



Muhammet Emin Naldan,
Mehmet Veysel Coşkun,
Onur Ünal,
Ömer Kardeşahin,
Mete Koray Vural

Yoğun Bakım Kliniklerinde Yatan Hastalardan İzole Edilen Gram-Negatif Basillerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Gram-Negative Bacilli Isolated from Patients in Intensive Care Units

Geliş Tarihi/Received : 02.06.2017
Kabul Tarihi/Accepted : 12.07.2017

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

***Hastane Enfeksiyonları Eğitim Programı 2017'de (HİEP 2017) poster olarak sunulmuştur. Poster No.002 (12-16 Nisan 2017, Ankara)**

Muhammet Emin Naldan
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Erzurum,
Türkiye

Mehmet Veysel Coşkun
Gümüşhane Devlet Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji
Laboratuvarı, Gümüşhane, Türkiye

Onur Ünal, Ömer Kardeşahin
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Erzurum, Türkiye

Mete Koray Vural
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik
Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Erzurum, Türkiye

Mehmet Veysel Coşkun (✉),
Gümüşhane Devlet Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji
Laboratuvarı, Gümüşhane, Türkiye

E-posta : coskun.veysel@gmail.com

Tel. : +90 543 458 28 33

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6626-9518

ÖZ Amaç: Hastanede yatan hastalar için önemli mortalite ve morbidite nedeni olan nosokomial enfeksiyonların önemli bir bölümü yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalardan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle YBÜ'lerdeki enfeksiyonların tedavisinin planlanmasında enfeksiyon etkeni olan mikroorganizmaların tanımlanması ve bu mikroorganizmaların antibiyotik direnç durumlarının takip edilmesi doğru ve başarılı bir tedavi yaklaşımı için büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla planlanan çalışmamızda Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi YBÜ'de yatan hastalardan enfeksiyon etkeni olarak izole edilen Gram-negatif basiller (GNB) değerlendirilmiştir. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmada Ocak 2015-Ocak 2016 tarihleri arasında YBÜ'de yatan hastalardan enfeksiyon şüphesi ile alınmış olan klinik örneklerden izole edilen ve klinik olarak anlamlı olduğu kabul edilmiş olan 327 GNB değerlendirilmiştir. Üreme saptanan örneklerden izole edilen mikroorganizmaların tiplendirilmesi ve antibiyogramlarının yapılması için konvansiyonel yöntemler ve Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi [gerek duyulduğunda Vitek 2 (Biomerieux, France)] kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları EUCAST kriterlerine göre yorumlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 327 GNB'in 218'i nonfermentatif, 109'u *Enterobacteriaceae* spp. idi. En sık izole edilen mikroorganizmalar sırasıyla *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae* olarak gözlemlendi. Mikroorganizmalar en sık sırasıyla solunum yolu örnekleri ve kan kültürlerinden izole edildi. *A. baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının tamamı kolistine duyarlı olarak gözlemlendi. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında trimetoprim-sulfametoksazol direncine rastlanmadı. *K. pneumoniae* ve *Escherichia coli* için en düşük direnç amikasinine karşı en yüksek direnç ise ampisilin/sulbaktama karşı tespit edilirken, *Enterobacter* spp. için en düşük direnç karbapenemlerde, en yüksek direnç ise sefuroksime karşı tespit edildi.

Sonuç: Bu sonuçlar dirençli GNB kaynaklı enfeksiyonların YBÜ'de çok ciddi bir problem olarak devam ettiğini göstermekte ve bu enfeksiyonların önlenmesi için ampirik antibiyotik seçimlerinin güncellenerek takip edilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gram-negatif basil, enfeksiyon, yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT Objective: A significant proportion of nosocomial infections resulting in significant mortality and morbidity for hospitalized patients are due to the patients in intensive care units (ICU). For this reason, the identification and detection of antimicrobial resistance in the microorganisms that are isolated from ICU patients is of great importance for successful treatment. Therefore, in this study, it was aimed to evaluate Gram-negative bacilli (GNB) isolated from patients in ICU of Erzurum Regional Training and Research Hospital, Turkey.

Materials and Methods: A total of 327 GNB isolated from the clinical specimens of patients in ICU between January 2015 and January 2016 were evaluated. The conventional methods and the Kirby Bauer disc diffusion method (if necessary assisted with Vitek 2 automated system) were used for the identification and detection of antimicrobial susceptibility of isolated microorganisms. Antibiotic susceptibility tests were interpreted according to EUCAST criteria.

Results: Of the 327 GNB, 218 were nonfermentative and 109 were *Enterobacteriaceae* spp. The most frequently isolated microorganisms were *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*, respectively. The microorganisms were mostly isolated from respiratory tract samples and blood cultures. All of *A. baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* strains were

susceptible to colistin and trimethoprim-sulfamethoxazole resistance was not detected in *Stenotrophomonas maltophilia*. The lowest resistance in *K. pneumoniae* and *Escherichia coli* was found against amikacin while the highest resistance was found against ampicillin/sulbactam. These ratios were observed against imipenem-meropenem and cefuroxime for *Enterobacter* spp., respectively.

Conclusion: These results indicate that resistant GNB infections continue to be a serious problem in the ICU and emphasize the need to update and monitor the empirical antibiotic selection to prevent these infections.

Keywords: Gram-negative bacilli, infection, intensive care unit

Giriş

Gram-negatif basiller (GNB) hastanede yatmakta olan hastalarda sıklıkla sepsis, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu ve post operatif enfeksiyonlara neden olan ajanlardır (1,2). Tüm dünyada GNB'lerde artış gösteren antibiyotik direnci ciddi bir halk sağlığı problemi oluşturmasının yanı sıra hastanede yatmakta olan hastalarda yatış süresini uzatmakta, tedavi masrafları ile birlikte mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır (3-5). Bu sorunlar hastanelerde dirençli enfeksiyon etkenlerinin en sık izole edildiği yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) daha belirgin bir şekilde karşımıza çıkmaktadır.

Yapılan çalışmalar YBÜ'de yatan hastalardaki enfeksiyonların yönetiminde uygun ampirik antibiyotik tedavisi seçiminin mortaliteyi azaltmakla birlikte hastaların YBÜ'de geçirdikleri zamanı kısalttığını göstermiştir (6,7). Uygun ampirik antibiyotik tedavi seçimi için ise her sağlık merkezi için enfeksiyon etkeni olarak izole edilen mikroorganizmaların direnç paternlerini bilmek büyük bir önem taşımaktadır.

Bu amaçla planlanan çalışmamızda hastanemiz YBÜ'de yatmakta olan hastalardan bir yıllık süre içerisinde enfeksiyon etkeni olarak izole edilen GNB değerlendirilerek hastanemizdeki YBÜ'de uygulanacak ampirik antibiyotik tedavisinde uygun tedavi protokollerinin oluşturulmasına katkıda bulunmak hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada Ocak 2015-Ocak 2016 tarihleri arasında YBÜ'lerinde yatan 294 hastadan enfeksiyon şüphesi ile alınmış olan 1933 klinik örnekten izole edilen ve klinik olarak anlamlı olduğu kabul edilmiş olan 327 GNB retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Aynı hastaya ait, aynı klinik örnekten izole edilen, tekrarlayan sonuçlar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Çalışma için Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 06.11.2017 tarihli etik kurul onayı alınmıştır (onay no: BEAH KAEK 2017/12-90).

Klinik örnekler kan, idrar, solunum yolu [bronkoalveolar lavaj (BAL), trakeal aspirat, balgam], deri ve yumuşak doku (yara yeri, yanık, cerrahi alan enfeksiyonu), kateter, beyin omurilik sıvısı (BOS) olarak sınıflandırılmıştır. Alınan kan kültürleri BACTEC otomatize kan kültürü sisteminde (Becton Dickinson; USA) inkübe edildikten sonra üreme olması durumunda değerlendirmeye alınmıştır. Diğer örnekler %5 koyun kanlı agar, eozin-metilen blue agar ve gerektiğinde çikolatamsı ve Sabouraud dekstroz agar besiyerlerine ekilmiştir. Üreme saptanan örneklerden izole edilen GNB üreme özellikleri, Gram boyama, oksidaz testi ve biyokimyasal testlerin (Triple sugar iron agar, Simmon's sitrat agar, Christensen üre agar, hareket besiyeri ve indol besiyerlerindeki reaksiyonlar) ardından gerek duyulduğunda otomatize sistem (Vitek 2, Biomerieux, France) ile tanımlanmıştır. Üreme saptanan örneklerden izole edilen GNB'nin antibiyogramlarının yapılması için disk içerikleri ve zon çapları EUCAST önerileri doğrultusunda güncellenmiş Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile ve Vitek® 2 otomatize sistemi kullanılmış ve sonuçlar EUCAST sınır değerlerine göre yorumlanmıştır (8).

Bulgular

Hastanemizdeki yenidoğan, çocuk ve erişkin hastalara hizmet veren YBÜ'de yatan 294 hastadan bir yıllık süreç içerisinde klinik mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 1933 klinik örnekten enfeksiyon etkeni olarak izole edilen 327 GNB değerlendirilmiştir. Bu izolatların %40,9'u (n=134) anestezi YBÜ ve %28,4'ü (n=93) dahili YBÜ'lerinde (palyatif ünite, göğüs hastalıkları, nöroloji, koroner) yatmakta olan hastalardan elde edilmiştir. İzolatların elde edildikleri YBÜ'lerine göre dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir.

İzolatların %44'ü (n=144) solunum yolu (95 endotrakeal aspirat, 20 BAL, 28 balgam), %16,8'i (n=55) kan, 55'i (%16,8) deri ve yumuşak doku (27 cerrahi alan, 16 yanık yeri, 7 yara yeri sürüntüsü) %10,7'si (n=35) kateter, %10'u (n=33) idrar ve %1,5'i (n=5) BOS örneğinden elde edilmiştir. İzolatların elde edildikleri klinik örnekler göre dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 327 GNB'nin 218'inin (%66,6) non-fermentatif, 109'unun (%33,4) *Enterobacteriaceae* spp. olduğu görülmüştür. En sık izole edilen mikroorganizmaların sırasıyla tüm izolatların %50,4'ünü (n=165) oluşturan *Acinetobacter baumannii* ve %15,5'ini oluşturan (n=51) *Klebsiella pneumoniae* olduğu tespit edilmiştir. *A. baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının tamamı kolistine duyarlı olarak gözlenmiştir. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SXT) direncine rastlanmamıştır. *K. pneumoniae* ve *Escherichia coli* için en düşük direnç amikasinine karşı en yüksek direnç ise ampisilin/sulbaktama karşı gözlenirken, *Enterobacter* spp. için en düşük direnç karbapenemlerde, en yüksek direnç ise sefuroksime karşı tespit edilmiştir. İzolatların antibiyotik direnç oranları Tablo 3 ve Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tartışma

Yatan hastalarda antimikrobiyallerin uzun süreli, yaygın ve kontrolsüz kullanımı dirençli mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. YBÜ genel

durum bozukluğu nedeniyle uzun süreli yatışların yanı sıra invazif girişimlerin ve sağlık personeli ile hasta temasının fazla olmasından dolayı dirençli enfeksiyon etkenlerinin en sık izole edildiği servislerdir (1,9). Hem yurt içinde hem de yurt dışında yapılan birçok çalışma YBÜ'de dirençli enfeksiyon kaynağı olarak izole edilen etkenlerin büyük çoğunluğunu GNB'nin oluşturduğunu göstermektedir (10-13). Bu nedenle YBÜ'den izole edilen GNB'nin belirlenip direnç profillerinin güncellenerek takip edilmesi hızlı, doğru ve başarılı bir ampirik tedavi için büyük bir önem taşımaktadır.

YBÜ'den enfeksiyon etkeni olarak izole edilen GNB'nin sıklığı ve dağılımları hastaneler arasında ve çalışmaların yapıldığı yıllara göre farklılık göstermektedir. Hanberger ve ark.'nın (14), 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada 5 Avrupa ülkesindeki YBÜ'lerinden (Belçika, Fransa, Portekiz, İspanya, İsveç) bir yıllık süre içerisinde izole edilen 11249 GNB içerisinde en sık izole edilen bakteriler sırasıyla *E. coli* ve *P. aeruginosa* iken Neuhauser ve ark.'nın (15), yaptıkları bir başka çalışmada, 2003 yılında Amerika'daki 43 farklı merkezdeki YBÜ'lerinden 6 yıllık süre içerisinde izole edilen 35790 GNB

Tablo 1. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen gram-negatif basillerin izole edildikleri servislere göre dağılımı

İzolat	Anestezi YBÜ	Dahili YBÜ	Cerrahi YBÜ	YD YBÜ	Pediyatri YBÜ	Toplam
<i>A. baumannii</i>	93	40	30	-	2	165
<i>K. pneumoniae</i>	14	9	15	6	7	51
<i>P. aeruginosa</i>	10	19	9	5	2	45
<i>E. coli</i>	7	19	12	2	-	40
<i>Enterobacter spp.</i>	4	3	6	-	-	13
<i>S. maltophilia</i>	5	2	1	-	-	8
<i>K. oxytoca</i>	1	1	1	1	1	5
Toplam	134	93	74	14	12	327

YD: Yenidoğan, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Tablo 2. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen gram-negatif basillerin izole edildikleri klinik örneklere göre dağılımı (n)

İzolat	Solunum yolu	Kan	DYD	Katater	İdrar	BOS	Toplam
<i>A. baumannii</i>	87	30	19	22	4	3	165
<i>K. pneumoniae</i>	17	9	9	5	10	1	51
<i>P. aeruginosa</i>	19	4	14	5	2	1	45
<i>E. coli</i>	11	7	8	1	13	-	40
<i>Enterobacter spp.</i>	5	3	4	-	1	-	13
<i>S. maltophilia</i>	3	2	-	2	1	-	8
<i>K. oxytoca</i>	2	-	1	-	2	-	5
Toplam	144	55	55	35	33	5	327

DYD: Deri ve yumuşak doku, BOS: Beyin omurilik sıvısı

içerisinde bu oranı sırasıyla *P. aeruginosa* ve *Enterobacter* spp. olarak tespit etmişlerdir. Vincent ve ark. (16), EPIC 2 çalışması kapsamında 2009'da yaptıkları bir başka çalışmada Avrupa, Amerika, Okyanusya, Asya ve Afrika'dan 75 ülkedeki YBÜ'den izole edilen 3077 GNB içerisinde en sık elde edilen bakterilerin sırasıyla *P. aeruginosa* ve *E. coli* olduğunu belirtmişlerdir. Yine Amerika'da Sader ve ark. (17), tarafından 2013 yılında SENTRY süreyans programı kapsamında, 2009-

2011 yılları arasında, Avrupa ve Amerika'daki YBÜ'lerinden toplanan 5989 izolatla yapılan bir çalışmada izole edilen GNB sıklığı sırasıyla *E. coli*, *Klebsiella* spp. olarak gözlenmiştir.

Ülkemizde Gür ve Ünal'ın (10), 1996'da yaptıkları bir çalışmada 1994-1995 yılları arasında 9 farklı merkezdeki YBÜ'den izole edilen 981 GNB değerlendirilmiş ve en sık izole edilen bakterilerin sırasıyla *Pseudomonas* spp. ve *E. coli* olduğu görülmüşken, İnan ve ark. (18), 2002'de yaptıkları bir

Tablo 3. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen *Enterobacteriaceae* üyesi basillerin bazı antibiyotiklere direnç oranları [Dirençli suş sayısı (n), %]

Antibiyotik	<i>K. pneumoniae</i> (n=51)		<i>E. coli</i> (n=40)		<i>Enterobacter</i> spp. (n=13)		<i>K. oxytoca</i> (n=5)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
AMP-SLB	35	68,6	23	57,5	2	15,3	3	60
PRL-TZP	31	60,7	18	35,2	7	53,8	2	40
Sefuroksim	47	93	38	95	12	92,3	3	60
Seftazidim	43	84,3	33	82,5	8	61,5	3	60
Seftriakson	43	85	35	87,5	7	53,8	3	60
Sefepim	36	70,5	34	85	5	38,4	3	60
İmipenem	16	31,3	5	12,5	1	7,6	1	20
Meropenem	15	29,4	4	10	1	7,6	1	20
Amikasin	5	9,8	4	10	2	15,3	0	0
Gentamisin	20	39,2	22	55	6	46,1	2	40
Siprofloksasin	22	43,1	28	70	6	46,1	3	60
TRM-SXT	34	66,6	29	72	6	46,1	3	60

AMP-SLB: Ampisilin-sulbaktam, PRL-TZP: Piperasilin-tazobaktam, TRM-SXT: Trimetopirim-sülfametaksazol

Tablo 4. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen non-fermantatif basillerin çeşitli antibiyotiklere direnç oranları [Dirençli suş sayısı (n), %]

Antibiyotik	<i>A. baumannii</i> (n=165)		<i>P. aeruginosa</i> (n=45)		<i>S. maltophilia</i> (n=8)	
	n	%	n	%	n	%
PRL-TZP	-	-	12	26,6	-	-
Amikasin	119	72,1	8	17,5	-	-
Gentamisin	128	78,1	8	17,5	-	-
Sefepim	-	-	16	35,1	-	-
Seftazidim	-	-	22	48,8	-	-
İmipenem	149	90,5	22	48,8	-	-
Meropenem	151	91,5	14	31,1	-	-
TMP-SXT	128	77,6	-	-	0	0
Siprofloksasin	158	95,7	14	31,1	-	-
Levofloksasin	159	96,8	-	-	-	-
Kolistin	0	0	0	0	-	-

PRL-TZP: Piperasilin-tazobaktam, TRM-SXT: Trimetopirim sülfametaksazol

başka çalışmada Akdeniz Üniversitesi'ndeki YBÜ'den 2000-2001 yılları arasında hastane enfeksiyonu olarak izole edilen 482 izolat incelenmiş ve bu izolatların içerisinde en sık izole edilen GNB'nin sırasıyla *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. olduğu görülmüştür. Sonraki yıllarda yapılan benzeri çalışmalarda bu oranı Köseoğlu-Eser ve ark. (11) sırasıyla *P. aeruginosa* ve *E. coli*; Çetin ve ark. (12), *A. baumannii* ve *E. coli*; Barış ve ark. (19), *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* şeklinde tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da en sık izole edilen GNB sırasıyla *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* şeklinde gözlenmiştir.

Non-fermentatif GNB çoklu ilaç direnci (MDR), çevresel yüzeylerde uzun süre yaşayabilmeleri, yabancı cisimlerde sıklıkla kolonize olabilmeleri nedeniyle tüm dünyada özellikle YBÜ'de zamanla ciddiyeti artan bir nozokomiyal enfeksiyon sorunu olarak devam etmektedir (1,3,5,20). Çalışmamızda EUCAST önerileri doğrultusunda non-fermantatif GNB için duyarlılık sınır değerleri ve/veya zon çapları verilen antibiyotikler test edilmiştir (8). Bu kapsamda *P. aeruginosa* izolatları için PRL-TZP, amikasin, gentamisin, sefepim, seftazidim, imipenem, meropenem ve siprofloksasin duyarlılığı bakılırken, *A. baumannii* izolatları için amikasin, gentamisin, imipenem, meropenem, TMP-SXT, siprofloksasin ve levofloksasin duyarlılığı test edilmiştir. Çalışmamızda *P. aeruginosa* izolatlarında en yüksek direnç imipenem ve seftazidim'e (%48,8) karşı görülürken en düşük direnç aminoglikozidlerde (%17,5) saptanmıştır. *A. baumannii* izolatlarında ise karbapenem ve kinolonlarda direnç %90'nın üzerinde tespit edilmiş, TMP-SXT direnci %77,6 ve aminoglikozid direnci %72,1 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte hem *P. aeruginosa* hem de *A. baumannii* izolatlarında kolistin direncine rastlanmamıştır.

Ülkemizde yapılan benzeri çalışmalarda çalışmanın yapıldığı merkeze, zamana ve antibiyotik duyarlılığı bakılması için kullanılan yöntemlere göre farklı sonuçlar elde edilmiştir. Köseoğlu-Eser ve ark. (11), *P. aeruginosa* suşlarında imipenem direncini %64,1, amikasin direncini 56,4 olarak gözlemlerken seftazidim, sefepim, Piperasilin-tazobaktam ve Siprofloksasin direncini sırasıyla %89,7, %71,8, %66,6 ve %64,1 olarak tespit etmişler; *Acinetobacter* spp. türlerinde imipenem direncini %58,8, amikasin direncini %82,3 ve siprofloksasin direncini %88,2 şeklinde gözlemlemişlerdir. Bilman ve ark.'nın (21), 2014 yılında Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi YBÜ'den izole edilen non-fermantatif GNB'nin incelendiği bir başka çalışmada *P. aeruginosa* izolatlarında imipenem direncini %36, amikasin direncini %37, siprofloksasin,

seftazidim, sefepim ve piperasilin-tazobaktam direncini ise sırasıyla, %29, %29, %21 ve %35 olarak belirlemiş; *Acinetobacter* spp. izolatlarında imipenem direncini %87, amikasin direncini %22, siprofloksasin direncini %71 ve TMP-SXT direncini %25 olarak gözlemlemişlerdir. Bu verilere göre çalışmamız kapsamındaki *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarındaki karbapenemlere karşı olan direnç oranları yüksek olmakla birlikte ülkemizdeki benzeri çalışmalardan elde edilen direnç oranlarından farklılık göstermektedir.

Yurt dışında yapılan çalışmalarda da YBÜ'den izole edilen non-fermentatif GNB için elde edilen direnç oranları ülkeye ve çalışmanın yapıldığı merkeze göre çeşitlilik göstermektedir. Lockhart ve ark. (13), 2007'de yaptıkları bir çalışmada 1993-2004 yılları arasında Amerika'daki farklı eyaletlerdeki YBÜ'den izole edilen 74394 GNB incelenmiş ve *P. aeruginosa* izolatlarında imipenem direncini %14,5, amikasin direncini %3,5, seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam, ve siprofloksasin direnci sırasıyla %4,5, %12,5, %13,2, ve %28,9; *Acinetobacter* spp. izolatlarında imipenem direncini %5,2, amikasin direncini %23,9, siprofloksasin direncini %63,8 olarak tespit etmişlerdir. Chung ve ark. (20) 2011 yılında yaptığı bir çalışmada 10 farklı Asya ülkesinden (Kore, Çin, Hong Kong, Tayvan, Tayland, Filipinler, Malezya, Singapur, Endonezya ve Hindistan) 73 hastaneden nosokomiyal ya da ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olarak elde edilen 890 non-fermantatif GNB incelenmiş ve imipenem direncini *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarında sırasıyla %30,1 ve %67,3 olarak gözlemlemişlerdir. Yine Moolchandani ve ark. (22), 2017'de Hindistan'da yaptıkları bir çalışmada YBÜ'nden izole edilen *Pseudomonas* spp. için meropenem direncini %56, amikasin direncini %56,7, seftazidim, gentamisin, ve siprofloksasin direncini sırasıyla %74,2, %69, ve %66,8 olarak elde etmişken; *Acinetobacter* spp. türlerinde meropenem direncini %83,5, amikasin direncini %84,5 ve siprofloksasin direncini %45,5 olarak tespit etmişlerdir. Bu sonuçlara göre bizim çalışmamız ile birlikte ülkemizde yapılan benzeri çalışmalardan elde edilen direnç oranlarının Amerika'dan izole edilen suşlardan elde edilen direnç oranlarından daha yüksek; Asya ülkelerinden elde edilen direnç oranlarına yakın seyrettiği görülmüştür.

Nosokomiyal enfeksiyon etkeni *Enterobacteriaceae* spp. türleri non-fermentatif GNB gibi MDR'e neden olan genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) ve karbapenemaz enzimleri nedeniyle YBÜ'de ciddi mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Hem yurt içinde hem de yurt dışında yapılan çalışmalar zamanla YBÜ'den izole edilen

Enterobacteriaceae türlerinde GSBL ve karbapenemaz sentezleme sıklığının dramatik olarak arttığını göstermiştir (23-25). Ertürk ve ark. (26), 2010-2011 yılları arasında Rize'de YBÜ'de yatan hastalardan elde edilen izolatlarla yaptıkları bir çalışmada *E. coli* için imipenem direncini %7, seftazidim ve seftriakson direncini sırasıyla %31 ve %34 olarak belirlemişler; *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direncine rastlamamışlar ve üçüncü kuşak sefalosporin direncini %27 olarak tespit etmişlerdir. Gözütok ve ark. (27), ise 2013 yılında Kayseri'de yaptıkları bir çalışmada YBÜ'den izole edilen *E. coli* ve izolatlarında karbapenem ve üçüncü kuşak sefalosporin direncini sırasıyla %6,8 ve %83,3 olarak gözlerken aynı oranları *K. pneumoniae* izolatları için %16,6 ve %83,3 olarak belirlemişlerdir.

Retrospektif olarak planlanan çalışmamızda EUCAST önerileri doğrultusunda rutin laboratuvar verileri kullanıldığından izolatlara ait GSBL ve karbapenemaz doğrulama testleri bulunmamaktadır. Bununla birlikte *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatlarında karbapenem direnci sırasıyla %30 ve %10 olarak saptanırken üçüncü kuşak sefalosporin direnci her iki izolat için %80'in üzerinde tespit edilmiştir. En düşük direncin ise amikasinine karşı olduğu görülmüştür (*K. pneumoniae* için %9,8; *E. coli* için %10). Elde ettiğimiz veriler hastanemiz YBÜ'den izole edilen *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatlarında üçüncü kuşak sefalosporinlere ve özellikle *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenemlere karşı olan direncin ülkemizde yapılan benzeri çalışmalara göre yüksek olduğunu göstermiştir. Bunun nedenleri arasında bölgesel farklılıkların yanı sıra duyarlılık için

daha düşük zon çapları ve daha yüksek MKK sınır değerleri içeren EUCAST kriterleri olduğu düşünülmüştür.

Sonuç

Çalışmamızdan elde edilen veriler bir kez daha her merkezin kendi enfeksiyon etkeni olan izolatlarını ve bu izolatların antibiyotik duyarlıklarını periyodik olarak takip etmesinin önemini vurgulamıştır. Bu sayede YBÜ'de gereksiz ve yanlış kullanılan geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri önlenerek daha doğru ve daha başarılı ampirik tedavi protokolleri belirlenip antibiyotik direnç gelişimi azaltılabilecektir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 06.11.2017 tarihli etik kurul onayı alınmıştır (onay no: BEAH KAEK 2017/12-90).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma olarak planlanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.V.C., Dizayn: M.V.C., Veri Toplama veya İşleme: M.E.N., Analiz veya Yorumlama: O.Ü., Ö.K., M.K.V., Literatür Arama: O.Ü., Ö.K., M.K.V., Yazan: M.V.C.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir finansal destek kullanılmamıştır.

Kaynaklar

- Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, Hughes JM, Horan T, Emori TG, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;91:185-91.
- Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler K. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1762-70.
- Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006;42:82-9.
- Paladino JA, Sunderlin JL, Price CS, Schentag JJ. Economic consequences of antimicrobial resistance. *Surg Infect* 2002;3:259-67.
- Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Evans HL, Pruett TL, Sawyer RG. Impact of antibiotic-resistant Gram-negative bacilli infections on outcome in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2003;31:1035-1.
- Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-55.
- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2015. <http://www.eucast.org>.
- Kollef MH, Victoria JF. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001;134:298-314.
- Gür D, Ünal S. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora* 1996;3:153-9.
- Köseoğlu-Eser Ö, Kocagöz S, Ergin A, Altun B, Haşçelik G. Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon etkeni olan gram-negatif basillerin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2005;19:75-80.
- Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*,2007;14
- Lockhart SR, Abramson MA, Beekmann SE, Gallagher G, Riedel S, Diekema DJ, et al. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. *J Clin Microbiol* 2007;45:3352-9.
- Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens MJ. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. *JAMA* 199;281:67-71.
- Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 2003;289:885-8.
- 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.
- 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.
- Inan D, Saba R, Keskin S, Ögünç D, Çiftçi C, Günseren F ve ark. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde hastane infeksiyonları. *Yoğun Bakım Dergisi* 2002;2:129-35.
- Bariş A, Bulut ME, Öncül A, Bayraktar B. Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalara Ait Klinik İzolatların Tür Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Turk J Intense Care* 2017;5:21-7.
- Chung DR, Song JH, Kim SH, Thamlikitkul V, Huang SG, Wang H, et al. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1409-17.
- Bilman FB, Ayaydın Z, Turhanoğlu M, Onur A, Aktar GS. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde yoğun bakımlardan izole edilen nonfermentatif gram-negatif mikroorganizmaların direnç profilleri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2014;5:3
- Moolchandani K, Sastry AS, Deepashree R, Sistla S, Harish BN, Mandal J. Antimicrobial Resistance Surveillance among Intensive Care Units of a Tertiary Care Hospital in Southern India. *J Clin Diagn Res* 2017;11:DC01-DC07.
- Senbayrak Akcay S, Inan A, Cevan S, Ozaydin A, Cobanoglu N, Ozyurek S, et al. Gram-negative bacilli causing infections in an intensive care unit of a tertiary care hospital in Istanbul, Turkey. *J Infect Dev Ctries* 2014;8:597-604.
- Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care* 2010;14:R113.
- Brusselsaers N, Dirk V, Stijn B. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* 2011;1:47.
- 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.
- 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 infeksiyonlarının değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2014;28:86-93.