



Orijinal Araştırma

Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarında Antibiyotik Direnç Oranlarının Yıllar İçindeki Değişimi

Banu Bayraktar, Süleyman Pelit, Mehmet Emin Bulut, Elif Aktaş

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL) *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* başta olmak üzere Enterobacteriaceae üyesi bakterilerde giderek artan sıklıkta görülmektedir. GSBL üreten suşlarla gelişen enfeksiyonlarda birçok antibiyotiğin etkisiz kalabilmesi, komplikasyon riski ve mortalite oranının artmasına neden olmakta ve ciddi ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu çalışmada, kan kültürü sonuçlarının incelenerek *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL pozitiflik oranlarının saptanması; GSBL üreten suşlarda antibiyotik duyarlılıklarının yıllar içinde gösterdiği değişimin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmamızda laboratuvarımıza Şubat 2014- Ağustos 2016 tarihleri arasında gönderilen kan kültürü sonuçları geriye dönük olarak incelendi. Aynı hastanın tekralayan izolatları antibiyotik duyarlılık yüzdeleri ve kliniklere göre dağılım hesaplanırken dahil edilmedi. Kan kültürleri için BD Bactec FX (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, USA) otomatize kan kültür sistemi kullanıldı. Mikroorganizmaların tanımlanmasında matris aracı lazer dezorbsiyon iyonizasyon- uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF) (Bruker Daltonics, Germany) ve antibiyotik duyarlılık testleri (ADT) ve GSBL tespiti için Kirby Bauer disk diffüzyon yöntemi veya Phoenix otomatize sistemi (BD Diagnostics, USA) kullanıldı. ADT sonuçları değerlendirilirken 2014 ve 2015 seneleri için CLSI, 2016 için EUCAST sınır değerleri kullanıldı.

Bulgular: Üç yıllık süre içinde 632 adet *E. coli* izolatından 224(%35)'ünün ve 439 adet *K. pneumoniae* izolatından 137 (%31)'sinin GSBL ürettiği saptandı. GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının oranı 2014, 2015 ve 2016 yılları için sırasıyla %23, %36, %48 ve %23, %32, %37 olarak tespit edildi. Yıllar içindeki GSBL artışı hem *E. coli* ($p<0.001$) hem de *K. pneumoniae* ($p=0.011$) için istatistiksel olarak anlamlı bulundu. GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotikler karbapenem sınıfı antibiyotikler, amikasin ve kolistindi. GSBL pozitif *E. coli* suşlarının beşinde (%3.3) ertapenem, birinde (%0.7) imipenem, dirençli saptanırken meropenem direnç tespit edilmedi; GSBL pozitif *K. pneumoniae* suşlarında ise, ertapenem, imipenem ve meropenem direnç oranlarının sırasıyla %12, %11.2, %11.1 olduğu görüldü. *K. pneumoniae* suşlarında ertapenem, imipenem, meropenem, ve piperasilin-tazobaktam direnç oranlarının yıllara göre anlamlı olarak yükseldiği tespit edildi ($p<0.001$).

Sonuç: Kan dolaşımı enfeksiyonları etkeni *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında GSBL oranlarının ve antibiyotik duyarlılıklarının takibinin ampirik antibiyotik tedavilerinin oluşturulması ve hasta yönetimi açısından son derece önemli olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar sözcükler: Direnç; genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar; kan kültürü.

Atf için yazım şekli: "Bayraktar B, Pelit S, Bulut ME, Aktaş E. Trend in Antibiotic Resistance of Extended-Spectrum Beta-Lactamase- Producing *Escherichia Coli* and *Klebsiella Pneumoniae* Bloodstream Infections. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2019;53(1):70-75".

Tedavi ve destekleyici bakımdaki ilerlemelere rağmen hastanede yatan hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE) morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden

biri olmaya devam etmektedir. Çoğul ilaç dirençli mikroorganizmaların etken olduğu KDE giderek daha yaygın hale gelmekte ve halk sağlığı açısından ciddi bir tehdit oluştur-

Yazışma Adresi: Banu Bayraktar, MD. Sisli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Turkey

Telefon: +90 212 373 50 00 **E-posta:** banu_bayraktar@yahoo.com

Başvuru Tarihi: 27.12.2017 **Kabul Tarihi:** 11.01.2018 **Online Yayınlanma Tarihi:** 25.03.2019

©Telif hakkı 2019 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim www.sislietfaltip.org

OPEN ACCESS This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



maktadır ve bu mikroorganizmaların direnç profilleri ile ilgili verilerin izlenmesi, antimikrobiyal direnç ile mücadele açısından oldukça önemlidir.^[1]

Son yıllarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten Enterobacteriaceae izolatları ile meydana gelen KDE sıklığında artış görülmektedir ve GSBL negatif izolatlarla kıyaslandığında, GSBL pozitif izolatların etken olduğu KDE, tedavi başarısızlığında artış ve daha yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir.^[2-4] GSBL'ler sefamisinler dışındaki tüm sefalosporinleri, aztreonamı ve penisilinleri hidrolize ederek bu grup antibiyotiklerde dirence neden olurlar. GSBL üreten suşlar, sıklıkla beta-laktam içermeyen antibiyotiklere de dirençli olmakla birlikte karbapenemlere direnç daha nadir olarak görülmektedir.^[5] Öte yandan klinik uygulamada aşırı ve uygunsuz karbapenem kullanımı karbapenem dirençli bakterilerin ortaya çıkışını hızlandırabilmektedir. Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izolatları aynı zamanda diğer birçok antibiyotiğe de dirençli oldukları ve virülen patojenler olarak değerlendirildiklerinden bu mikroorganizmaların yayılmasını önlemek için ciddi tedbirlerin alınması gerekmektedir.^[6]

Bu çalışmada üç yıllık süreçte kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL oranlarının, GSBL üreten suşların çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının ve kliniklere göre dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmamızda laboratuvarımıza Şubat 2014- Ağustos 2016 tarihleri arasında gönderilen kan kültürü sonuçları geriye dönük olarak incelenmiştir. Aynı hastanın tekrarlayan izolatları antibiyotik duyarlılık yüzdeleri ve kliniklere göre dağılım oranlarına dahil edilmemiştir. Kan kültürleri BD Bactec FX (Becton Dickinson, ABD) otomatize kan kültürü sisteminde beş gün inkübe edilmiştir. Bu süre içinde üreme sinyali veren şişelerden %5 koyun kanlı agar ve çikolatamsı agar besiyerlerine ekilmiş ve preparat hazırlanarak Gram boyama yapılmıştır. Üreyen bakterilerin tanımlanmasında matriks aracılı lazer desorbsiyon iyonizasyon- uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) (Bruker Daltonics, Almanya) ve antibiyotik duyarlılık testleri (ADT) için Phoenix otomatize sistemi (Becton Dickinson, ABD) veya Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Çalışmada izolatların amikasin, gentamisin, sefoksitin, seftazidim, sefepim, seftriakson, piperasilin-tazobaktam, ampisilin-sulbaktam, trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin, imipenem, meropenem ve ertapenem duyarlılıkları üç yıl için, amoksisilin-klavulanik asit ve kolistin duyarlılıkları 2016 yılı için değerlendirilmiştir. GSBL varlığı Phoenix cihazı veya çift disk sinerji testi ile

saptanmıştır. Karbapenemlere orta duyarlı/dirençli izolatlarda direnç E-test (BioMerieux, Fransa) yöntemi ile doğrulanmıştır. ADT sonuçları 2014 ve 2015 yılları için CLSI, 2016 yılı için EUCAST önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir.^[7, 8] İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Kategorik değişkenin yıllardaki oranlarının trendleri Mantel-Haenszel linear-by-linear association ile test edilmiştir. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamızda 632 adet *E. coli* ve 439 adet *K. pneumoniae* izole edildi. Bu izolatların %34'ü GSBL pozitif olarak tespit edildi. *E. coli* izolatlarının 224 (%35)'ünün, *K. pneumoniae* izolatlarının 137 (%31)'inin GSBL ürettiği saptandı. Yıllara göre dağılıma bakıldığında, *E. coli* ve *K. pneumoniae* GSBL pozitif suşların oranı 2014, 2015 ve 2016 yılları için sırasıyla %23, %36, %48 ve %23, %32, %37 olarak tespit edildi. Yıllar içindeki artış hem *E. coli* ($p < 0.001$) hem de *K. pneumoniae* ($p = 0.011$) için istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

GSBL üreten suşlarda ADT sonuçları tekrarlayan suşlar çıkarıldıktan sonra hesaplandı. Üç yıllık süreç boyunca test edilen antibiyotikler içerisinde, GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının en duyarlı olduğu antibiyotikler sırasıyla amikasin, meropenem, imipenem ve ertapenem iken en yüksek direnç oranları seftriakson, sefepim, trimetoprim-sulfametoksazol ve siprofloksasinde tespit edildi (Tablo 1).

İzolatların karbapenem direnç durumları değerlendirildiğinde GSBL pozitif *E. coli* suşlarının birinde (%0.7) imipenem, beşinde (%3.3) ertapenem direnci saptanırken meropeneme direnç tespit edilmediği, GSBL pozitif *K. pneumoniae* suşlarında ise imipenem, ertapenem ve meropenem direnç oranlarının sırasıyla %11.2, %12, %11.1 olduğu görüldü. Antibiyotik duyarlılıklarının yıllar içindeki değişimine bakıldığında GSBL pozitif *E. coli* suşlarında çalışmada değerlendirilen hiçbir antibiyotik için anlamlı olmadığı, *K. pneumoniae* suşlarında ise imipenem, meropenem, ertapenem ve piperasilin tazobaktam direnç oranlarının anlamlı olarak yükseldiği tespit edildi ($p < 0.001$).

GSBL üreten suşların kliniklere göre dağılım oranları incelendiğinde, ilk sırada acil servislerin (%28.1) olduğu görüldü. Bunu sırasıyla yoğun bakım üniteleri (YBÜ) (%26.5), çocuk klinikleri (%19.4) ve erişkin dahili klinikler (%16.2) izledi (Tablo 2).

Tartışma

Çoğul ilaç dirençli bakteriler kan dolaşımı enfeksiyonlarından giderek artan oranlarda izole edilmektedir. Dirençli

Tablo 1. GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında yıllara göre antibiyotik duyarlılık oranları (%)

	GSBL (+) <i>E. coli</i>									GSBL (+) <i>K. pneumoniae</i>										
	2014			2015			2016			p	2014			2015			2016			p
	S	I	R	S	I	R	S	I	R		S	I	R	S	I	R	S	I	R	
AMC	-	-	-	-	-	-	15	0	85	*	-	-	-	-	-	-	5	0	95	*
TZP	62	25	13	64	14	22	64	7	29	0.084	35	52	13	45	19	36	25	2	73	<0.001
SAM	10	35	55	13	18	69	33	0	67	0.479	8	13	79	0	21	79	0	0	100	0.066
Sefoksitin	84	3	3	84	9	7	82	0	18	0.161	92	4	4	92	0	8	62	0	38	0.003
Seftazidim	33	13	54	26	13	61	6	19	75	0.030	12	21	67	6	6	88	0	2	98	0.001
Seftriakson	0	0	100	0	0	100	4	0	96	0.138	4	0	96	6	0	94	0	0	100	0.476
Sefepim	21	4	75	8	4	88	10	1	89	0.137	4	0	96	8	0	92	7	10	83	0.101
Amikasin	100	0	0	98	2	0	100	0	0	*	100	0	0	89	11	0	85	10	5	0.216
Gentamisin	62	0	38	53	0	47	59	0	41	0.992	54	0	46	46	0	54	37	0	63	0.192
Siprofloksasin	25	8	67	30	4	66	34	1	65	0.892	42	0	58	43	9	48	30	10	60	0.572
SXT	39	0	61	39	0	61	37	0	63	0.804	21	0	79	22	3	75	13	2	85	0.524
İmipenem	96	0	4	100	0	0	100	0	0	0.152	100	0	0	97	0	3	75	0	25	<0.001
Meropenem	100	0	0	100	0	0	100	0	0	*	100	0	0	97	0	3	75	0	25	0.001
Ertapenem	92	9	8	96	0	4	96	1	3	0.448	96	4	0	97	0	3	73	0	27	<0.001
Kolistin	-	-	-	-	-	-	99	0	1	*	-	-	-	-	-	-	80	0	20	*

S: Duyarlı; I: Orta duyarlı; R: Dirençli; AMC: Amoksisilin/klavulanik asit; TZP: Piperasilin/tazobaktam; SAM: Ampisilin/sulbaktam; SXT: Trimetoprim-sulfametaksazol; *: İstatistik uygulanabilir değil.

Tablo 2. Kan kültürü GSBL pozitif izolatlarının kliniklere göre dağılımı

	2014 (n=48)	2015 (n=92)	2016 (n=113)
Acil	14	19	38
Çocuk yoğun bakım	4	17	17
Erişkin yoğun bakım	8	12	19
Erişkin dahili klinikler	4	20	17
Çocuk klinikleri	17	15	17
Genel Cerrahi	1	3	1
Üroloji	0	5	7
Diğer cerrahi klinikler	0	1	7

mikroorganizmaların direnç profilleri ile ilgili veriler, klinisyenleri uygun tedavi seçimine yönlendirmek ve önemli bir halk sağlığı problemi olan antimikrobiyal direnç ile mücadele açısından oldukça önemlidir.^[9] GSBL üreten suşların yol açtığı enfeksiyonlar mortalite, hastanede kalış süresi ve maliyeti arttırmaktadır.^[10]

Çalışmamızda üç yıllık süreçte hastanemizin çeşitli kliniklerinden laboratuvarımıza gönderilen kan kültürlerinden izole edilen *E. coli* izolatlarının %35'i, *K. pneumoniae* izolatlarının %31'i GSBL pozitif olarak tespit edilmiştir. Yapılan

çalışmalarda bu oranların ülke ve bölgelere göre değişiklik gösterdiği bildirilmektedir. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada hastane kaynaklı *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarına GSBL oranı sırasıyla %42 ve %41.4 olarak tespit edilmiştir.^[11] Ülkemizde kan kültürü izolatları ile yapılan çeşitli çalışmalarda ise bu oran *E. coli* için %26.2-%44,^[12-16] *K. pneumoniae* için %24-%61.4^[12, 13, 15] olarak bulunmuştur. Afrika'da yapılan bazı çalışmalarda KDE etkeni *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarına GSBL oranları sırasıyla %54.5-%72.7 ve %66.7-%82.5 aralığında tespit edilirken^[17-19] bu oranlar bazı Uzak Doğu ülkelerinde %18.5-%55.5 ve %16.5-%55.7 olarak bulunmuştur.^[20, 21]

Almanya'da 2007-2011 yılları arasında yapılan ESBL pozitif Enterobacteriaceae nozokomiyal enfeksiyonlarının bölgesel dağılımlarının araştırıldığı ve 2017 hastanenin dahil olduğu ulusal sürveys çalışmasında izole edilen *E. coli* suşlarında ESBL pozitiflik oranı iki yıllık periyotlarda (2007-2008, 2009-2010 ve 2011-2012) sırasıyla %10.8, %15 ve %17.5; *K. pneumoniae* suşlarında sırasıyla %13.8, %15 ve %11.7 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 2007'den 2012'ye uzanan süreçteki veriler incelendiğinde Enterobacteriaceae üyesi bakterilerde ESBL pozitiflik oranlarındaki artışın, cerrahi alan enfeksiyonlarında (%11.46'dan %15.38'e), üriner sistem enfeksiyonlarında (%9.36'dan %16.56'ya) ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında (%11.91'den %14.70'e)

istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. KDE'de ise *E. coli*'de 2007-2008 yıllarında %12.9 olan ESBL pozitiflik oranı 2011-2012 periyodunda %21.3'e ulaşmış fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. *K. pneumoniae* KDE suşlarında ilk iki yıllık periyotta %17 olarak tespit edilen oran son iki yıllık periyotta %15.7'ye gerilemiştir.^[22] Bizim çalışmamızda KDE'den izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında GSBL pozitiflik oranlarındaki yıllara göre artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

GSBL üreten bakterilerin daha çok hastane kaynaklı bakteriyemilerden izole edildiği bilinmektedir. Ndir ve ark.^[19] yaptıkları çalışmada kan kültüründe üreyen GSBL pozitif Enterobacteriaceae izolatlarının %11.6'sının toplum kaynaklı, %88.4'ünün ise hastane kaynaklı olduğunu bildirmişlerdir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada da bakteriyemi etkeni ESBL üreten *E. coli* suşlarının %61.4'ünün hastane kaynaklı olduğu tespit edilmiştir.^[16] Özellikle YBÜ antibiyotik direnç oranlarının yüksek olduğu birimlerdir. Yılmaz ve ark.^[23] çalışmalarında YBÜ'de yatan hastane enfeksiyonu tanısı alan hastaların kan kültürlerinden izole ettikleri *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında GSBL oranlarını sırasıyla %56 ve %63 olarak bulmuşlardır. Sağlam ve ark.^[14] kan kültürlerinde üreyen GSBL pozitif *E. coli* suşlarının %37.8'inin YBÜ'de yatan hastalardan izole edildiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda GSBL pozitif izolatlar için hastane-toplum kaynaklı tanımlaması yapılmamış olmasına karşın bu suşların %28.1'inin acil servislerden %26.1'inin yoğun bakım ünitelerinden ve %45.8'inin diğer kliniklerde yatan hastalardan izole edildiği tespit edilmiştir. Acil servise başvurularda GSBL pozitiflik oranlarının yüksek olması toplum kökenli enfeksiyonların ampirik tedavisi için seçilecek antibiyotik konusunda dikkatli davranılması gerektiğini düşündürmektedir. Önceden üçüncü kuşak sefalosporin ve florokinolon kullanım öyküsü toplum kökenli GSBL üreten suşlarla enfeksiyon riskini arttırdığı bildirilmiştir.^[10]

GSBL pozitif suşlar negatif olanlarla kıyaslandığında beta-laktam antibiyotiklerin yanısıra diğer antibiyotik gruplarına da daha yüksek oranda dirençlidir ve bu suşların etken olduğu enfeksiyonların tedavisi sorun oluşturmaya devam etmektedir.^[24, 25] Karbapenemler GSBL üreten bakterilerin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde en etkili ajanlar olmasına rağmen tedavide sık ve uygunsuz kullanımları bu antibiyotiklere karşı direnç gelişimine neden olabilmektedir.^[6] Ülkemizde yapılan ve 2005-2009 yıllarını kapsayan bir çalışmada kan dolaşımı enfeksiyonlarından elde edilen 210 GSBL pozitif *E. coli* ve *Klebsiella* izolatlarında imipenem, meropenem ve ertapenem direnç oranları sırasıyla %5.7, %1.9 ve %2.4 olarak tespit edilmiştir.^[26] Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen ESBL pozitif *E. coli* suşlarında imipenem ve meropenem direnci görülmezken, suşların %0.8'inde ertapeneme dirençli olarak tespit edilmiş, *K. pneumoniae* izolatlarında ise direnç

oranı her üç antibiyotik için de %3.6 olarak bulunmuştur.^[27] Avrupa'da yapılan çeşitli çalışmalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* suşlarında direnç oranları meropenem için %3.2-6.7, imipenem için %1.6-6.5 aralığında tespit edilmiş, bu çalışmalardan birinde *K. pneumoniae* izolatlarında meropenem ve imipenem direncine rastlanmazken diğerinde direnç oranları meropenem için %65.1, imipenem için %67.5 olarak bulunmuştur.^[3, 9]

Hindistan'da yapılan ve 77.618 kan kültürünün dahil edildiği, on yılı kapsayan çalışmada *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında karbapenem ve piperasilin tazobaktam direnci takip edildiğinde bu antibiyotiklerde yıllara göre direnç oranındaki artış *E. coli* için istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken *K. pneumoniae* için anlamlı olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada direnç oranlarındaki artış GSBL yaygınlığı sebebiyle üçüncü kuşak sefalosporinlerin ciddi enfeksiyonların tedavisinde yerini karbapenemler ve piperasilin tazobaktama bırakması olarak yorumlanmıştır.^[28] Bizim çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilen GSBL pozitif suşların imipenem, meropenem, ertapenem ve piperasilin tazobaktam direnç oranları *E. coli* suşlarında sırasıyla %0.7, 0, %3.3, %23.7 ve *K. pneumoniae* suşlarında sırasıyla %11.2, %11.1, %12 ve %45.5 olarak tespit edilmiş, yıllara göre direnç oranındaki artış bu antibiyotiklerin tümünde *K. pneumoniae* için istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) olarak bulunurken, *E. coli* için anlamlı bulunmamıştır. GSBL üreten suşlarla oluşan invaziv enfeksiyonlarda ampirik tedavinin yetersizliğinin mortalite oranlarını yükselttiği bildirilmiştir.^[10] Hastanemizdeki GSBL oranları göz önüne alındığında gram negatif bakteriyemi şüpheli hastalarda ampirik tedavide karbapenem ya da amikasin kullanımı ve ADT sonuçlarına göre de-eskelasyon yapılması yerinde bir uygulama olabilir. Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle hastaların hastanede kalış süreleri, yoğun bakım ile diğer servisler arasındaki değişim durumları, hastane-toplum kaynaklı enfeksiyon tanımlaması gibi değerlendirmeler yapılamamıştır. Ayrıca izole edilen çoğul dirençli mikroorganizmaların direnç durumları moleküler yöntemlerle tanımlanamamıştır. Bununla birlikte bu çalışma ülkemizde yüksek sayıda kan kültürü izolatının dahil edildiği nadir çalışmalardan biridir.

Sonuç olarak hastanemizde kan kültürlerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında yüksek ve yıllara göre anlamlı bir şekilde artan GSBL pozitifliği ile karbapenem direnç oranları tespit edilmiştir. Çalışmamız *E. coli* ve *K. pneumoniae* etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde yol gösterici olması açısından önemlidir. *Klebsiella*'lardaki artan karbapenem direnci de göz önüne alındığında ADT sonuçları çıktığında tedavinin yeniden gözden geçirilmesi yerinde olacaktır.

Açıklamalar

Hakemli: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Orsini J, Mainardi C, Muzlyo E, Karki N, Cohen N, Sakoulas G. Microbiological profile of organisms causing bloodstream infection in critically ill patients. *J Clin Med Res* 2012;4:371–7.
- Fennell J, Vellinga A, Hanahoe B, Morris D, Boyle F, Higgins F, et al. Increasing prevalence of ESBL production among Irish clinical Enterobacteriaceae from 2004 to 2008: an observational study. *BMC Infect Dis* 2012;12:116.
- Falcone M, Vena A, Mezzatesta ML, Gona F, Caio C, Goldoni P, et al. Role of empirical and targeted therapy in hospitalized patients with bloodstream infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae. *Ann Ig* 2014;26:293–304.
- Vehreschild MJ, Hamprecht A, Peterson L, Schubert S, Häntschel M, Peter S, et al. A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing Enterobacteriaceae in high-risk patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3387–92.
- Färber J, Moder KA, Layer F, Tammer I, König W, König B. Extended-spectrum Beta-lactamase detection with different panels for automated susceptibility testing and with a chromogenic medium. *J Clin Microbiol* 2008;46:3721–7.
- Marchaim D, Chopra T, Bhargava A, Bogan C, Dhar S, Hayakawa K, et al. Recent exposure to antimicrobials and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the role of antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:817–30.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-third informational supplement. M100-S23. CLSI, Wayne PA; 2013.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016. Available at: <http://www.eucast.org>. Accessed Feb 19, 2019.
- Djuric O, Jovanovic S, Stosovic B, Tosic T, Jovanovic M, Markovic-Denic L. Antimicrobial resistance of selected invasive bacteria in a tertiary care center: results of a prospective surveillance study. *J Infect Dev Ctries* 2016;10:1325–31.
- Rodríguez-Baño J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:671–83.
- Gur D, Hascelik G, Aydin N, Telli M, Gültekin M, Ogülcü D, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. *J Chemother* 2009;21:383–9.
- Baykal A, Çöplü N, Şimşek H, Esen B, Gür D. Investigation of the Presence of Extended Spectrum Beta-Lactamase, KPC-Type Carbapenemase and Plasmid-Mediated AmpC Beta-Lactamase in *E. coli* and *K. pneumoniae* Strains Isolated from Blood Cultures. *Mikrobiyol Bül* 2012;46:159–69.
- Balcı U, Turhan Ö, Ögüncü D, Günseren F, Yalçın AN. Risk Factors and Mortality of Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum b-Lactamase-Positive *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Klimik Dergisi* 2014;27:15–20.
- Sağlam D, Durmaz S, Kılıç H, Atalay MA, Erçal BD, Şarlı Ş, et al. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnç paternleri. *ANKEM Derg* 2011;25:250–5.
- Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karamiş M. Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2010;24:86–91.
- Kaya O, Akcam FZ, Gonen I, Unal O, Ceylan T. Risk factors for bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a Turkish hospital. *J Infect Dev Ctries* 2013;7:507–12.
- Abdallah HM, Wintermans BB, Reuland EA, Koek A, al Naiemi N, Ammar AM, et al. Extended-Spectrum β -Lactamase- and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Isolated from Egyptian Patients with Suspected Blood Stream Infection. *PLoS One* 2015;10:e0128120.
- Sangare SA, Maiga AI, Guindo I, Maiga A, Camara N, Dicko OA, et al. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae isolated from blood cultures in Mali. *J Infect Dev Ctries* 2016;10:1059–64.
- Ndir A, Diop A, Faye PM, Cissé MF, Ndoye B, Astagneau P. Epidemiology and Burden of Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing Enterobacteriaceae in a Pediatric Hospital in Senegal. *PLoS One* 2016;11:e0143729.
- Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1481–91.
- Quan J, Zhao D, Liu L, Chen Y, Zhou J, Jiang Y, et al. High prevalence of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in community-onset bloodstream infections in China. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:273–80.
- Leistner R, Schröder C, Geffers C, Breier AC, Gastmeier P, Behnke M. Regional distribution of nosocomial infections due to ESBL-positive Enterobacteriaceae in Germany: data from the German National Reference Center for the Surveillance of Nosocomial Infections (KISS). *Clin Microbiol Infect* 2015;21:255.e1–5.
- Yılmaz N, Köse Ş, Ağuş N, Ece G, Akkoçlu G, Kıraklı C. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları ve nozokomiyal bakteriyemi etkenleri. *ANKEM Derg* 2010;24:12–9.
- Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob*

- Agents Chemother 2006;50:498–504.
25. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A, Ay S. Kan kültürlerinde üreyen *Escherichia coli*'lerin antibiyotik duyarlılıkları, GSBL oranları ve hastane birimlerine göre dağılımı. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2006;13:147–50.
26. Eser OK, Altun Uludağ H, Ergin A, Boral B, Sener B, Hasçelik G. Carbapenem resistance in ESBL positive Enterobacteriaceae isolates causing invasive infections. Mikrobiyol Bul 2014;48:59–69.
27. Kuzucu C, Yetkin F, Görgeç S, Ersoy Y. Investigation of the susceptibilities of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. strains to ertapenem and other carbapenems. Mikrobiyol Bul 2011;45:28–35.
28. Datta S, Wattal C, Goel N, Oberoi JK, Raveendran R, Prasad KJ. A ten year analysis of multi-drug resistant blood stream infections caused by *Escherichia coli* & *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care hospital. Indian J Med Res 2012;135:907–12.