

Kan Kültüründen İzole Edilen Gram Negatif Çomaklar ve Antimikrobiyal Direnç

Gram-Negative Bacilli Isolated from Blood Cultures and Antimicrobial Resistance

Sedef Zeliha Öner*, İlnur Kaleli*, Melek Demir*, Ahmet Çalışkan*, Ergun Mete*, Hande Şenol**

* Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

** Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Atf/Cite as: Öner SZ, Kaleli İ, Demir M, Çalışkan A, Mete E, Şenol H. Kan kültüründen izole edilen gram negatif çomaklar ve antimikrobiyal direnç. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2024;54(4):274-281.

Öz

Amaç: Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Nisan 2023-Nisan 2024 tarihleri arasında gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyogram duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Yöntem: Bakteriler 01.04.2023-10.07.2023 tarihleri arasında BD Phoenix 100 Bakteri identifikasyon sisteminde, 11.07.2023-01.04.2024 tarihleri arasında ise matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) ile tanımlandı. Antibiyotik duyarlılık testleri Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır. "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" önerilerine uyularak değerlendirildi.

Bulgular: İzolatların 485'i (%75.3) Enterobacteriales takım üyesi, 152'si (%23.6) nonfermantan gram negatif basil (NFGNB) ve yedisi (%1.1) diğer gram negatif basil olarak saptanmıştır. NFGNB'lerin kliniklerde görülme oranları değerlendirildiğinde; yoğun bakım hastalarında görülme oranı yataklı servis ve poliklinik hastalarında görülme oranlarına göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.001$). İzole edilen bakterilerin en yaygın olanları; *Escherichia coli* (%35.6), *Klebsiella pneumoniae* (%24.8), *Pseudomonas aeruginosa* (%13.5), *Acinetobacter baumannii* (%5.9) olarak tespit edilmiştir. *E. coli* izolatlarında en yüksek direnç seftazidim (%60.3) ve levofloksasin (%66.7)'e karşı saptanmıştır. *K. pneumoniae* izolatlarında değerlendirilen tüm antibiyotiklere karşı direnç oranı %30'un üstünde bulunmuştur. *P. aeruginosa* izolatlarında en yüksek antibiyotik direnci imipenem (%32.2) ve meropenem (%29.9) görülmüştür. *A.baumannii*'nin antibiyotik direnç oranı %60'ın üstünde saptanmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak; gram negatif basiller arasında en yaygın saptanan grup Enterobacteriales takım üyeleri olmuş ve bu grup içinde en sık izole edilen bakteriler *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşları olmuştur. *E. coli* için amikasin, imipenem ve meropenem ampirik tedavide kullanılabilir, ancak çalışmamızda değerlendirdiğimiz antimikrobiyaller içinde *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* için kullanılabilecek ampirik tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Ulusal ve uluslararası çalışmalar değerlendirildiğinde *K. pneumoniae*'nin antibiyotiklere karşı direnç oranları kaygı vericidir.

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyal direnç, Gram negatif bakteriler, kan kültürü

ABSTRACT

Objective: Gram negative bacteria isolated from blood culture samples sent to Microbiology Laboratory between April 2023 and April 2024 and their antibiogram susceptibilities were evaluated retrospectively.

Methods: Bacteria were identified by BD Phoenix 100 Bacterial identification system between 01.04.2023-10.07.2023, and by MALDI-TOF MS between 11.07.2023-01.04.2024. Antibiotic susceptibilities were determined by Kirby Bauer disc diffusion method and evaluated according to the recommendations of "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing".

Results: Of the isolates, 485 (%75.3) were members of the order Enterobacteriales, 152 (%23.6) were nonfermentary gram negative bacilli (NFGNB) and seven (%1.1) were other gram negative bacilli. When the incidence rates of NFGNBs in clinics were evaluated; the incidence rate in intensive care unit patients was found to be significantly higher than the incidence rates in inpatient ward and outpatient clinic patients ($p=0.001$). The most common bacteria isolated were *Escherichia coli* (%35.6), *Klebsiella pneumoniae* (%24.8), *Pseudomonas aeruginosa* (%13.5) and *Acinetobacter baumannii* (%5.9). The highest resistance was observed in ceftazidime (%60.3) and levofloxacin (%66.7) in *E. coli* isolates. The resistance rate to all antibiotics evaluated in *K. pneumoniae* isolates was found to be above 30%. The highest antibiotic resistance was observed in imipenem (%32.2) and meropenem (%29.9) in *P. aeruginosa* isolates. The antibiotic resistance rate of *A.baumannii* was above 60%.

Conclusion: In conclusion, the most common group among GNBs was found to be members of the Enterobacteriales and the most common bacteria were *E. coli* and *K. pneumoniae*. Amikacin, imipenem and meropenem can be used in empirical treatment for *E. coli*.

Keywords: Antimicrobial resistance, Gram negative bacteria, blood culture

Alındığı tarih / Received:

01.07.2024 / 01.July.2024

Kabul tarihi / Accepted:

20.09.2024 / 20.September.2024

Yayın tarihi / Publication date:

10.12.2024 / 10.December.2024

ORCID Kayıtları

S. Z. Öner 0000-0002-9964-2526

İ. Kaleli 0000-0001-9689-8297

M. Demir 0000-0002-1551-9265

A. Çalışkan 0000-0002-1156-3787

E. Mete 0000-0002-0854-2440

H. Şenol 0000-0001-6395-7924

✉ soner@pau.edu.tr

GİRİŞ

Bakteri kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE), kanda en az bir gram pozitif veya bir gram negatif bakterinin laboratuvar tarafından etken olarak izole edilmesi olarak tanımlanmıştır⁽¹⁾. Aynı zamanda kanda canlı mikroorganizmaların bulunması olarak da tanımlanabilir. Kan dolaşımı enfeksiyonlarının tanısı, kan kültürü pozitifliği ile konulmaktadır⁽²⁾. Yüksek mortalite oranları KDE'lerini önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir. Doğru ve hızlı patojen tanımlaması, tedavinin erken başlanmasında önemlidir ve gecikmiş tedavi hastalığın gidişatını değiştirir⁽³⁾.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda KDE'lerinden en sık izole edilen bakteri grubunun gram negatif bakteriler olduğu görülmektedir. İzole edilen bakterilerden *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*'nin, antibiyotiklere karşı direncindeki artış dikkat çekicidir⁽⁴⁾. Aynı zamanda gram negatif bakterilerin etken olarak izole edilme oranı yıldan yıla artış göstermektedir⁽⁵⁾. KDE'lerinin tansında kullanılan birçok farklı yöntem bulunmaktadır. Kan kültürü; tanıda altın standarttır ancak bazı kısıtlamaları mevcuttur. Bu kısıtlamalardan en önemlisi moleküler yöntemler kadar hızlı olmamasıdır. Ancak moleküler yöntemlerde rutin kullanımda yaygın biçimde kullanılamamaktadır⁽⁶⁾. Ayrıca kan kültürü üremelerinin yaklaşık üçte biri kontaminasyon olarak değerlendirilmektedir. Kontaminasyona en sık deri mikrobiyotasında bulunan koagülaz negatif stafilkoklar, *Corynebacterium* türleri (*Corynebacterium jeikeium* hariç), *Bacillus* türleri (*Bacillus anthracis* hariç), *Micrococcus* türleri, *Aerococcus* türleri ve *Cutibacterium* türleri neden olmaktadır⁽²⁾.

Kan kültürü sonucu işlemi sonuçlanana kadar hastaların etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için, epidemiyolojik verilerden yararlanılarak belirlenmiş ampirik tedavi kullanılmalıdır⁽⁷⁾.

Kümülatif antimikrobiyal duyarlılık testi verileri, mikroorganizmanın spesifik antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçları raporlanana kadar ampirik antimikrobiyal tedavi olanağı sağlamaktadır⁽⁸⁾. Çalışmamızda Nisan 2023–Nisan 2024 tarihleri arasında kan kültüründen izole edilen gram negatif bakteri dağılımının ve antibiyotik direncinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (02.05.2024 tarih ve E.521217 sayı) onaylanmıştır.

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Nisan 2023–Nisan 2024 tarihleri arasında gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotiklere karşı duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. İki kan kültürü setinde; aynı etkenin tanımlanması ve antibiyogram sonucunun aynı olması durumunda izole edilen bakteri etken kabul edilirken, tür düzeyinde tanımlama veya antibiyogram sonucu farklı olan örnekler kontaminant olarak değerlendirilmiştir⁽²⁾. Aynı hastaya ait tekrarlayan örnekler çalışmaya dâhil edilmemiştir ve tekrarlayan örneklerin laboratuvara gönderilen ilk izolatları çalışmaya alınmıştır. Kan kültürü şişeleri, BD BACTEC™ FX tam otomatize kan kültürü sisteminde beş gün süre ile inkübe edilmiştir. Bu süre içinde üreme sinyali veren örneklerden Gram boyama yapılmıştır. Eş zamanlı olarak örnekler %5 koyun kanlı agar, Eosin Methylene Blue (EMB) ve çikolatamsı agara ekilmiştir ve 37°C'de 24–48 saat inkübe edilmiştir. Kültürde üreyen bakteriler 01.Nisan.2023–10.Temmuz.2023 tarihleri arasında BD Phoenix 100 Bakteri identifikasyon (Becton, Dickinson and Company, ABD) sisteminde, 11.Temmuz.2023–01.Nisan.2024 tarihleri arasında ise matriks destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanlı kütle spektrometresi MALDI-TOF MS

cihazı ile (MALDI Biotyper® MBT-HT-IVD Sirius, Bruker, Almanya) tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle saptanmıştır ve “The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST) önerilerine uygun olarak değerlendirilmiştir^(9,10). Gram negatif basiller Enterobacteriales takım üyeleri, nonfermanter gram negatif basiller ve diğer gram negatif basiller olarak gruplandırılmıştır^(11,12). Otuzun altında izolata sahip bakterilerin dirençleri sayı ile belirtilmiş ve yüzdeleri verilmemiştir. Veriler SPSS 25.0 [(IBM SPSS Ver 25 (Armonk, NY: IBM Corp.), ABD] istatistik programıyla analiz edilmiştir. Minimum ve maksimum değerler ile kategorik değişkenler, sürekli değişkenler ve ortalama \pm standart sapma, sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar Ki kare analizi ve Fisher’s Exact test ile incelenmiştir. Değerlendirmede $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 51770 kan kültürü değerlendirilmiş ve örneklerin 6844’ünde (%13.2) üreme tespit edilmiştir. Gramnegatifbakteri üremesi olan 644örnekçalışmaya dahil edilmiştir. Bu bakterilerin 282’si (%43.8) kadın, 362’si (%56.2) erkek hastalardan izole edilmiştir. Yaş ortalaması 60.79 ± 21.41 (min=0–maks=98) olarak tespit edilmiştir ve 18 yaş ve altı 47 (%7.3), 18 yaş

üstü 597 (%92.7) izolat değerlendirilmiştir. İzolatların 485’i (%75.3) Enterobacteriales takım üyesi, 152’si (%23.6) nonfermanter gram negatif basil ve yedisi (%1.1) diğer gram negatif basil olarak saptanmıştır (Tablo 1). 35 farklı bakteri türü üremiştir (Tablo 2–4).

Enterobacteriales takım üyelerinin yoğun bakım hastalarında görülme oranı yataklı servis ve poliklinik hastalarında görülme oranlarına göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.001$) (Tablo 1).

Nonfermantatif gram negatif basillerin yoğun bakım hastalarında görülme oranı yataklı servis ve poliklinik hastalarında görülme oranlarına göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.001$) (Tablo 1).

İzole edilen bakterilerden görülme sıklığı sırasıyla; *E. coli* (%35.6), *K. pneumoniae* (%24.8), *P. aeruginosa* (%13.5), *A. baumannii* (%5.9), *Proteus mirabilis* (%3.1), *Enterobacter cloacae* (%2.5) olarak tespit edilmiştir (Tablo 2–4). Bakterilerin antimikrobiyal direnç oranları Tablo 2-4’de gösterilmiştir. 30’dan fazla izolatu olan gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılık yüzdeleri değerlendirildiğinde >90 oranında duyarlılığa sahip antimikrobiyaller *E. coli* için amikasin, imipenem ve meropenem olarak tespit edilmiştir. *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* için >90 oranında duyarlılığa sahip antimikrobiyal ajan bulunmamaktadır (Tablo 5).

Tablo 1. Klinik ve yaşa göre Gram negatif basil gruplarının dağılımı, n (%)

	Klinikler				p
	Toplam	Poliklinik	Yataklı servis	Yoğun Bakım	
Enterobacteriales	485 (%75.3)	108 (%81.2)	225 (%79.5)	152 (%66.7)	0.001* (kk=14.324)
NFGNB	152 (%23.6)	23 (%17.3)	56 (%19.8)	73 (%32.0)	0.001* (kk=14.174)
Diğer	7 (%1.1)	2 (%1.5)	2 (%0.7)	3 (%1.3)	0.694 (kk=0.73)
Toplam	644 (%100.0)	133 (%100.0)	283 (%100.0)	228 (%100.0)	

NFGNB: Nonfermantatif gram negatif basiller; * $p < 0.05$, istatistiksel olarak anlamlı; kk: Pearson Ki-Kare.

Tablo 2. Enterobacterales takım üyesi bakterilerin antimikrobiyal dirençleri, n/N (%)

Bakteri	N	AK	GN	SAM	CAZ	FEP	CIP	LEV	IMP	MEM	TZP	SXT
<i>Escherichia coli</i>	229	10/229 (4.4)	65/219 (29.7)	7/25 (28)	47/78 (60.3)	40/78 (51.3)	118/212 (55.7)	52/78 (66.7)	5/228 (2.2)	4/229 (1.7)	29/78 (37.2)	38/78 (48.7)
<i>Klebsiella spp.</i>	171	50/171 (29.2)	56/168 (33.3)	-	50/62 (80.6)	48/62 (77.4)	118/164 (72)	42/62 (72)	78/171 (45.6)	80/170 (47)	38/62 (61.3)	32/62 (51.6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	160	50/160 (31.3)	56/157 (35.7)	-	48/57 (84.2)	46/57 (80.7)	118/153 (77.1)	42/57 (73.7)	78/160 (48.8)	79/159 (49.7)	38/57 (66.7)	32/57 (56.1)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	11	0/11	0/11	-	2/5	2/5	0/11	0/5	0/11	1/11	0/5	0/5
<i>Enterobacter spp.</i>	28	1/28	2/27	1/2	3/10	2/10	3/25	1/10	2/28	2/27	2/10	1/10
<i>Enterobacter cloacae</i>	16	0/16	2/16	-	2/7	2/7	3/16	1/7	2/16	2/15	1/7	1/7
<i>Enterobacter aerogenes</i>	7	1/7	0/7	-	0/2	0/2	0/6	0/2	0/7	0/7	0/2	0/2
<i>Enterobacter hormaechei</i>	4	0/4	0/3	1/2	-	-	0/2	-	0/4	0/4	-	-
<i>Enterobacter gergoviae</i>	1	0/1	0/1	-	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1
<i>Proteus spp.</i>	22	3/22	8/21	0/3	0/6	1/6	9/21	1/6	2/22	0/22	0/6	3/5
<i>Proteus mirabilis</i>	20	2/20	7/19	0/3	0/6	1/6	8/19	1/6	2/20	0/20	0/6	3/5
<i>Proteus penneri</i>	1	0/1	0/1	-	-	-	0/1	-	0/1	0/1	-	-
<i>Proteus vulgaris</i>	1	1/1	1/1	-	-	-	1/1	-	0/1	0/1	-	-
<i>Serratia spp.</i>	13	1/13	1/13	-	0/3	0/3	0/12	0/3	1/13	1/13	1/3	0/3
<i>Serratia marcescens</i>	11	1/11	1/11	-	0/2	0/2	0/10	0/2	1/11	1/11	1/2	0/2
<i>Serratia odorifera</i>	1	0/1	0/1	-	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
<i>Serratia rubidaea</i>	1	0/1	0/1	-	-	-	0/1	-	0/1	0/1	-	-
<i>Salmonella spp</i>	9	1/4	1/3	0/1	0/1	0/1	0/7	0/1	0/4	0/4	0/1	0/5
<i>Morganella morganii</i>	5	0/5	2/5	-	0/2	1/2	1/5	1/2	0/5	0/5	0/2	1/2
<i>Pantoea agglomerans</i>	4	0/4	0/4	-	0/1	0/1	0/4	0/1	0/4	0/4	0/1	0/1
<i>Citrobacter koseri</i>	1	0/1	0/1	-	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
<i>Providencia rustigianii</i>	3	0/3	0/3	-	0/2	0/2	0/3	0/2	2/3	0/3	0/2	0/2

SAM: ampicillin/sulbactam, AK: amikasin, GN: gentamisin, CAZ: seftazidim, FEP: sefepim, CIP: siprofloksasin, LEV: Levofloxacin, IMP: imipenem, MEM: meropenem, TZP: piperasilin/tazobaktam, SXT: Trimethoprim/ Sülfamethoksazol -: Test edilmedi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada; kan kültüründen izole edilen gram negatif bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç oranları değerlendirilmiştir. Gram negatif çomaklarda artan antimikrobiyal direncin yüksek morbidite ve mortaliteye yol açmasından dolayı bu konu çalışılmıştır. Çalışmamızda gram negatif bakterileri değerlendirme sebebimiz; artan antimikrobiyal direncin yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmasıdır^(4,13).

Yaşla beraber kan dolaşımı enfeksiyonu oranının arttığı bilinmektedir⁽¹⁴⁾. Yaş ilerledikçe immun sistemin zayıflaması ve komorbidite sıklığının artması bunun nedeni olabilir^(14,15). Çalışmamızda gram negatif basiller arasında en sık izole edilen grubunun Enterobacterales olduğu görülmüştür ve bunu nonfermenter gram negatif bakteriler (NFGNB) izlemiştir. Enterobacterales takım üyeleri poliklinik ve yataklı serviste, NFGNB'ler yoğun bakımda daha fazla oranda izole edilmiştir. Çalışmamızın verileri Çeken ve ark.⁽¹⁶⁾ verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Tablo 3. Nonfermantatif gram negatif bakterilerin antimikrobiyal dirençleri, n/N (%)

Bakteri	N	AK	GN	CAZ	FEP	CIP	LEV	IMP	MEM	TZP	SXT
<i>Pseudomonas spp.</i>	89	14/89 (15.7)	3/19 (15.8)	1/25 (4)	6/25 (24)	24/83 (28.9)	7/25 (28)	29/89 (32.6)	27/89 (30.3)	5/25 (20)	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	87	14/87 (16.1)	3/19 (15.8)	6/23 (26.1)	5/23 (21.7)	23/81 (28.4)	6/23 (26.1)	28/87 (32.2)	26/87 (29.9)	4/23 (17.4)	-
<i>Pseudomonas putida</i>	1	0/1	-	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	-
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1	0/1	-	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	-
<i>Acinetobacter spp.</i>	42	25/42 (59.5)	22/40 (55)	-	-	27/39 (69.2)	9/13 (69.2)	27/42 (64.3)	29/42 (69)	-	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	38	25/38 (65.8)	22/36 (61.1)	-	-	26/35 (74.3)	9/11 (81.8)	26/38 (68.4)	28/38 (73.7)	-	-
<i>Acinetobacter ohnsonii</i>	1	0/1	0/1	-	-	0/1	0/1	0/1	0/1	-	-
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	3	0/3	0/3	-	-	1/3	0/1	1/3	1/3	-	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/11
<i>Moraxella osloensis</i>	5	0/1	0/1	0/1	-	1/4	1/2	0/1	0/1	-	0/1
<i>Burkholderia spp.</i>	3	0/1	0/1	0/2	-	0/1	-	0/1	0/3	-	0/2
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	-	-	0/2	-	-	-	-	0/2	-	0/2
<i>Burkholderia gladioli</i>	1	0/1	0/1	-	-	0/1	-	0/1	0/1	-	-
<i>Brevundimonas spp.</i>	2	0/2	0/2	-	-	2/2	-	0/2	1/2	-	-
<i>Brevundimonas diminuta</i>	1	0/1	0/1	-	-	1/1	-	0/1	1/1	-	-
<i>Brevundimonas vesicularis</i>	1	0/1	0/1	-	-	1/1	-	0/1	0/1	-	-

AK: amikasin, GN: gentamisin, CAZ: seftazidim, FEP: sefepim, CIP: siprofloksasin, LEV: Levofloxacin, IMP: imipenem, MEM: meropenem, TZP: piperasilin/ tazobaktam, SXT: Trimethoprim/ Sülfamethoksazol -: Test edilmedi.

Tablo 4. Diğer gram negatif bakterilerin antimikrobiyal dirençleri, n/N

Bakteri	N	AK	GN	CAZ	FEP	CIP	LEV	IMP	MEM	ERY	SXT	AZM
<i>Aeromonas spp.*</i>	6	0/3	0/3	0/3	0/3	1/6	0/1	0/3	0/3	-	0/3	-
<i>Campylobacter jejuni</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	0/1	-	0/1

AK: amikasin, GN: gentamisin, CAZ: seftazidim, FEP: sefepim, CIP: siprofloksasin, LEV: Levofloxacin, IMP: imipenem, MEM: meropenem, SXT: Trimethoprim/ Sülfamethoksazol ERY: Eritromisin AZM: Azitromisin -: Test edilmedi. *: *Aeromonas caviae* (1), *Aeromonas hydrophila* (3), *Aeromonas media* (1), *Aeromonas veronii* (1).

Tablo 5. Otuzdan fazla izolatu olan gram negatif çomaklarda antibiyotik duyarlılık yüzdeleri, % (n/N)

Bakteri	N	AK	GN	CAZ	FEP	CIP	LEV	IMP	MEM	TZP	SXT
<i>Escherichia coli</i>	229	95.6 (219/229)	70.3 (154/219)	39.7 (31/78)	48.7 (38/78)	44.3 (94/212)	33.3 (26/78)	97.8 (223/228)	98.3 (225/229)	62.8 (49/78)	51.3 (40/78)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	160	68.7 (110/160)	64.3 (101/157)	15.8 (9/57)	19.3 (11/57)	22.9 (35/153)	26.3 (15/57)	51.2 (82/160)	50.3 (80/159)	33.3 (19/57)	43.9 (25/57)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	87	83.9 (73/87)	16/19	17/23	18/23	71.6 (58/81)	17/23	67.8 (59/87)	70.1 (61/87)	9/23	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	38	34.2 (13/38)	38.9 (14/36)	-	-	25.7 (9/35)	2/11	31.6 (12/38)	26.3 (10/38)	-	-

AK: amikasin, GN: gentamisin, CAZ: seftazidim, FEP: sefepim, CIP: siprofloksasin, LEV: Levofloxacin, IMP: imipenem, MEM: meropenem, TZP: piperasilin/ tazobaktam, SXT: Trimethoprim/ Sülfamethoksazol.

Kan kültürlerimizde en sık izole edilen gram negatif çomaklar sıklık sırasına göre *E. coli* (%35.6), *K. pneumoniae* (%24.8), *P. aeruginosa* (%13.5) ve *A. baumannii* (%5.9) susları olmuştur. Çin ve Moğolistan'da yapılan çalışmalarda farklı oranlar saptanmış ama en sık saptanan bakteriler benzer olmuştur^(4,15). Suudi Arabistan'da 2019 yılında yapılan bir çalışmada ise *K. pneumoniae*'nin en yaygın patojen olduğu raporlanmıştır⁽¹⁴⁾. Bunun nedenin çalışmanın yapıldığı zaman aralığı ve coğrafi farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmüştür. Ülkemizde yapılan çalışmalarda çalışmamız verileriyle uyumlu olarak; Bolu ilinde 2018–2021 yılları arasında, Balıkesir ilinde 2015–2020 yılları arasında, İstanbul ilinde 2018–2021 yılları arasında en yaygın görülen patojenlerin sırasıyla *E. coli* ve *K. pneumoniae* olduğu belirlenmiştir. Farklı coğrafik konumlarda ve zamanlarda yapılan bu çalışmalarda görülme oranları değişiklik göstermektedir⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Çalışmamızda *E. coli* izolatlarında en düşük antibiyotik direnci meropenem (%1.7), imipenem (%2.2) ve amikasin (%4.4) karşı, en yüksek antibiyotik direnci ise seftazidim (%60.3) ve levofloksasine (%66.7) karşı saptanmıştır. Karbapenemlere (imipenem, meropenem) direnç Türkiye'de %1–<%5 arasında saptanmıştır⁽²⁰⁾. *E. coli*'nin florokinolonlara direnç oranı; Türkiye, Kuzey Makedonya, Rusya ve Güney Kıbrıs' da %50 ve üzeri, üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı; Türkiye, Makedonya, Rusya ve Ukrayna'da %50'nin üzerinde direnç saptanmıştır⁽²⁰⁾. Verilerimiz ülkemiz ve yakın coğrafik yapıya sahip birçok ülkenin sonuçları ile uyumludur.

Ülkemizin 2017–2021 yılları arası antimikrobiyal direnç verileri değerlendirildiğinde, *K. pneumoniae* izolatlarının 3. kuşak sefalosporinlere, karbapenemlere ve florokinolonlara karşı direncinin arttığı görülmektedir⁽²⁰⁾. *K. pneumoniae* izolatlarında en düşük antibiyotik direnci amikasin (%31.3) ve gentamisine (%35.7), en yüksek antibiyotik direnci ise seftazidim (%84.2), sefepim (%80.7) ve siprofloksasine (%77.1) karşı saptanmıştır. Çalışılan tüm antibiyotikler değerlendirildiğinde *K. pneumoniae*'nin antibiyotiklere direnç oranı %30'un üstündedir. Çin, Moğolistan, Güney İtalya ve ülkemizde yapılan birçok çalışmada bildirilen oranlara göre *K. pneumoniae* suşlarımızda daha yüksek

oranda direnç saptanmıştır^(4,5,17,21,22). Çalışmamızda seftazidim, sefepim ve siprofloksasine karşı direnç oranları diğer antibiyotiklere göre daha yüksek bulunmuştur. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında sıklıkla tercih edilen toplumda kullanımı yüksek oranda olan oral antibiyotikler olması nedeniyle seftazidim, sefepim ve siprofloksasine karşı direnç oranları daha yüksek bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda *P. aeruginosa* izolatlarında görülen en düşük antibiyotik direnci gentamisine (%15.8), amikasin (%16.1) ve piperasilin/tazobaktam (%17.4), en yüksek antibiyotik direnci imipenem (%32.2) ve meropenem (%29.9) karşı saptanmıştır. Say Coşkun US'un yaptığı çalışmada çalışmamızdaki aminoglikozit direnci hariç diğer antibiyotiklere direncin daha yüksek olduğu görülmüştür⁽²³⁾. Çeken ve ark.⁽¹⁶⁾ araştırmalarının 2019 yılı antibiyotik direnç verileri değerlendirildiğinde siprofloksasin direnci hariç çalışmamız antibiyotik direncinin daha yüksek oranda olduğu görülmektedir. Bunun nedeni, hastaların demografik yapıları ve öncelikle kullanılan antibiyotik seçiminin farklılığından olabilir.

Çalışmamızda *A. baumannii*'nin değerlendirilen tüm antibiyotiklere karşı direnç oranı %60'ın üstünde saptanmıştır. En düşük antibiyotik direnci gentamisine (%61.1) ve amikasin (%65.8) karşı görülürken en yüksek antibiyotik direnci levofloksasin (%81.8), siprofloksasin (%74.3) ve meropenem (%73.7) karşı bulunmuştur. Yakın zamanlı ulusal çalışmalar değerlendirildiğinde çalışmamızdaki antibiyotik direnç oranlarının daha düşük olduğu görülmektedir^(16,24).

Çalışmamızın kısıtlılığı; retrospektif bir çalışma olmasıdır. Güçlü yönleri ise gram negatif bakterilerin gruplara (Enterobacterales takım üyeleri, nonfermanter gram negatif basiller ve diğer gram negatif basiller) ayrılarak değerlendirmesi ve izole edilen 35 farklı bakteri türünün antibiyotik dirençlerinin raporlanmasıdır.

Sonuç olarak; Gram negatif bakteriler arasında en sık izole edilen grup Enterobacterales takım üyeleri ve bu grup içinde *E. coli* ve *K. pneumoniae* en çok üreyen bakteriler olmuştur. Ampirik tedavi

için kümülatif antibiyogram verilerine göre seçili bakteri için >%90 oranında duyarlı olan antibiyotik yada antibiyotiklere önerilebilmektedir⁽⁸⁾. *E.coli* için amikasin, imipenem ve meropenem ampirik tedavide kullanılabilir. Ancak çalışmamızda değerlendirdiğimiz antimikrobiyaller içinde *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* için kullanılacak ampirik tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Ulusal ve uluslararası çalışmalar değerlendirildiğinde *K. pneumoniae*'nin antibiyotiklere karşı direnç oranları kaygı vericidir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (02.05.2024 tarih ve E.521217 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Pamukkale University, Non-interventional Clinical Researchs Ethics Committee (05.02.2024; E.521217).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- Islas-Muñoz B, Volkow-Fernández P, Ibanes-Gutiérrez C, Villamar-Ramírez A, Vilar-Compte D, Cornejo-Juárez P. Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. *Int J Infect Dis*. 2018;71:59-64. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.03.022>
- Bal Aksu G, Eren Topkaya A, Gözalan A, et al. Kan dolaşımı örneklerinin laboratuvar incelemesi rehberi. 2. baskı. Ankara: Klimud Yayınları; 2022.
- Lamy B, Sundqvist M, Idelevich EA, et al. Bloodstream infections - Standard and progress in pathogen diagnostics. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(2):142-50. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.017>
- Feng Y, Wang Z, Hao Z, Du J, Jiang H. Rising drug resistance among gram-negative pathogens in bloodstream infections: A multicenter study in Ulanhot, Inner Mongolia (2017-2021). *Med Sci Monit*. 2023;29:e940686. <https://doi.org/10.12659/MSM.940686>
- Shi N, Kang J, Wang S, et al. Bacteriological profile and antimicrobial susceptibility patterns of gram-negative bloodstream infection and risk factors associated with mortality and drug resistance: A retrospective study from Shanxi, China. *Infect Drug Resist*. 2022;15:3561-78. <https://doi.org/10.2147/IDR.S370326>
- Iyer V, Castro D, Malla B, et al. Culture-independent identification of bloodstream infections from whole blood: Prospective evaluation in specimens of known infection status. *J Clin Microbiol*. 2024;62(3):e0149823. <https://doi.org/10.1128/jcm.01498-23>
- Calvo M, Stefani S, Migliorisi G. Bacterial infections in intensive care units: Epidemiological and microbiological aspects. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(3):238. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13030238>
- CLSI. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data; Approved guideline, 2014. 4th ed. CLSI document M39-A4, 2014. Wayne, PA, ABD: Clinical and Laboratory Standards Institute. [https://clsi.org/media/1454/m39a4_sample.pdf] (Erişim tarihi: 13.Ağustos.2024)
- EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 13.0, valid from 2023-01-01. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.0_Breakpoint_Tables.pdf] (Erişim tarihi: 14.Ağustos.2024)
- EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0, 2024. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_14.0_Breakpoint_Tables.pdf] (Erişim tarihi: 3.Mayıs.2024).
- Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, S Gupta R. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': Proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016;66(12):5575-99. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.001485>
- Su SC, Vaneechoutte M, Dijkshoorn L, Wei YF, Chen YL, Chang TC. Identification of non-fermenting Gram-negative bacteria of clinical importance by an oligonucleotide array. *J Med Microbiol*. 2009;58(Pt 5):596-605. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.004606-0>

13. Yamba K, Lukwesa-Musyani C, Samutela MT, et al. Phenotypic and genotypic antibiotic susceptibility profiles of Gram-negative bacteria isolated from bloodstream infections at a referral hospital, Lusaka, Zambia. *PLOS Glob Public Health*. 2023;3(1):e0001414. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001414>
14. Bandy A, Almaeen AH. Pathogenic spectrum of blood stream infections and resistance pattern in Gram-negative bacteria from Aljouf region of Saudi Arabia. *PLoS One*. 2020;15(6):e0233704. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233704>
15. Xi J, Jia P, Zhu Y, et al. Antimicrobial susceptibility to polymyxin B and other comparators against Gram-negative bacteria isolated from bloodstream infections in China: Results from CARVIS-NET program. *Front Microbiol*. 2022;13:1017488. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1017488>
16. Çeken N, Duran H, Kula Atik T. Kan kültüründen izole edilen gram negatif bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç oranları. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2022;79(3):451-60. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2022.57983>
17. Kalaycı Çekin Z, Behçet M, Avcioğlu F, Afşar Y, Şentürk E, Kurtoğlu M. Kan kültürü örneklerinden izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç profillerinin incelenmesi. *Sağlık Bil Değer*. 2023;13(1):80-6. <https://doi.org/10.33631/sabd.1133713>
18. Kula Atik T, Özel Y, Yılmaz U, Ünlü M, Vardar Ünlü G. Kan kültürlerinden soyutlanan bakterilerinin tanımlanması ve antimikrobiyal direnç oranlarının saptanması. *ANKEM Derg*. 2021;35(2):53-62. <https://doi.org/10.5222/ankem.2021.053>
19. Çetin Ş, Özekinci T, Özmen M, Sarmış A, Koçoğlu ME. 2018-2021 yılları arasında Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin tür dağılımı ve gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2023;53(4):237-44. <https://doi.org/10.54453/TMCD.2023.61224>
20. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023. [<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data>] (Erişim tarihi: 15.Mayıs.2024).
21. Della Rocca MT, Panetta V, Durante A, et al. Pathogens distribution and antimicrobial resistance pattern of blood stream infections in Southern Italian hospital, 2016-2021 surveillance. *New Microbiol*. 2023;46(1):29-36.
22. Mirza HC, Sancak B. Bir üniversite hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen enterobacterales takımı üyelerinin dağılımının ve antimikrobiyal duyarlılıklarının incelenmesi. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2021;51(4):348-53. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2021.96658>
23. Şay Coşkun US. Kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg*. 2018;32(2):45-52. <https://doi.org/10.5222/ankem.2018.045>
24. Gür H, Hazırolan G. Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif gram negatif bakterilerin dağılımının ve antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi. *ANKEM Derg*. 2019;33(2):49-57. <https://doi.org/10.5222/ankem.2019.1915>