

Özel Bir Hastanede Gram-negatif Bakteri İzolatlarında Antibiyotik Direncinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria Isolates in a Private Hospital

Aslıhan Demirel

Özel Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Hastane kaynaklı enfeksiyonlara sebep olan dirençli gram-negatif bakteri enfeksiyonları giderek artan bir sorun haline gelmektedir. Bu bakterilerde gelişen karbapenem direnci nedeniyle tedavi seçenekleri kısıtlanmakta, hastanede kalış süresi uzamakta ve mortalite artmaktadır. Bu durum tigesiklin ve kolistin gibi seçeneklerin tedaviye eklenmesine gerektirmektedir. Bu çalışmanın amacı, özel bir hastanede çeşitli klinik örneklerden izole edilen, Gram-negatif bakterilerin sıklığı ve duyarlılıklarının saptanması ile hastalarda uygun antibiyotik seçiminde yol gösterici verileri ortaya koymaktır.

Yöntemler: Bu çalışmada, Özel Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi'nde Şubat 2018 ile Şubat 2019 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 1109 gram-negatif bakteri incelendi. Örneklerde üreyen bakteriler konvansiyonel yöntemler, Vitec 2 (Biomeriux, Fransa) otomatize sistem ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda tanımlanmıştır. Duyarlılık testleri Vitec 2 (Biomeriux, Fransa) otomatize sistem ile yapıldı, EUCAST kriterlerine göre yorumlandı. Veriler retrospektif olarak alınarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen örneklerin en sık kan ve idrar örnekleri olmuştur. Tanımlanan bakteri türlerin türü ve duyarlılığına bakınca *Escherichia coli* (%50,9) için etkili antibiyotikler meropenem (%99,6), imipenem (%99,2), fosfomisin (%98,5), amikasin (%96,7), kolistin (%98,3), tigesiklin (%96,7) idi. *Klebsiella spp.* için etkili antibiyotikler amikasin (%95,2) ve meropenem (%92,6), imipenem (%92), kolistin (%95,8), tigesiklin (%96,7) idi. *Proteus spp.* için etkili antibiyotikler, meropenem (%95,7), piperasilin/tazobaktam (%95,7) ve fosfomisin (%91,2) saptanmıştır. Tigesiklin duyarlılığı ise %15,4 olarak saptanmıştır. *Enterobacter spp.* için etkili antibiyotikler imipenem (%100), amikasin (%100) ve siprofloksasin (%93,1) iken. *Pseudomonas aeruginosa* için etkili antibiyotikler amikasin (%80,3), siprofloksasin (%77,4), kolistin (%94,7) saptanmıştır.

Sonuç: Her merkez kendi klinik örneklerinden izole edilen gram-negatif bakteri dağılımını, direnç paternini ve yıllara göre değişimini bilmelidir. Hastane enfeksiyonları ve antibiyotik direncini önlemek için her hastanenin uyguladığı, enfeksiyon kontrol komitesinin sorumluluğunda bir antibiyotik yönetim planı olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Klinik örnekler, gram-negatif bakteriler, antibiyotik duyarlılığı

ABSTRACT

Objective: Resistant gram-negative bacterial infections that cause hospital-acquired infections are becoming increasingly problematic. Due to the carbapenem resistance that develops in these bacteria, treatment options are restricted, the duration of hospitalization is longer and the mortality increases. This requires the addition of options such as tigecycline and colistin to treatment. The aim of this study is to determine the susceptibility of gram-negative bacteria isolated from various clinical specimens in a private hospital and to determine the appropriate antibiotics in patients.

Methods: In our study, 1109 bacterial strains which were produced in various clinical samples were examined in Private Kadıköy Florence Nightingale Hospital between February 2018 and February 2019. Bacteria in the samples are defined in accordance with the recommendations of the manufacturer of the conventional methods, Vitec 2 (Biomeriux, France) automated system. Sensitivity tests were performed by Vitec 2 (Biomeriux, France) automated system and interpreted according to EUCAST criteria. The data were retrospectively evaluated.

Results: The most common samples of the study were blood and urine. The most effective antibiotics for *Escherichia coli* (50.9%), based on the type and sensibility of the identified bacterides, were meropenem (99.6%), imipenem (99.2%), fosfomycin (98.5%), amikacin (96.7%), colistin (98.3%), tigecycline (96.7%). *Klebsiella spp.* the most effective antibiotics were amikacin (95.2%) and meropenem (92.6%), imipenem (92%), colistin (95.8%) and tigecycline (96.7%). The most effective antibiotics for *Proteus spp.* were meropenem (95.7%), piperacilin/tazobactam (95.7%) and phosphomycin (91.2%). The sensitivity of tigecycline was found to be 15.4%. The most effective antibiotics for *Enterobacter spp.* were imipenem (100%), amikacin (100%) and ciprofloxacin (93.1%). The most effective antibiotics for *Pseudomonas aeruginosa* were amikacin (80.3%), ciprofloxacin (77.4%), colistin (94.7%) was determined.

Conclusion: Each center is supposed to know the distribution of gram-negative bacteria, resistance patterns and changes in years, isolated from their own clinical samples. In order to prevent hospital infections and antibiotics, there must be an antibiotic management plan under the responsibility of the infection control committee that is applied by the hospital.

Keywords: Clinical samples, gram-negative bacteria, antibiotic susceptibility

Geliş tarihi/Received: 18.04.2019 | Kabul tarihi/Accepted: 09.05.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Aslıhan Demirel, Özel Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 505 469 11 13 **E-posta/E-mail:** demirelaslihan@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-6309-1809

Atıf/Citation: Demirel A. Özel Bir Hastanede gram-negatif Bakteri İzolatlarında Antibiyotik Direncinin Değerlendirilmesi. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:292-8 <https://10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20190418092629>



GİRİŞ

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonlara sebep olan gram-negatif bakteri enfeksiyonları giderek daha büyük bir sorun haline gelmektedir. Sorun oluşturan mikroorganizmlardan en sık karşımıza çıkan çok ilaca dirençli gram-negatif basillerdir. Hastane kaynaklı enfeksiyonları önlemek için mikroorganizmayı saptamak, antibiyotik direncini bilmek bu etkenlerle mücadelede önemlidir. İzolasyon önlemleri, yeni antibiyotiklerin kullanıma girmesi, antibakteriyel profilaksi önlemleri hastane enfeksiyonlarının önlemede tam olarak başarılı olmamıştır. Aksine gram-negatif bakterilerde gelişen yeni direnç mekanizmaları ile gram-negatif bakteri enfeksiyonları giderek mücadelesi daha zorlu bir hal almıştır (1,2). Gram-negatif bakterilerde gelişen çoklu ilaç direnci sebebiyle son zamanlarda tedavisi imkansız enfeksiyonlar gelişebilmektedir (3). Beta laktam antibiyotiklerin çoğu, kinolonlar, aminoglikozidler, trimetoprim-sulfometaksozol gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında kullanılan başlıca antibiyotiklerdir. Üçüncü kuşak antibiyotiklerin profilaksi ve ampirik tedavide sık kullanımları, kısıtlı antibiyotik uygulamaları içine dahil edilmemesi nedeniyle bu gruptaki antibiyotiklere direnç oranı artmıştır (4-6). Karbapenemler gram negatif basillere en etkili geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Ancak gram-negatiflerde gelişen karbapenem direnci nedeniyle tedavi seçenekleri kısıtlanmakta, hastanede kalış süresinin uzamakta ve mortalite artmaktadır (7,8). Bu durum tigesiklin ve kolistin gibi seçeneklerin tedaviye eklenmesine gerektirmektedir (9).

Özellikle hastane kaynaklı enfeksiyon etkeni olan gram negatif bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç oranlarının düzenli takibi ampirik tedavide yol gösterici olacaktır. Artan antimikrobiyal direnç tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunudur. Buna bağlı olarak mortalite, morbidite ve tedavi maliyetindeki artış her geçen gün daha da artmaktadır (10). Antibiyotik duyarlılık sonuçları bölgesel olarak değiştiği gibi, hastaneden hastaneye, hatta aynı hastanenin değişik birimleri arasında da farklılıklar göstermektedir (11). Bu çalışmanın amacı, özel bir hastanede çeşitli klinik örneklerden izole edilen, gram negatif bakterilerin sıklığı ve duyarlılıklarının saptanması ile hastalarda uygun antibiyotik seçiminde yol gösterici verileri ortaya koymaktır.

YÖNTEM

Olguların Seçimi ve Tanımlanması

Bu çalışmada, Özel Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi'nde Şubat 2018 ile Şubat 2019 tarihleri arasında çeşitli kliniklere başvuran hastalardan enfeksiyon şüphesi ile alınan kültür örneklerden izole edilen bakterilerin dağılımı ve duyarlılıkları incelendi.

Bakterilerin İzolasyonu ve Tanımlanması

Çalışmamıza hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına çeşitli kliniklerden gelen örneklerde üreyen 1109 bakteri türü dahil edildi. Örnekler laboratuvara geldikten sonra %5 koyun kanlı jeloz ve eozin metilen mavisi agar (Salubris, Türkiye) besiyerlerine ekimleri yapıldı. Yirmi dört saat inkübasyondan sonra kültürler değerlendirildi. Üreme olan saf koloni tespit edilen plaklardaki bakteriler konvansiyonel yöntemler, Vitec 2 (Biomeriux, Fransa) otomatize sistem ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılarak tanımlanmıştır.

Duyarlılık Testleri

Besiyerinden izole edilen saf bakteri kültürleri Vitec 2 (Biomeriux, Fransa) otomatize sistem ile firmanın önerileri doğrultusunda çalışılarak tanımlanmıştır. Duyarlılık sonuçları

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi kriterlerine göre yorumlandı (12).

Verilerin Toplanması

Veriler retrospektif olarak alınarak değerlendirilmiştir. 16.01.2018 tarihinde Florance Nightenagale Hastanesi'nden alınmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmada, Şubat 2018 ile Şubat 2019 tarihleri arasında, Özel Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na, poliklinik ve yatan hastalardan gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen gram-negatif bakteriler ve bunların çeşitli antibiyotiklere olan duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen örneklerin en sık kan ve idrar örnekleri olmuştur. Diğer örneklerin dağılımı Tablo 1'de verildi.

Çalışmamıza dahil edilen 1109 bakterilerin dağılımı *Escherichia coli* (*E. coli*) (%50,9), *Klebsiella* spp. (%14,2) *Proteus* spp. *Enterobacter* spp. olmak üzere dört farklı

Enterobacteriaceae türü ve *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (%4,6) olarak tanımlanmıştır.

E. coli için en duyarlı antibiyotikler meropenem (%99,6), imipenem %99,2, fosfomisin (%98,5), amikasin (%96,7), kolistin (%98,3), tigesiklin (%96,7) dir. En dirençli antibiyotikler ise ampisilin (%42,4) ve sefuroksim (%66,2) olarak saptanmıştır. Etkenin diğer antibakteriyellere ait duyarlılık dağılımı Tablo 2'de verildi.

Klebsiella spp. için en duyarlı antibiyotikler amikasin (%95,2) ve meropenem (%92,6) , imipenem (%92), kolistin (%95,8), tigesiklin (%96,7) dir. En dirençli antibiyotikler ise sefuroksim aksetil (%60,1), seftazidim (%61,4) olarak saptanmıştır. Etkenin diğer antibakteriyellere ait duyarlılık dağılımı Tablo 2'de verildi.

Proteus spp. için en duyarlı antibiyotikler, meropenem (%95,7), piperasilin tazobaktam (%95,7) ve fosfomisin

(%91,2), en dirençli antibiyotikler ise ampisilin (%58,1), trimetoprim/sulfametoksazol (%55,3), imipenem (%50) ve tigesiklin (%15) olarak saptanmıştır. Etkenin diğer antibakteriyellere ait duyarlılık dağılımı Tablo 2'de verildi.

Enterobacter spp. için en duyarlı antibiyotikler imipenem (%100), amikasin (%100) ve siprofloksasin (%93,1) iken, en dirençli antibiyotikler trimetoprim/ sulfametoksazol (%55,3), imipenem (%50), tigesiklin (%57,1) olarak saptanmıştır. Etkenin diğer antibakteriyellere ait duyarlılık dağılımı Tablo 2'de verildi.

P. aeruginosa için en duyarlı antibiyotikler amikasin (%80,3), siprofloksasin (%77,4), kolistin (%94,7) olup, en dirençli antibiyotikler ise piperasilin/tazobaktam (%54,8) olarak saptanmıştır. Etkenin diğer antibakteriyellere ait duyarlılık dağılımı Tablo 2'de verildi.

TARTIŞMA

Antibiyotik direncinin gram-negatif bakteriler arasında yıllar içinde artması neden oldukları enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır. Bu sebeple her merkez kendi surveyansını yapmalı ve antibiyotik duyarlılıklarını tespit etmelidir. Bu durum ampirik tedavi seçimi için çok önemlidir (1-4). Toplum ve hastane kökenli enfeksiyonların en başında gelen gram negatif etkenlerden *E. coli*'nin neden olduğu enfeksiyonlarda sıklıkla kullanılan betalaktam antibiyotik duyarlılığı gittikçe azalmaktadır. Çalışmamızda izole edilen *E. coli* izolatlarının ampisilin duyarlılığı (%42,4) ve ikinci kuşak sefalosporin duyarlılığı (%66,2) oldukça azalmış olduğunu gördük. Meropenem (%99,6) ve amikasin (%96,7) duyarlılığının yüksek

Tablo 1: Gram-negatif bakterilerin izole edildiği klinik materyallerin dağılımı

Materyal cinsi	n	%
İdrar	1067	71,9
Kan	124	8,4
Endotrakeal aspirat	81	5,5
Yara akıntısı	47	3,2
Balgam	34	2,3
Dışkı	31	2,1
Vajinal akıntı	20	1,3
Nazal sürüntü	16	1,1
Rektal sürüntü	15	1,0
Total	1484	100,0

Tablo 2: Gram-negatif bakteriler ve duyarlılık oranlarının dağılımı

Mikroorganizmalar	n	Ampisilin	Piperasilin / Tazobaktam	Sefuroksim aksetil	Sefoksitin	Seftazidim	Seftriakson	Meropenem	imipenem	Gentamisin	Amikasin	Siprofloksasin	Trimetoprim / Sulfametoksazol	Nitrofurantoin	Fosfomisin	Kolistin	Tigesiklin
<i>Enterobacteriaceae</i>	1109																
<i>Escherichia coli</i>	755	42,4	83,8	66,2	90,5	72,1	70,3	99,6	99,2	87,2	96,7	74,7	65,4	97,9	98,5	98,3	96,7
<i>Klebsiella</i> spp.	210	-	65,7	60,1	81,3	61,4	62,1	92,6	92,0	83,2	95,2	72,0	69,1	81,8	79,2	95,8	66,7
<i>Proteus</i> spp.	47	58,1	95,7	79,1	88,4	76,6	74,4	95,7	50,0	74,5	87,2	68,1	55,3	-	91,2	-	15,4
<i>Enterobacter</i> spp.	29	56	72,4	62,4	78,4	72,4	69,0	96,6	100	96,6	100	93,1	86,2	100	68,2	85,7	57,1
Non-fermenterler																	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	68	-	54,8	-	-	75,8	-	76,7	73,1	79,0	80,3	77,4	-	-	-	94,7	-

olduğunu dolayısı ile bu seçenekleri hastanede yatan hastalar için halen önemli bir seçenek olduğunu düşündük. Siprofloksasin (%74,7) ve trimetoprim/ sulfametoksazolün (%65,4) duyarlılığının azalması da tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Buna karşılık fosfomisin (%98,5) ve nitrofurantoin duyarlılığının (%97) yüksek olması komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde iyi bir seçenek olarak bulunmaktadır. Şimdilik hastanemizde *E. coli* izolatları için alternatif bir tedavi seçeneği için tigesiklin ve kolistin duyarlılığının önemi gündem gelmese de ileride alternatif olması açısından baktığımızda çalışmamızda bu izolatlara karşı kolistin (%98,3) ve tigesiklin (%96,7) duyarlılığının da oldukça yüksek olduğu görüldü. Gönüllü ve ark.'nın (13) hem toplum hem de hastane kökenli *E. coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirildiği çalışmada amoksisilin-klavulanik aside %13, sefotaksime %16, siprofloksasine %37, oranında direnç saptanırken, imipenem direnç tespit edilmemiştir. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada amikasin ve imipenem %3, seftriaksona %10, siprofloksasine %17 oranında direnç saptanmıştır (14). Bizim çalışmamız da hastane ve toplum kökenli örneklerin alındığı bir çalışma olduğundan *E. coli*'nin antimikrobiyal duyarlılık paterni ülkemiz verileriyle uyumludur. Ülkemizde farklı zaman dilimlerinde *E. coli*'nin tigesiklin ve kolistin duyarlılığıyla ilgili yapılan çalışmalarda direnç saptanmayan veya %3-16 oranında saptanan duyarlılık bildiren çalışmalar olmuştur (15-17). Buna göre laboratuvarımızda saptadığımız *E. coli* suşlarının, tigesiklin ve kolistin duyarlılığı literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda *Klebsiella* spp. izolatları için sefuroksim aksetil (%60,1) ve seftazidim (%74,4), kinolonlar (%61,4) ve trimetoprim/sulfametoksazol (%69,1) duyarlılıklarında azalma olduğu saptandı. Ancak amikasin (%95,2) ve meropenem (%92,6) duyarlılığında önemli bir azalma olmadığı görüldü. Özellikle komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında iyi bir tedavi seçeneği olan nitrofurantoin (%81,8) ve fosfamisin (%79,2) duyarlılığı iyi idi. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalara bakıldığında toplum kökeni ve hastane kökenli *Klebsiella* izolatlarında duyarlılık, siprofloksasine %65-76, amikasine %66-94, üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlılık %56-75 saptanırken, karbapenemlere direnç saptanmamıştır (18-21). Hastanemiz verileri *Klebsiella* spp. izolatları için Türkiye verileri ile uyumlu bulunmuştur. Ancak ülkemiz dışından yapılan diğer çalışmalarda bizim çalışmamızın aksine giderek artan karbapenem direnci nedeniyle tedavi

seçeneklerinin kısıtlandığı belirtilmektedir. Bu durumda tigesiklin ve kolistin tedavide önemli hale gelmektedir (22). Çalışmamızda *Klebsiella* spp. izolatlarında kolistin (%95,8) ve tigesiklin (%96,7) duyarlılığını yüksek saptadık. Bazı çalışmalarda zamana ve merkezlere bağlı olmakla birlikte *Klebsiella* spp.'nin kolistin duyarlılıkları giderek azaldığı, %97'den %74,4'e düştüğü vurgulanmaktadır (23,24). Bizim izolatlarımızda karbapenem direncinin neredeyse hiç olmamasını, hastane enfeksiyon önlemlerine dikkat edilmesi, hastanemizin antibiyotik politikasının başarıyla uygulanması, onkoloji gibi özel bir hasta grubunun olmayışına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Özellikle idrar yolu enfeksiyonları ve yara kültürlerinden izole edilen *Proteus* spp. izolatları için çalışmamızda ampisilin (%58,1) ve trimetoprim/ sulfametoksazol (%55,3) için duyarlı izolatların yarı yarıya azaldığını bulduk. Sefalosporinlerin duyarlılığını %70'in üzerinde olduğunu gördük. İlginç olarak imipenem (%50) duyarlılığını meropenem (%95,7) duyarlılığında göre yarı yarıya daha az olduğunu saptadık. Ancak, komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonunda kullanılabilir fosfomisinin (%91,2) duyarlılığının yüksek olması iyi bir alternatif olabileceğini düşündürmüştür. Piperasilin/tazobaktam (%95,7) duyarlılığı yüksek saptandı. *Proteus* spp. için kinolonların duyarlılığı (%68,1) düşüktü ancak, komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonunda kullanılabilir fosfomisinin (%91,2) duyarlılığının yüksek olması iyi bir alternatif olabileceğini düşündürmüştür. Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda *Proteus* kökenlerinde kinolon duyarlılığının %90'nın üzerinde olması bakterinin kinolonlara karşı direncinin yıllar içinde belirgin arttığının göstergesidir. (25) Tigesiklin *Proteus mirabilis* dahil çoğu *Proteus* suşlarına etki etmez (22,26). Kolistin ise *P. mirabilis* için doğal dirençlidir (27). Çalışmamıza göre *Proteus* suşlarının tedavisinde kullanılan seçeneklerin oldukça azaldığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda *Enterobacter* spp. izolatlarında imipenem (%100), amikasin (%100), ciprofloksasin duyarlılığı (%93,1) olarak yüksek saptanmıştır. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada *Enterobacter* spp. suşlarının amikasin ve siprofloksasin duyarlılığı %97, imipenem duyarlılığı ise %90 olarak çalışmamızla uyumlu bulunmuştur (19). Söz konusu çalışmanın yılı oldukça eski olmasına rağmen bakterinin bu antibiyotiklere direnç geliştirmediği görülmektedir. 2018 yılında Avustralya'da yapılan sepsis programında siprofloksasin ve gentamisin direnci <%10

direnci, meropenem direnci ise %3,1 olarak bildirilmiştir (28). Bu sonuç çalışmamızla uyumludur. Bizim çalışmamızda kolistin duyarlılığı (%85,7) yüksek iken, tigesiklin duyarlılığı (%57,1) düşük olarak saptandı. Dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarında tercih edilen kolistin veya tigesikline *Enterobacter* spp. enfeksiyonlarında çok ihtiyaç olmayacağı görülmektedir.

Özellikle nozokomiyal enfeksiyon etkeni olan *P. aeruginosa* için piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %54,8, siprofloksasin %77,4, imipenem %73,1, meropenem %76,7, amikasin %80,3 olarak saptadık. Ülkemizde yapılmış 10 yıllık verinin toplandığı bir metaanalizde *P. aeruginosa* duyarlılığı piperasilin-tazobaktam %66,1, siprofloksasin %69,3, imipenem %72, meropenem %69,9, amikasin %82,2 olarak bildirilmiş olup bizim verilerimizle belirgin olarak uyumludur (29). Çokilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve karbapenemaz üreten gram negatif bakterilerin artışı eski bir antibiyotik olan kolistin kullanımını yeniden gündeme getirmiştir (30,31). Kolistin bakterisidal etkilidir (32). En önemli yan etkisi nörotoksisite ve nefrotoksisitedir (31,32). Çalışmamızda *P. aeruginosa* için kolistin (%94,1) en duyarlı antibakteriyel olarak saptadık. Acar ve ark.'nın (29) yaptığı metaanalizde kolistin duyarlılığı %97,8 olarak verilmiştir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda kolistin duyarlılığında azalma saptansa da kolistin pseudomonaslara etkili antibakteriyel olarak belirtilmektedir (15,33). Kolistin dışında tüm antibiyotiklere dirençli olan *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde monoterapi yerine kombine tedavi tercih edilmelidir. Yapılan çalışmalarda kolistin gram-negatif bakterilere karşı karbapenemler, seftazidim ve rifampisinle sinerji oluşturduğu gösterilmiştir (33-36). Kolistin monoterapi sonucunda kolistine dirençli bakterilerin çoğalabildiğini ve direnç gelişiminin olabildiği gösterilmiştir (37). Bu nedenle kolistin tedavisi kolistine duyarlı olan panresistan suşların etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde tercih edilmeli, bunun dışında daha etkili olduğu saptanan karbapenem ya da beta-laktam grubu antibiyotikler tedavi seçeneği olarak kullanılmalıdır. Tedavi seçeneği olarak kullanılacak tek antibiyotiğin kolistin olması durumunda da monoterapiden kaçınılmalıdır (38).

Yukardaki veriler ışığında çoklu direnç mekanizmasına sahip *P. aeruginosa* izolatlarının neden olduğu enfeksiyonların ampirik tedavisinde karbapenem ve aminoglikozitlerin yanında intravenöz ve inhaler olarak kullanılan kolistin

tedavide kombine kullanılmaktadır. *Enterobacter* türlerinde karbapenemler ve aminoglikozitler halen iyi bir alternatif olduğunu düşündürmüştür. Kolitin ve tigesiklin kullanımı diğer antibakteriyellere dirençli *Klebsiella* spp. türlerinde alternatif olabilir. Tigesiklin ise *Proteus* spp. haric ilgili klinik kullanımda diğer duyarlı *Enterobacter* spp. suşlarında alternatif olabilir. Direnç gelişiminin yakından izlenmesi için kültür ve antibiyotik duyarlılık deneylerinin sık aralarla tekrarlanması gerekir. Bu hem daha iyi bir tedavinin uygulanmasını sağlayacak hem de bakteri direncinin seleksiyonunu azaltacak, böylece antimikrobik ilaçların uzun süre kullanılabilmesine imkan verecek bir uygulamadır (22). Uygunsuz kolistin kullanımı, heterorezistans gelişimine ve klinik başarısızlığa neden olabileceği unutulmamalıdır (39,40).

gram-negatif bakterilerin etken olduğu enfeksiyon düşünüldüğünde uygun ampirik antibiyotik seçimi, o merkezde sık görülen etkenleri kapsayacak şekilde ve direnç oranları göz önüne alınarak yapılmalıdır. Bu çalışmada, bölgesel olarak bazı farklılıklar olmakla birlikte ülkemizdeki diğer hastanelerde olduğu gibi hastanemizde gram negatif bakterilere direncin giderek artmakta olduğu görülmüştür. Bu sebeple hastanemizde ve ülkemizde antibiyotik kullanma alışkanlıklarının yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Özellikle ampirik antibiyotik kullanımında çok dikkatli olunmalı ve belirlenen antibiyotik direnç oranları göz önünde bulundurularak tedaviye başlanmalıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak, her merkez kendi klinik örneklerinden izole edilen gram-negatif bakteri dağılımını, direnç paternini ve yıllara göre değişimini bilmelidir. Hastane enfeksiyonları ve antibiyotik direncini önlemek için her hastanenin uyguladığı, enfeksiyon kontrol komitesinin sorumluluğunda bir antibiyotik yönetim planı olmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: 16.01.2018 tarihinde Florence Nightenagale Hastanesi'nden alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Clark NM, Patterson J, Lynch P. Antimicrobial resistance among Gram-negative organisms in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:413-23.
- Gür D. Hastane infeksiyonları ve antimikrobiyal ilaçlara çoğul dirençli Gram-negatif bakteriler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2000;4:218-21.
- Özmen E, Geyik MF, Uluğ M, Çelen MK, Hoşoğlu S, Ayaz C. Yatan Hastalardan İzole Edilen Gram Negatif Bakteriler ve Antibiyotik Dirençlerinin Değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Dergisi* 2010;12:32-9.
- Çakır N. Gram-negatif etkili antibakteriyel ajanlar ve klinik kullanımları. In Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (editörler). *Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2004;387-461.
- Özkurt Z, Erol S, Kadanali A, Ertek M, Ozden K, Tasyaran MA. Changes in antibiotic use, cost and consumption after and antibiotic restriction policy applied by infectious disease specialists. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:338-43.
- Erbay A, Colpan A, Bodur H, Cevik MA, Samore MH, Ergönül O. Evaluation of antibiotic use in a hospital with an antibiotic restriction policy. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:308-12.
- Walker B, Barrett S, Polasky S, Galaz V, Folke C, Engström G, et al. Environment. Looming global-scale failures and missing institutions. *Science* 2009;325:1345-6.
- Ni W, Li Y, Guan J, Zhao J, Cui J, Wang R, Liu Y. Inhibitors on Colistin Resistance in Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:3215-8.
- Petrosillo N, Giannella M, Antonelli M, Antonini M, Barsic B, Belancic L, et al. Clinical experience of colistin-glycopeptide combination in critically ill patients infected with Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:851-8.
- Sümerkan B. Gram negatif bakterilerde antibiyotik duyarlılık testleri ve sonuçların yorumu. In Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (editörler). *Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2004;387-461.
- Arman D. Türkiye'de hastane infeksiyonu kontrolüne yönelik çalışmalar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1997;1:44-52.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Versions 1.3 and 2.0.
- Gönüllü N, Canberk MB, Filiz Ö, Altinkum S, Küçükbasmacı Ö, Aygün G, et al. Çeşitli klinik örneklerden üretilen *Escherichia coli* kökenlerinde antibiyotik duyarlılıkları ve beta-laktam direnç fenotipleri. *Ankem Derg* 2008;22:64-8.
- Şahin İ, Şencan İ, Kaya D, Gülcan A, Öksüz Ş. Hastane infeksiyonu etkeni üropatojen *Escherichia coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. *Ankem Derg* 2004;18:193-5.
- Yılmaz G, Taşdan İ, Kaymakçı S. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde 2013 yılında saptanan hastane infeksiyonu etkeni mikroorganizmaların direnç oranları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2014;18:175-82.
- Haciseyitoğlu D, Çağ Y, Başgönül, Özer S. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarının Antibiyotiklere Direnç Durumu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2014;44:101-6.
- Mengeloğlu FZ, Taş T, Koçoğlu E, Bucak Ö. Determination of Susceptibility to Tigecycline in Extended Spectrum Beta-laktamase Producing *Escherichia coli* Isolates. *Abant Medical Journal* 2013;2:87-90.
- Korten V. Gram negatif etkenler ve sürveyans: MYSTIC Türkiye 2000-2003 sonuçları. 6. Febril Nötropeni Sempozyumu. Ankara: Kongre Kitabı 2005:67-70.
- Kaygusuz S, Apan TZ, Kılıç D. Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonu etkeni GNB'lerde çeşitli antibiyotiklere direnç. *Ankem Derg* 2001;15:753-9.
- Işık F, Arslan U, Tuncer İ. Klinik örneklerden soyutlanan *Klebsiella türleri*nde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve antibiyotik duyarlılığı. *İnfeksiyon Derg* 2007;21:33-8.
- Demirci M, Cicioğlu Arıdoğan B, Arda M. Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılığı. *Ankem Derg* 2000;14:576-9.
- Zhang Z, Chen M, Yu Y, Pan S, Liu Y. Antimicrobial susceptibility among grampositive and gram-negative blood-borne pathogens collected between 2012-2016 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2018;7:152.
- Özger HS, Karaşahin Ö, Telli G, Dizbay M. Nozokomiyal *Klebsiella türleri* arasında karbapenem direnç sıklığı ve fenotipik yöntemlerle direncin değerlendirilmesi. *Flora Dergisi* 2012;17:103-10.
- Parisi SG, Bartolini A, Santacatterina E, Castellani E, Ghirardo R, Berto A, et al. Prevalence of *Klebsiella pneumoniae* strains producing carbapenemases and increase of resistance to colistin in an Italian teaching hospital from January 2012 to December 2014. *BMC Infect Dis* 2015;15:244.
- Kurtoğlu MG, Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Bayram Y, Berkaş M. Klinik örneklerden izole edilen *Proteus mirabilis* suşlarının antimikrobiyal ajanlara duyarlılıkları. *Genel Tıp Dergisi* 2008;18:23-6.
- Greer ND. Tigecycline (Tygacil): the first in the glycylcycline class of antibiotics. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2006;19:155-61.
- Olaitan AO, Morand S, Rolain JM. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol* 2014;5:643.
- Bell JM, Gottlieb T, Daley DA, Coombs GW, Australian Group on Antimicrobial Resistance. Australian Group on Antimicrobial Resistance (AGAR) Australian Gram-negative Sepsis Outcome Programme (GNSOP) Annual Report 2015. *Commun Dis Intell* 2018;42:2209-6051.
- Acar A, Karaahmetoğlu G, Akalın H, Altay FA. Pooled prevalence and trends of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates over the past 10-years in Turkey: A meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist* 2019;10:64-70.
- Akalın H. Kolistin. *Aankem Derg* 2007;21:26-8.
- Kwa A, Kasiakou SK, Tam VH, Falagas ME. Polymyxin B similarities to and differences from colistin (polymyxin E). *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:811-21.
- Li J, Turnidge J, Milne R, Nation RL, Coulthard K. In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:781-5.
- Çelik N, Savaş G, Soylu A. Hastanemizde 2011-2013 yılları arasında infeksiyon etkeni olarak kabul edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç oranları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2014;18:175-82.
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Xirouchaki E, Giamarellou H. Interactions of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40:117-20.

35. Gordon NC, Png K, Wareham DW. Potent synergy and sustained bactericidal activity of a vancomycin colistin combination versus multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:5316-22.
36. Urban C, Mariano N, Rahal JJ. In vitro double and triple bactericidal activities of doripenem, polymyxin B and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2732-4.
37. Poudyal A, Howden BP, Bell JM, Gao W, Owen RJ, Turnidge JD, et al. In vitro pharmacodynamics of colistin against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1311-8.
38. Öncül O. Kolistin: Endikasyon ve Klinik Kullanım. *Ankem Derg* 2012;26:12-8.
39. Hawley JS, Murray CK, Jorgensen JH. Colistin heteroresistance in *Acinetobacter* and its association with previous colistin therapy. *Antimicrobial Agents of Chemother* 2008;52:351-2.
40. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1607-15.