olarak tespit edilmiş olup; ülkemiz verileriyle (%15-33 arası) uyumlu olarak piperasilin-tazobaktamın *P. aeruginosa* suşlarına en etkili antibiyotiklerden biri olduğu gözlenmiştir (7,28,29).

Acinetobacter türleri nozokomiyal infeksiyonlardan sıklıkla izole edilen bakterilerdir ve son yıllarda yapılan çalışmalarda karbapenem grubu antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin arttığı bildirilmektedir (35,37). Çalışmamızda *A. baumannii*'de imipenem direnci %64.3 oranında saptanmıştır. Uzun ve arkadaşları (7) çalışmalarında *A. baumannii* için imipenem direncini %86 olarak saptamışlardır. Alışkan ve arkadaşları (30) %39, Kurtoğlu ve arkadaşları (36) %70, Türk-Dağı ve arkadaşları (35) %75 ve Çetin ve arkadaşları (31) %62 olarak saptamışlardır.

Bu çalışmada, *A. baumannii* suşları için seftazidime %78.6 oranında, sefepime %42.8 oranında direnç saptanırken, ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda seftazidim direnci %66-100, sefepim direnciyse %63-100 arasındaki oranlarda bildirilmiştir (35,36). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *A. baumannii* için piperasilin-tazobaktam direnç oranı %64-99 olarak bildirilmiş olup çalışmamızda bu oran %42.8 olarak tespit edilmiştir (35,36).

Enterobacter türleri, *E. coli* ve *Klebsiella* türleri gibi *Enterobacteriaceae* ailesine üye olup nozokomiyal infeksiyonlara sebep olurlar (38). Bu çalışmada izole edilen *Enterobacter* türlerine en etkili antibiyotiklerin imipenem ve amikasin olduğu saptanmıştır. Öksüz ve arkadaşları (11), *Enterobacter* türlerine en etkili antibiyotiğinin benzer şekilde imipenem ve amikasin olduğunu saptamışlardır. Mehli ve arkadaşları (12) ise *Enterobacter* türlerine en etkili antibiyotik olarak imipenem, sefepim ve siprofloksasini saptamışlardır. *Salmonella* türleri asemptomatik gastrointestinal taşıyıcılık, gastroenterit, tifo veya paratifo ve lokal organ infeksiyonları gibi farklı klinik tablolara sebep olmakla beraber *S. typhi* sıklıkla sepsise neden olur (39). *Salmonella* suşlarında birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler, sefamisinler ve aminoglikozidler *in vitro* aktif görünebilirler fakat klinik olarak etkili değildirler (8). Çalışmamızda *Salmonella* suşlarına en etkili antibiyotik olarak siprofloksasin saptanmıştır. *Salmonella* infeksiyonlarında kloramfenikol, ampisilin ve trimetoprime dirençli suşların yayılımından sonra, siprofloksasin ilk seçenek ilaçlar arasında yer almıştır. Ancak son yıllarda siprofloksasine karşı dirençte artış söz konusudur (39-42).

Sonuç olarak, hastanemizde kan kültürlerinden izole ettiğimiz Gram-negatif bakterilerde yüksek oranda antimikrobiyal direnç ve çoğul direnç özellikleri görölmektedir. Bu direnç mekanizmalarının bilinmesi ve yayılımının önlenmesi gerek-

mektedir. Ayrıca hastanemizdeki direnç oranlarının bilinmesi, hayatı tehdit eden infeksiyonlarda ampirik tedavi için oldukça önemlidir. Antimikrobiyal direnç profilleri hastaneden hastaneye, hatta aynı hastanede klinikler arasında bile farklılık göstermektedir. Antimikrobiyallere direnç gelişimi sıklığı, o hastanenin yapısı, hastaların özellikleri, hastanedeki invazif girişim sıklığı ve en önemlisi antibiyotik kullanım politikasına göre değişmektedir. Bölge hastanesi olarak çevre iller de dahil olmak üzere yoğun bir popülasyona hizmet veren hastanemizin yoğun bakım ünitesi, ağır ve komplike hastalar yatmaktadır. Dolayısıyla hastalar genellikle çoklu invazif girişimlere maruz kaldığından infeksiyonlara duyarlı hale gelmekte, bunun neticesinde yüksek doz ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve ardından gelen dirençli suşlar kaçınılmaz olmaktadır. Bu nedenle, her hastane, antibiyotik kontrol komitesi tarafından kendi izolatlarını düzenli olarak takip etmeli, rutin antimikrobiyal tedavide yer alan antibiyotiklere karşı direnç oranlarını belirlemeli ve kendi tedavi protokollerini bu sonuçlara göre düzenleyerek infeksiyon etkenlerinin duyarlılık profillerine uygun olarak yeterli doz ve sürede uygulanmasını sağlamalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Tabriz MS, Riederer K, Baran J Jr, Khatib R. Repeating blood cultures during hospital stay: practice pattern at a teaching hospital and a proposal for guidelines. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10(7): 624-7. [CrossRef]
2. Mylotte JM, Tayara A. Blood cultures: clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000; 19(3): 157-63. [CrossRef]
3. Başustaoğlu A, Gün H. Kan kültürleri hakkında bilmemiz gerekenler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi.* 1998; 2(1): 15-9.
4. Balıkcı A, Belas Z, Topkaya AE. Kan kültürü pozitifliği: etken ya da kontaminasyon mu? *Mikrobiyol Bül.* 2013; 47(1): 135-40. [CrossRef]
5. Köksal F, Samastı M. Kan kültüründen izole edilen stafilokoklarda antibiyotik direnci. *Ankem Derg.* 2002; 16(1): 10-3.
6. Gül-Yurtsever S, Baran N, Afşar İ, Yalçın MA, Kurultay N, Türker M. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere karşı duyarlılıkları. *Klinik Derg.* 2006; 19 (2): 56-9.
7. Uzun BK, 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. [CrossRef]
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing.* Twentieth Informational Supplement. CLSI Document M100-S20. Wayne, PA: CLSI, 2010.
9. 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 Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi.* 2011; 68(4): 175-84.
10. Görgeç S, Kuzucu Ç, Yetkin F, Ersoy Y. Kan kültürlerinden izole edilen genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten Gram negatif bakterilerde tişesiklin ve diğer antimikrobiyallerin in vitro etkinliği ve karbapenemaz aktivitesinin araştırılması. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg.* 2011; 18(2): 106-10.
11. Öksüz Ş, Yavuz T, Şahin İ, et al. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2008; 38(3-4): 117-21.
12. Mehli M, Gayyurhan ED, Zer Y, Akgün S, Özgür Akın FE, Balcı İ. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnfeks Derg.* 2007; 21(3): 141-5.
13. Sağlam D, Durmaz S, Kılıç H, et al. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnç paternleri. *Ankem Derg.* 2011; 25(4): 250-5.
14. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect.* 2009; 73(4): 345-54. [CrossRef]
15. Işık F, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve antibiyotik duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bül.* 2008; 42(1): 131-6.
16. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(3): 159-66. [CrossRef]
17. Karaayak Uzun B, Güngör S, Şerifhan İlgün M, Özdemir R, Baran N, Yüksel Ergin Ö. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve in-vitro antibiyotiklere direnç paternleri. *Ankem Derg.* 2012; 26(4): 181-6. [CrossRef]
18. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. *Korean J Intern Med.* 2012; 27(2): 128-42. [CrossRef]
19. Willke A, Azak E. Kan kültüründen üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları: üç yıllık sonuçlar [Özet]. *Ankem Derg.* 2011; 25(Suppl. 1): 1.
20. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karameşe M. Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2010; 24(2): 86-91.
21. Gür D, Gülay Z, Arıkan Akan Ö, et al. Türkiye'de hastane izolatu Gram-negatif bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: çok merkezli HITIT surveyansının sonuçları. *Mikrobiyol Bül.* 2008; 42(4): 537-44.
22. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(11): 4943-60. [CrossRef]
23. Mattner F, Bange FC, Meyer E, Seifert H, Wichelhaus TA, Chaberny IF. Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; 109(3): 39-45.
24. Kuzucu Ç, Yetkin F, Görgeç S, Ersoy Y. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının ertapenem ve diğer karbapenemlere karşı duyarlılıklarının araştırılması. *Mikrobiyol Bül.* 2011; 45(1): 28-35.
25. Işıkgöz Taşbakan M, Pullukçu H, Sipahi OR, et al. Hastane kökenli bakteriyemi etkeni olan *klebsiella pneumoniae* suşlarının direnç paternleri ve genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimi: 2001-2005 yıllarının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bül.* 2008; 42(1): 1-7.
26. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect.* 2000; 6(9): 460-3. [CrossRef]
27. Poirel L, Villa L, Bertini A, Pitout JD, Nordmann P, Carattoli A. Expanded-spectrum beta-lactamase and plasmid-mediated quinolone resistance. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13(5): 803-5. [CrossRef]

28. Türk Dağı H, Arslan U, Fındık D, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. *Ankem Derg.* 2011; 25(2): 107-10.
29. Güney M, Bedir O, Kılıç A, Başustaoğlu AC. GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında hemokültür örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç durumları. *Gülhane Tıp Derg.* 2011; 53(2): 119-22.
30. Alışkan H, Çolakoğlu Ş, Turunç T, et al. Yoğun bakım ve servis hastalarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranlarının dört yıllık izlemi. *Mikrobiyol Bül.* 2008; 42(2): 321-9.
31. Sesli Çetin E, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg.* 2007; 14 (2): 69-73.
32. Rice LB. Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to β -lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(2): 198-208. **[CrossRef]**
33. Özdem B, Gürelik FÇ, Çelikkalek N, Balıkcı H, Açıkgoz ZC. Çeşitli klinik örneklerden 2007-2010 yıllarında izole edilen *Acinetobacter* türlerinin direnç profilleri. *Mikrobiyol Bül.* 2011; 45(3): 526-34.
34. Özdemir M, Erayman İ, Gündem NS, Baykan M, Baysal B. Hastane infeksiyonu etkeni *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *Ankem Derg.* 2009; 23(3): 127-32.
35. Türk Dağı H, Arslan U, Fındık D, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci. *Ankem Derg.* 2011; 25(1): 22-6.
36. Kurtoğlu MG, Opuş A, Kaya M, Keşli R, Güzelant A, Yüksekaya Ş. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010). *Ankem Derg.* 2011; 25(1): 35-41.
37. Winn WC Jr, Allen SD, Janda WM, et al. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 303-91.
38. Lynch JP 3rd, Clark NM, Zhanel GG. Evolution of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae (focus on extended spectrum β -lactamases and carbapenemases). *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14(2): 199-210. **[CrossRef]**
39. Parlak M, Bayram Y, Çıkman A, Berktaş M. Kan ve dışkı örneklerinden izole edilen *Salmonella* ve *Shigella* suşları ve antibiyotiklere direnç oranları. *Ankem Derg.* 2012; 26(3): 126-30. **[CrossRef]**
40. Sürücüoğlu S, Tünger Ö, Özbakkaloğlu B, Gazi H, Değerli K, Aydemir Ş. *Salmonella* suşlarında antimikrobiyal direncin ve geniş spektrumlu beta-laktamaz üretimin araştırılması. *Ankem Derg.* 2001; 15(1): 40-5.
41. Yegane Tosun S, Demirel M, Benzergil S. Çocuklardan izole edilen *Salmonella* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2003; 17(1): 42-5.
42. Zer Y, Karaoğlan İ, Kılıç İH, Karagöz DI, Namıduru M. Kan kültürlerinden izole edilen *Salmonella* izolatlarında tigesiklinin in-vitro etkinliği ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi araştırılması. *Ankem Derg.* 2008; 22(4): 198-202.