



Ayşe Barış,
Mehmet Emin Bulut,
Ahsen Öncül,
Banu Bayraktar

Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalara Ait Klinik İzolatların Tür Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları

Distribution of Clinical Isolates at Species Level and Their Antibiotic Susceptibilities in Intensive Care Units Patients

Geliş Tarihi/Received : 21.07.2016
Kabul Tarihi/Accepted : 16.02.2017

©Telif Hakkı 2017 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Ayşe Barış, Mehmet Emin Bulut, Banu Bayraktar
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

Ahsen Öncül
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ayşe Barış (✉),
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

E-posta : aysebarisacb@gmail.com
Tel. : +90 212 393 51 94

ÖZ Amaç: Yoğun bakım üniteleri, hastane enfeksiyonlarının ve dirençli mikroorganizmaların en yaygın görüldüğü hastane bölümleridir. Bu çalışmada; bir yıllık dönemde yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara ait çeşitli örneklerden izole edilen mikroorganizmaların tür dağılımı ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bakterilerin tanımlanmasında MALDI TOF MS ve BD Phoenix sistemi kullanılmış, antibiyotik duyarlılıkları Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ve BD Phoenix sistemi kullanılarak "Clinical and Laboratory Standards Institute" önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada 575 (%49,4) gram negatif bakteri (GNB), 556 (%47,8) gram pozitif bakteri (GPB) ve 32 (%2,7) *Candida* spp. olmak üzere toplam 1163 mikroorganizma elde edilmiştir. Suşların 488'i kan, 233'ü idrar, 224'ü solunum yolu, 88'i steril vücut sıvısı, 68'i yara, 62'si kateter örneğinden üretilmiştir. En sık izole edilen GNB'ler sıklık sırasına göre; 131 (%11,2) *Acinetobacter baumannii*, 109 (%9,3) *Klebsiella pneumoniae*, 91 (%7,8) *Escherichia coli* olarak belirlenmiştir. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimi 16 *E. coli*, 29 *Klebsiella* spp.'de saptanmıştır. Karbapenem direnci 132 *Acinetobacter* spp., 27 *Pseudomonas* spp., 14 *K. pneumoniae*, bir *E. coli* suşunda saptanmıştır. *Pseudomonas* cinsine amikasin ve siprofloksasin, *Acinetobacter* cinsine amikasin ve kolistin, *Escherichia* ve *Klebsiella* cinslerine ise amikasin ve imipenem en etkili antibiyotikler olarak tespit edilmiştir. En sık izole edilen GPB'ler sıklık sırasına göre; 351 (%30) koagülaz negatif stafillokok (KNS) (192 *S. epidermidis*), 111 (%9,5) *Enterococcus* spp. (67 *Enterococcus faecalis*), 55 *Staphylococcus aureus* olarak belirlenmiştir. Metisilin direnci yedi *S. aureus*, 191 KNS'de, vankomisin direnci ise üç *Enterococcus faecium* suşunda saptanmıştır. *S. aureus* ve *Enterococcus* suşlarına karşı en etkili antibiyotikler linezolid, vankomisin ve teikoplanin olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Her merkezin kendi mikroorganizma dağılımı ve direnç durumlarını belirleyerek bu doğrultuda tedavi protokollerini düzenlemesi dirençli mikroorganizmalarla mücadelede fayda sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım üniteleri, enfeksiyon, antibiyotik direnci

ABSTRACT Objective: Intensive care units are a hospital's section where hospital infections and resistant microorganisms are most commonly seen. In this study it was aimed to determine the microorganisms which were isolated from various clinical specimens of the patients in intensive care units for a year and antibiotic susceptibility of the microorganisms.

Materials and Methods: MALDI TOF MS and BD Phoenix system were used for the identification of bacteria, antibiotic sensitivities were evaluated by Kirby-Bauer disk diffusion method and BD Phoenix system in accordance with the Clinical and Laboratory Standards Institute recommendations.

Results: In this study, a total of 1163 microorganisms were obtained; 575 (49.4%) gram-negative bacteria (GNB), 556 (47.8%) gram-positive bacteria (GPB) and 32 *Candida* spp. (2.7%). Strains were produced from blood (488), urine (233), respiratory tract (224), sterile body fluid (88), wounds (68) and catheter samples (62). The most frequently isolated GNBs were found to be *Acinetobacter baumannii* 131 (11.2%), *Klebsiella pneumoniae* 109 (9.3%), *Escherichia coli* 91 (7.8%) in order of frequency. Extended-spectrum beta-lactamase production was observed in 16 *E. coli*, 29 *Klebsiella* spp. Carbapenem resistance was identified in 132 *Acinetobacter* spp., 27

Pseudomonas spp., 14 *K. pneumoniae*, 1 *E. coli*. For *Pseudomonas* strains, ciprofloxacin and amikacin; for *Acinetobacter* strains, amikacin and colistin; for *Escherichia* and *Klebsiella* strains, amikacin and imipenem were determined as the most effective antibiotics. The most frequently isolated GPBs were 351 (30%) coagulase-negative staphylococci (CNS) (192 *S. epidermidis*), 111 (9.5%) *Enterococcus* spp. (67 *Enterococcus faecalis*), 55 *Staphylococcus aureus*, respectively. While Methicillin resistance was determined in 7 *S. aureus* and 191 CNS; vancomycin resistance was detected in 3 *Enterococcus faecium* strains. The most effective antibiotics against *S. aureus* and *Enterococcus* spp. strains were identified as linezolid, vancomycin, and teicoplanin. **Conclusion:** It will be useful if every center arranges the treatment protocols according to their microorganism distribution and resistance profiles to fight against resistant microorganisms.

Keywords: Intensive care units, infection, antibiotic resistance

Giriş

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), hastane enfeksiyonlarının ve dirençli mikroorganizmaların en yaygın görüldüğü hastane bölümleridir (1). Hastane enfeksiyonlarının görülme sıklığı hastaneden hastaneye ya da aynı hastanenin farklı birimleri arasında değişebilmektedir (2,3). Bu ünitelerde yatan hastalarda gelişen enfeksiyonlarda; tedavi güçlüğü, mortalite yüksekliği ve maliyet artışı hala tüm dünyada önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (3). Bu çalışmada; çocuk ve yetişkin YBÜ'lerinde yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ile antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz 677 yatak kapasitesine sahip olup, farklı birimlere ait çocuk ve yetişkin hastalara hizmet verilen 82 yatak YBÜ'lerinde bulunmaktadır. Çalışmamızda Mart 2014-Mart 2015 tarihleri arasında yatan hastalardan

enfeksiyon şüphesiyle alınan klinik örneklerden izole edilen mikroorganizmalar geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Belirtilen süre içerisinde çocuk ve yetişkin YBÜ'lerinde yatan hastalardan gönderilen 3898 örnekten 1163 mikroorganizma üretilmiştir. Aynı hastaya ait aynı klinik örnekten tekrarlayan üremeler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Gönderilen klinik örnekler genel üretici ve seçici besiyerlerine ekilmiş, kan kültürleri için BD Bactec FX (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, USA) otomatize kan kültür sistemi kullanılmıştır. Mikroorganizmaların tanımlanmasında matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF) (Bruker Daltonics, Germany) ve Phoenix Automated Microbiology System (BD Diagnostics, USA) kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testi BD Phoenix sistemi ve Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılarak yapılmış, sonuçlar Clinical and Laboratory Standards Institute önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir (4).

Tablo 1. İzole edilen mikroorganizmaların örneklere göre dağılımı

| Etken | Kan (n=488) | İdrar (n=233) | Solunum yolu örnekleri (n=224) | Steril vücut sıvısı (n=88) | Deri-yumuşak doku (n=68) | Kateter (n=62) | Toplam (n) |
|------------------------------|-------------|---------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------|------------|
| <i>Escherichia coli</i> | 16 | 52 | 9 | 1 | 13 | 0 | 91 |
| <i>Klebsiella</i> spp. | 28 | 54 | 22 | 10 | 5 | 5 | 124 |
| <i>Pseudomonas</i> spp. | 20 | 14 | 37 | 4 | 5 | 5 | 85 |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | 33 | 11 | 69 | 8 | 7 | 12 | 140 |
| <i>Enterobacter</i> spp. | 13 | 15 | 15 | 6 | 4 | 7 | 60 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 3 | 5 | 23 | 0 | 2 | 0 | 33 |
| Diğer gram Negatif | 7 | 7 | 16 | 4 | 4 | 3 | 41 |
| KNS | 263 | 11 | 2 | 48 | 10 | 15 | 351 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 18 | 5 | 21 | 0 | 9 | 2 | 55 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 31 | 57 | 5 | 5 | 7 | 6 | 111 |
| Diğer gram pozitif | 33 | 1 | 4 | 1 | 2 | 1 | 42 |
| <i>Candida</i> spp. | 23 | 1 | 1 | 1 | 0 | 6 | 32 |
| Toplam (n) | 488 | 233 | 224 | 88 | 68 | 62 | 1163 |

KNS: Koagülaz negatif stafilokok

Bulgular

Bir yıllık dönemde çocuk ve yetişkin YBÜ'lerinde izlenen hastalardan gönderilen 3898 klinik örnek incelenmiş ve 1163 mikroorganizma izole edilmiştir. İzolatların 488'i kan, 233'ü idrar, 224'ü solunum yolu [79 bronkoalveolar lavaj (BAL), 24 balgam, 121 endotrakeal aspirat (ETA)], 88'i steril vücut sıvısı [74 beyin omurilik sıvısı (BOS), sekiz periton sıvısı, altı plevra sıvısı], 68'i deri ve yumuşak doku [44 yara sürüntüsü, yedi biopsi, 17 apse], 62'si kateter örneğinden elde edilmiştir.

İzole edilen mikroorganizmaların 575'i (%49,4) gram negatif bakteri, 556'sı (%47,8) gram pozitif bakteri ve 32'si (%2,7) *Candida* türlerinden oluşmaktadır. Tüm izolatlar birlikte değerlendirildiğinde; %30 (351) koagülaz negatif stafilokok (KNS), %12,7 (140) *Acinetobacter* spp. ve %10,6 (124) *Klebsiella* spp. en sık izole edilen mikroorganizmalar olarak belirlenmiştir. Örneklere göre mikroorganizma dağılımı incelendiğinde; kan örneklerinden %53,8 oranıyla KNS, idrar örneklerinden %22,3 oranıyla *E. coli*, yara örneklerinden %19 oranıyla *E. coli*, solunum örneklerinden %28 oranıyla *A. baumannii*, steril vücut sıvılarından %26 oranıyla *S. epidermidis* en sık saptanan mikroorganizmalar olarak belirlenmiştir. İzolatların klinik örneklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

İzole edilen gram negatif bakteriler sıklık sırasına göre değerlendirildiğinde; ilk sırada %11,2 *Acinetobacter baumannii* (n=131) yer alırken bunu sırasıyla, %9,3 *Klebsiella pneumoniae* (n=109), %7,8 *Escherichia coli* (n=91) ve %6,8 *Pseudomonas aeruginosa* (n=80) izlemiştir. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimi 16 *E. coli*,

29 *Klebsiella* spp.'de saptanmıştır. Karbapenem direnci 132 *Acinetobacter* spp., 27 *Pseudomonas* spp., 14 *K. pneumoniae*, altı *Enterobacter* spp., bir *E. coli* ve sekiz diğer *Enterobacteriaceae* ailesine ait bakteride saptanmıştır. *Pseudomonas* cinsine amikasin ve siprofloksasin, *Acinetobacter* cinsine amikasin ve kolistin, *Escherichia* ve *Klebsiella* türlerine ise amikasin ve imipenem en etkili antibiyotikler olarak belirlenmiştir.

İzole edilen gram pozitif bakteriler sıklık sırasına göre değerlendirildiğinde; ilk sırada %30 KNS (n=351) (192 *S. epidermidis*, 56 *S. haemolyticus*, 55 *S. hominis*, 48 diğer) yer alırken bunu sırasıyla; %9,5 *Enterococcus* spp. (n=111) (n=67 *E. faecalis*, 23 *E. faecium*, 21 diğer), %4,7 *Staphylococcus aureus* (n=55) izlemiştir. Metisilin direnci yedi (%12,7) *S. aureus* ve 191 (%54,4) KNS izolatında saptanırken, KNS ve *S. aureus* izolatları arasında vankomisin direncine rastlanmamıştır. Üç *Enterococcus faecium* izolatında vankomisin direnci olduğu belirlenmiştir. KNS, *S. aureus* ve *Enterococcus* izolatlarına karşı en etkili antibiyotikler linezolid, vankomisin ve teikoplanin olarak belirlenmiştir. Sık izole edilen gram negatif ve gram pozitif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık sonuçları Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmiştir.

Candida izolatlarının tür dağılımı incelendiğinde; 14'ü *C. albicans*, 11'i *C. parapsilosis*, altısı *C. tropicalis*, ve biri *C. lusitanae* olarak tanımlanmış olup kökenlerin 23'ü kan, altısı kateter, biri BAL, biri idrar ve biri periton sıvısı örneğinden elde edilmiştir.

Tablo 2. Sık izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranları

| Antibiyotik | <i>Acinetobacter</i> spp. (n=140) | | <i>Pseudomonas</i> spp. (n=85) | | <i>Klebsiella</i> spp. (n=124) | | <i>Escherichia coli</i> (n=91) | |
|----------------|--|--------|--|--------|--|--------|--|--------|
| | Çalışılan toplam suş sayısı-duyarlılık (%) | | Çalışılan toplam suş sayısı-duyarlılık (%) | | Çalışılan toplam suş sayısı-duyarlılık (%) | | Çalışılan toplam suş sayısı-duyarlılık (%) | |
| Sefazolin | - | - | - | - | 109 | (25,6) | 71 | (32) |
| Seftazidim | 140 | (1) | 85 | (74) | 117 | (56) | 88 | (69) |
| Sefepim | 137 | (4) | 82 | (74) | 120 | (51,6) | 90 | (67) |
| AMC | - | - | - | - | 73 | (42) | 54 | (70) |
| PRL-TZP | 136 | (5) | 84 | (84,5) | 121 | (58,6) | 91 | (80) |
| Siprofloksasin | 131 | (5) | 82 | (86,5) | 118 | (63,5) | 88 | (60) |
| Gentamisin | 137 | (15,7) | 82 | (8) 4 | 124 | (65) | 90 | (71) |
| Amikasin | 140 | (30) | 84 | (97,6) | 124 | (97,5) | 91 | (97,8) |
| İmipenem | 138 | (5,7) | 84 | (65) | 124 | (86) | 91 | (98) |
| Meropenem | 139 | (5,7) | 81 | (64) | 124 | (86) | 91 | (98) |
| SXT | - | - | - | - | 124 | (49,5) | 90 | (46,6) |
| Kolistin | 120 | (100) | - | - | - | | - | - |

AMC: Amoksisilin klavulanik asit, PRL-TZP: Piperasilin-tazobaktam, SXT: Trimetoprim/sulfamethoxazole

Tartışma

YBÜ'de tedavi gören hastalar arasında enfeksiyon sıklığı yüksek olup, üriner sistem enfeksiyonları, kan dolaşım sistemi enfeksiyonları ve pnömoniler en sık görülen enfeksiyonlardır (3). YBÜ'lerinde yapılan bazı çalışmalarda enfeksiyon etkenleri en sık solunum yollarından izole edilirken (5-9), diğer bazı çalışmalarda ise en sık bakteriyemi etkenleri tespit edilmiştir (10-12). Köksaldı Motor ve ark. (13) ile Gözütok ve ark.'nın (14) çalışmasında, YBÜ'lerinde en sık kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu görüldüğünü ve bunun nedeninin üriner kateter kullanım oranlarının yüksek oluşuyla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Hastanemiz YBÜ'lerinden enfeksiyon şüphesiyle gönderilen örneklerden elde edilen izolatlar; %41,9 oranı ile en fazla kan kültürlerinden üretilmiş olup, bunu birbirine yakın oranlarda üriner sistem (%20) ve solunum sistemi (%19,2) örnekleri izlemiştir.

Enfeksiyon etkenlerinin tür dağılımı, enfeksiyon gelişen vücut sistemine göre farklılık gösterebilmektedir. Kan dolaşım enfeksiyonlarında genellikle gram pozitif bakteriler izole edilirken, üriner sistem ve pnömoni enfeksiyonlarında gram negatif bakteriler daha sık etken olarak bildirilmektedir (8,9,13-15). Avrupa'da yapılan bir nokta prevalans çalışmasında izolatların %62'sini gram negatif bakteriler, %47'sini gram pozitif bakteriler ve %19'unu mantarlar oluşturmaktadır (2). Ülkemizde yapılmış olan çalışmalarda enfeksiyon etkenlerinin dağılımları kurumlar arasında değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenlik; enfeksiyonun saptandığı vücut bölgelerinin, ya da YBÜ'lerinin hizmet verdiği hasta popülasyonunun farklılığından kaynaklansa da genellikle gram negatifler ilk sırada yer almaktadır (5-8,10-13).

Çıkman ve ark. (5), YBÜ'de yatan hastalarda gelişen enfeksiyonlarda gram negatif bakterilerin %57, gram

pozitif bakterilerin ise %40 oranında izole edildiğini, gram pozitif bakterilerden en sık KNS ve *S. aureus*, gram negatif bakterilerden ise en sık *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. izole edildiğini bildirmiştir. Başka bir çalışmada ise YBÜ'den izole edilen etkenlerin %64'ünü gram negatif, %27'sini gram pozitif bakteriler oluştururken, *A. baumannii* (%16,3), *S. aureus* (%11,6) ve *E. coli* (%10,7) en sık izole edilen türler olmuştur (16). Sonuçlarımız incelendiğinde elde edilen mikroorganizmalardan gram negatif bakterilerin %49,4 oranıyla ilk sırada yer aldığı, bunu %47,8 gibi yakın bir oranla gram pozitif bakterilerin ve %2,7 gibi daha az bir oranla *Candida* türlerinin izlediği belirlenmiştir. Gram negatif bakterilerden en sık izole edilen türün diğer çalışmalarla benzer olarak *A. baumannii* olduğu ve bunu sırasıyla *Klebsiella pneumoniae* ve *E. coli* türlerinin izlediği görülmüştür.

Tüm izolatlar birlikte değerlendirildiğinde en fazla %30 oranıyla KNS türleri izole edilmiş olup, KNS izolatlarının da %75'inin kan kültürlerinden, %14'ünün steril vücut sıvılarından elde edildiği görülmüştür. Bu örnek türlerindeki yüksek pozitiflik, deri florası ile kontaminasyon nedeniyle olabileceğini düşündürmektedir. KNS türleri, hastane kaynaklı kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarında en sık etken olabileceği gibi aynı zamanda en sık kontaminasyon nedeni de olabilmektedir (14,17,18). Bu nedenle gerçek bakteriyemi kontaminasyondan ayırmak güç olup ayrıntılı hasta değerlendirmesinin yapılması gerekmektedir (19). Çalışmamızın retrospektif olarak yapılmış olması nedeniyle belirtilen süre içerisinde etken-kontaminasyon ayırımının yapılamamış olması çalışmanın kısıtlı yönü olarak belirlenmiştir.

YBÜ'lerinde saptanan etkenler için ortak özellik hastanenin diğer bölümlerine kıyasla daha yüksek oranda direnç göstermeleridir (1). Bu nedenle direncin hem sebebi

Tablo 3. Sık izole edilen gram pozitif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranları

| Antibiyotik | <i>Staphylococcus aureus</i> (n=55) | | <i>Enterococcus</i> spp. (n=111) | |
|---------------|--|--------|--|--------|
| | Çalışılan toplam suş sayısı-duyarlılık (%) | | Çalışılan toplam suş sayısı-duyarlılık (%) | |
| Eritromisin | 50 | (70) | - | - |
| Klindamisin | 50 | (80) | - | - |
| Oksasilin | 55 | (87,2) | - | - |
| Penisilin | 49 | (8) | 69 | (62) |
| Ampisilin | - | - | 107 | (72) |
| Vankomisin | 55 | (100) | 110 | (97,2) |
| Teikoplanin | 55 | (100) | 110 | (97,2) |
| Linezolid | 53 | (100) | 101 | (96) |
| Gentamisin | 55 | (85) | - | - |
| Levofloksasin | 55 | (72,7) | - | - |

hem de sonucu olarak geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı artmaktadır. Gram negatif bakterilerin sıklığının yanısıra direnç oranlarının da yüksek oluşu yoğun bakımlarda görülen önemli bir sorundur (20). *A. baumannii* son yıllarda, başta pnömoniler olmak üzere hastane kaynaklı enfeksiyonların en önemli nedenlerinden biri haline gelmiştir. Taşıdıkları çoklu ilaç direnci nedeniyle dünyanın birçok yerinde olduğu gibi ülkemizdeki YBÜ'lerinde de sorun oluşturmaktadır (21). Aynı hastanede farklı dönemlerde yapılmış olan iki çalışmada; 1994-2000 tarihleri arasında *Acinetobacter* kökenlerinde imipenem direnci görülmezken (22), 2004 yılında hızlı bir artışla %56 oranında direnç görülmüştür (23). Akın ve ark.'nın (9), 2004-2008 yıllarını kapsayan çalışmalarında *A. baumannii* kökenlerindeki karbapenem direncinin beş yıllık dönemde %42'den %93'e arttığı, izolatlar karşı en duyarlı antibiyotiklerin netilmisin ve tobramisin olduğu yine aynı çalışmada, *Pseudomonas* cinsinde ise karbapenem direncinin %50'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir. Ecemiş ve ark.'nın (24) yapmış olduğu çalışmada ise *Acinetobacter* cinsinde izolasyon oranlarında yıllara göre azalma olduğu ancak, karbapenem direncinin buna rağmen ilk yılda %30 iken ikinci yılda %60 oranına arttığı, yine aynı çalışmada *Pseudomonas* cinsinde ilk yıl karbapenem direnci görülmezken ikinci yılda %40'a yükseldiği bildirilmiştir. Sargin Altunok ve Koç (25), 2008-2012 yılları süresince YBÜ'den izole ettikleri *Acinetobacter* suşlarında karbapenem direncinin %90'nın üzerinde görüldüğünü ve bu suşlara en etkili antibiyotiklerin kolistin, amikasin ve tigesiklin olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda bir çok çalışmada olduğu gibi gram negatif bakteriler arasında en sık *Acinetobacter* cinsi izole edilmiş ve karbapenem direncinin *Acinetobacter* cinsinde yukarıda bahsedilen çalışmalara benzer olarak yüksek olduğu (%94), ancak *Pseudomonas* cinsinde diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha düşük olduğu (%31) görülmüştür. *Acinetobacter* türlerinde kolistin, *Pseudomonas* türlerinde amikasin en etkili antibiyotikler olarak belirlenmiştir.

E. coli ve *Klebsiella* türleri gibi bazı *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri geniş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) enzimi üretme yeteneği ile başta geniş spektrumlu beta laktam antibiyotikler olmak üzere farklı gruplardan birçok antibiyotiğe direnç gösterebilmektedir (3). YBÜ'lerinde yapılmış olan çalışmalarda; *Klebsiella* spp. ve *E. coli* türlerinde saptanan GSBL enzim aktivitesi sırasıyla; Göktaş ve ark. (8) çalışmasında %93,7-%70, Çetin ve ark. (15) çalışmasında %60-%24,5, Ertürk ve ark. (6) çalışmasında %18-%34, Gözütk ve ark. (14) çalışmasında %83,3-%82,7 olarak belirlenmiştir. Genellikle *Klebsiella* cinsinde daha yüksek oranda görülen GSBL enzim varlığı çalışmamızda *Klebsiella* spp. izolatlarında %23, *E. coli* izolatlarında %17,5 oranında saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda karbapenem grubu antibiyotiklerin GSBL üreten mikroorganizmalara karşı en etkili antibiyotikler olduğu, ancak son yıllarda dirençli kökenlerin bildirildiği görülmektedir (5,14). Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)] 2013 yılı antibiyotik direnç raporunda belirtilen üç acil tehditin birisini karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* oluşturmaktadır (26). Ülkemizde 19 şehirden 29 hastanenin YBÜ verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarından elde edilen *Klebsiella* spp. izolatlarında %6,3, *E. coli* izolatlarında %4,4 oranında karbapenem direnci bildirilmiştir (27). Çalışmamızda *Klebsiella* spp. izolatlarında %11, *E. coli* izolatlarında %1 oranında karbapenem direnci saptanmış ve her iki türde de en etkili antibiyotiğin imipenem ve amikasin olduğu belirlenmiştir. Hastanemizde *Klebsiella* türlerinin karbapenem duyarlılığındaki azalmanın nedenleri arasında, bu gruptaki antibiyotiklerin yaygın kullanımı olabilir.

Gram pozitif bakteriler YBÜ'lerinde ciddi enfeksiyonlara neden olabilen patojenler olup, metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ve vankomisin dirençli enterekoklar (VRE) ile gelişen enfeksiyonların tedavileri zor ve mortalite oranı yüksektir (28). Amerika'da Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı'nın raporunda; sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların en sık ikinci etkeni olarak belirlenen *S. aureus* izolatlarının %52'sinde metisilin direnci görüldüğü, yine aynı raporda *E. faecium* izolatlarının %83'ünde, *E. faecalis* izolatlarının ise %9,8'inde vankomisin direnci saptandığı bildirilmiştir (18). Avrupa antibiyotik direnç surveyans sistemi verilerine göre bölge ülkelerinde VRE oranları geniş bir dağılımda olup; Hollanda, İtalya'da %5'in altında iken Yunanistan, Portekiz, İrlanda gibi ülkelerde %20'nin üzerinde görülebilmektedir (29). Ülkemizde yapılan çalışmalarda MRSA görülme oranları %44-%90,3 aralığında değişirken (5,7-9,14,15,23); VRE etkenlerine bazı birimlerde çalışma döneminde rastlanmadığı (7,24), diğer bazı çalışmalarda ise %9,6-%17 oranları arasında rastlandığı bildirilmiştir (5,9,14). Hastanemizde belirlenen MRSA ve VRE oranlarının bu merkezlerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu görülmüştür.

Candida türleri YBÜ'de görülen en sık dördüncü etken olup, bu etkenle enfeksiyon geliştiğinde yatış süresini 30 gün daha uzattığı ve mortalite oranlarının %47'ye ulaştığı gösterilmiştir (30). YBÜ'de *Candida* enfeksiyonu görülme oranları, ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda %8,5-%25 arasında değişirken en sık izole edilen tür *C. albicans* olmuştur (6,10,13,16). Çalışmamızın sonucu incelendiğinde hastanemiz YBÜ'lerinde fungal etkenlerden en sık izole edilen türün *C. albicans* olduğu ve *Candida* izolasyon

oranımızın diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında düşük olduğu (%2,7) belirlenmiştir.

Çalışmamızda elde edilen izolatlar arasında ilk sırada KNS türleri yer almış ve en fazla kan kültürlerinden elde edilmiştir. KNS türlerinin hem etken hem de kontaminasyon sebebi olabilmeleri nedeniyle örneklerden KNS izole edildiğinde klinik hekimleri de zaman zaman etken-kontaminasyon ayırımında şüphede kalabilmektedir. Kan kültürü alımında uygun örnek alma koşullarına ve gereken dezenfeksiyon-antisepsi kurallarına dikkatle uyulması doğru tanı ve dolayısıyla uygun tedavi için oldukça önemlidir.

Sonuç olarak her merkezin kendi epidemiyolojik verilerini düzenli olarak belirlemesi, ampirik tedavi protokollerinin bu sonuçlar göz önünde bulundurularak seçilmesi ve kültür sonuçlarına göre tedavinin tekrar düzenlenmesi gereklidir. Çoğul ilaca dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon geliştiğinde hastaların mümkün olduğunca izole edilmesi, enfeksiyon kontrol önlemlerinin ödün verilmeden uygulanması ve eğitimlerin düzenli olarak verilmesi dirençle mücadelede fayda sağlayabilir.

Teşekkür

Anestezi ve Reanimasyon Kliniği sorumlusu Uzm. Dr. Sibel OBA'ya destekleri için teşekkür ederiz.

Etik

Etik Komite Onayı: Retrospektif olarak verilerin toparlandığı, hastalara herhangi bir medikal uygulamanın yapılmadığı bir çalışma olup, etik kurul başvurusu yapılmamıştır. Hasta Onayı: Retrospektif çalışma olduğu için alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Dizayn: A.B., B.B., Veri Toplama veya İşleme: A.B., M.E.B., Analiz veya Yorumlama: A.B., A.Ö., B.B., Literatür Arama: A.B., Yazan: A.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;78:443-8.
- Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-9.
- MacVane SH. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: A Focus on Gram-negative bacterial infections. *J Intensive Care Med* 2017;32:25-37.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Twenty- third informational supplement, M100-S23, CLSI, Wayne, PA 2013.
- Çıkman A, Gündem NS, Karakeçili F, Korkmaz E, Çıkman Ö. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2012;26:131-6.
- Ertürk A, Çopur Çiçek A, Köksal E, Şentürk Köksal Z, Özyurt S. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2012;26:1-9.
- İnci A, Güven D, Atasoy R. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları *J Clin Anal Med* 2014;5:466-8.
- Göktaş U, Yaman G, Karahocagil MK, Bilici A, Katı İ, Berктаş M, ve ark. Anestezi yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu etkenleri ve direnç profilinin değerlendirilmesi. *J Turk Soc Intens Care* 2010;8:13-7.
- Akın A, Esmaoğlu-Çoruh A, Alp E, Canpolat DG. Anestezi yoğun bakım ünitesinde beş yıl içerisinde gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar ve antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. *Erciyes Med J* 2011;33:7-16.
- Kölgeliler S, Küçük A, Aktuğ Demir N, Özçimen S, Demir LS. Yoğun bakımlardaki hastane enfeksiyonları: Etiyoloji ve predispozan faktörler *Kafkas J Med Sci* 2012;2:1-5.
- Ak O, Batirel A, Ozer S, Colakoğlu S. Nosocomial infections and risk factors in the intensive care unit of a teaching and research hospital: a prospective cohort study. *Med Sci Monit* 2011;17:29-34.
- Akalın Ş, Erkaya N, Göncü F. Yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. *Hastane İnfeksiyon Derg* 2009;13:150-4.
- Köksaldı Motor V, Evirgen Ö, Yula E, Erden EŞ, Ocak S, Önlen Y. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2011 yılında sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2012;26:137-42.
- Gözütok F, Sarıgül Mutlu F, Aydın B, Kamalak Güzel D, Kılıç İ, ve ark. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2013 yılında gelişen hastane enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2014;28:86-93.
- Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2007;14:69-73.
- Dikici N, Korkmaz F, Dağlı Ş, Genç Ö, Ural G. Konya Numune Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde İzlenen Hastane İnfeksiyonları: 3 yıllık Deneyim. *İnfeksiyon Derg* 2009;23:163-7.
- Öncül A, Koçulu S, Elevli K. Bir devlet hastanesinin yoğun bakım ünitelerinde kazanılan hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni* 2012;46:60-6.
- Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37:1288-301.
- Rahkonen M, Luttinen S, Koskela M, Hautala T. True bacteremias caused by coagulase negative Staphylococcus are difficult to distinguish from blood culture contaminants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:2639-44.
- Arman D. Yoğun bakımda gram negatif bakteri sorunu. *ANKEM Derg* 2009;23(Özel Sayı 2):148-56.
- Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant Acinetobacter baumannii infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:332-9.
- Tatman-Otkun M, Gürcan S, Ozer B, Shokrylanbaran N. Annual trends in antibiotic resistance of nosocomial Acinetobacter baumannii strains and the effect of synergistic antibiotic combinations. *Microbiologica* 2004;27:21-8.
- Özer B, Tatman Otkun M, Memiş D, Otkun M. Yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotik kullanımı. *İnfeksiyon Derg* 2006;20:165-70.
- Ecemiş E, Ecemiş K, Kaygusuz S, Kılıç D, Koputan H, Büyükoçak Ü, ve ark. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde 2008-2009 Yıllarında İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2014;16:13-7.
- Sargın Altunok E, Koç MM. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen acinetobacter suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması. *ANKEM Derg* 2014;28:1-7.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States (2013). 2014. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/arthreats-2013-508.pdf>.
- Leblebicioglu H, Erben N, Rosenthal VD, Atasay B, Erbay A, Unal S, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) national report on device-associated infection rates in 19 cities of Turkey, data summary for 2003-2012. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2014;13:51.
- Köksal İ. Yoğun bakımda gram pozitif bakteri sorunu. *ANKEM Derg* 2009;23(Özel Sayı 2):143-7.
- Orsi GB, Ciorba V. Vancomycin resistant enterococci healthcare associated infections. *Ann Ig* 2013;25:485-92.
- Ergüt Sezer B, Arman D. Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Fungal İnfeksiyonlar. *J Turk Soc Intens Care* 2010;9:121-8.