

## 2011-2014 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç durumları

### Microorganisms isolated from blood cultures between 2011 and 2014 and their state of antimicrobial resistance

Fatma KÖKSAL-ÇAKIRLAR<sup>1</sup>, Yavuz UYAR<sup>1</sup>, Sinem ÖZDEMİR<sup>1</sup>, Ayşe BARIŞ<sup>2</sup>, Ezgi GÖZÜN-ŞAYLAN<sup>1</sup>, Zafer HABİP<sup>1</sup>, Hrisi Bahar TOKMAN<sup>1</sup>, Nevriye GÖNÜLLÜ<sup>1</sup>, Murat GÜNAYDIN<sup>1</sup>, Nuri KIRAZ<sup>1</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Kan akımlarındaki enfeksiyonları en yaygın nosokomial enfeksiyonlardan olup önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir. Erken tanı ve tedavi hasta prognozu açısından büyük önem taşımaktadır. Bakteriemi ve sepsis tanısı için en güvenilir yöntem kan kültürüdür. Bu çalışmada, tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına Ocak 2011 - Aralık 2014 tarihleri arasında çeşitli kliniklerden gönderilen kan kültürlerinden, izole edilen mikroorganizmaların tanımlanması ve antibiyotiklere direnç profillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Kan kültürleri, BACTEC 9120 (Becton-Dickinson Diagnostic Instrument Systems, USA) otomasyon sistemi ile çalışılmıştır. Mikroorganizmaların tanımlanması konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix Otomatize Mikrobiyoloji Tanımlama Sistemi (Becton Dickinson and Company, Sparks, USA) kullanılarak yapılmıştır. Bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon metodu ile çalışılmış ve Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical Laboratory Standards Institute-CLSI) kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamızda, 22.366 hastadan alınan toplam 50.850 kan kültürü incelenmiş ve kültürlerin 7510 (%14,7)'unda üreme saptanmıştır. Üreyen

#### ABSTRACT

**Objective:** Bloodstream infections are the most common nosocomial infections and significant reasons for mortality and morbidity. Early diagnosis and treatment are of vital importance in terms of patient prognosis. Blood culture is the most reliable method for the diagnosis of bacteremia and sepsis. The aim of this study was to identify the microorganisms isolated from the blood cultures sent to medical microbiology laboratory from various clinics between January 2011 and December 2014 and to determine antibiotic resistance profiles of these microorganisms.

**Methods:** Blood cultures were studied by the BACTEC 9120 (Becton-Dickinson Diagnostic Instrument Systems, USA) automation system. The identification of the microorganisms was carried out by using both conventional methods and BD Phoenix Automated Microbiology Identification System (Becton Dickinson and Company, Sparks, USA). Antibiotic susceptibility of the bacteria was studied with Kirby-Bauer disc diffusion method and evaluated as regards the criteria of Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI).

**Results:** One A total of 50.850 blood cultures taken from 22.366 patients were examined in this study and reproduction was detected in 7.510 (14.7%) of the

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul



İletişim / Corresponding Author : Fatma KÖKSAL-ÇAKIRLAR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 34098  
İstanbul- Türkiye Tel : +90 543 678 33 36 E-posta / E-mail : zkoksal@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 15.04.2016  
Kabul Tarihi / Accepted : 24.07.2016

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2016.04809

Köksal-Çakırlar F, Uyar Y, Özdemir S, Barış A, Gözün-Şaylan E, Habip Z, Tokman HB, Gönüllü N, Günaydin M, Kiraz N. 2011-2014 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç durumları. Türk Hij Den Biyol Derg, 2017; 74(1): 55-70

mikroorganizmaların 4894 (%67,5)'ü Gram pozitif kok (%71'i plazma koagülaz negatif stafikok, %9'u *Staphylococcus aureus*, %9'u *Enterococcus* sp., %6'sı *Streptococcus* sp.), 181 (%2,4)'i Gram pozitif çomak, 2105 (% 28)'i Gram negatif çomak (%32,9'u *E. coli*, %23,9'u *Klebsiella* sp., %16'sı *Pseudomonas aeruginosa*, %13'ü *Acinetobacter* sp., %5,8'i *Enterobacter* sp.), 21 (%0,27)'si anaerob bakteri ve 305 (%4)'i mantar türü (%96,7'i *Candida* sp.) olarak belirlenmiştir. Metisilin direnci, plazma koagülaz negatif stafilokoklarda %34, *S. aureus*'da %20,9 olarak tespit edilmiştir. Enterokoklarda vankomisin direnci %13 olarak saptanmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz oluşumu *E. coli*'de %34 ve *Klebsiella* sp.'de %0 olarak bulunmuştur. Karbapenemaz üretimi *E. coli*'de %8 ve *Klebsiella* sp.'de %17 olarak belirlenmiştir. *E. coli* ve *Klebsiella* sp.'nin direnç oranları sırasıyla ampisiline %44,7 ve %100, gentamisine %26 ve %27, amikasin %15 ve %17, amoksisilin + klavulanik aside %30 ve %35, sefuroksime %41 ve %51, sefepime %35 ve %50, seftazidim ve sefotaksime %36 ve %50, siprofloksasine %39,5 ve %31,8'dir. *Acinetobacter* sp. ve *P. aeruginosa*'nın ise sırasıyla seftazidime %78 ve %22, siprofloksasine %64 ve %12,6, imipenem %63,6 ve %26,5, gentamisine %56 ve %11,8, amikasin %53 ve %7, piperasilin + tazobaktam %58 ve %12, sefepime %61 ve %16,6, sefotaksime %74,7 ve %22 ve sefoperazon + sulbaktam %56,7 ve %11 olarak görülmüştür.

**Sonuç:** Hastanemizde önemli problem olan metisiline dirençli stafilokoklar, *E. coli* ve *Klebsiella* cinsi bakteriler, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* cinsi bakterilerin çoklu ilaç direncine sahip oldukları ve bu direncin zaman içinde değişim gösterdiği anlaşılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** kan akım enfeksiyonları, kan kültürü, antibiyotik, antimikrobiyal direnç

cultures. 4.894 (67.5%) of the reproduced microorganisms were Gram positive cocci (71% plasma coagulase negative staphylococci, 9% *Staphylococcus aureus*, 9% *Enterococcus* sp., and 6% *Streptococcus* sp.), 181 (2.4%) were Gram positive bacillus, 2105 (28%) were Gram negative *Bacillus* (32.9% *E. coli*, 23.9% *Klebsiella* sp., 16% *Pseudomonas aeruginosa*, 13% *Acinetobacter* sp., and 5.8% *Enterobacter* sp.), 21 (0.27%) were anaerobe bacteria and 305 (4%) were fungus type (96.7% *Candida* sp.). Methicillin resistance was detected as 34% in plasma coagulase negative staphylococci and 20.9% in *S. aureus*. Vancomycin resistance in enterococcus was determined as 13%. Broad spectrum beta lactamase formation was found as 34% in *E. coli* and 50% in *Klebsiella* sp. Carbapenemase production was detected as 8% in *E.coli* and 17% in *Klebsiella* sp. Resistance rates of *E.coli* and *Klebsiella* sp. to ampicillin was respectively as 44.7% and 100%, to gentamicin 26% and 27%, to amikasin 15% and 17%, to amoxicillin+clavulanate acid 30% and 35%, cefuroxime 41% and 51%, to cefepime 35% and 50%, to ceftazidime and cefotaxime 36% and 50%, and to ciprofloxacin 39.5% and 31.8%. Resistance rates of *Acinetobacter* sp. and *P. aeruginosa* to ceftazidime was respectively 78% and 22%, to ciprofloxacin 64% and 12.6%, to imipenem 63.6% and 26.5%, to gentamicin 56% and 11.8%, to amikasin 53% and 7%, to piperacillin + tazobactam 58% and 12%, to cefepime 61% and 16.6%, to cefotaxime 74.7% and 22%, and to cefoperazone + sulbactam 56.7% and 11%.

**Conclusion:** It is understood that staphylococci resistant to methicillin, which is a significant problem in our hospital, bacteria like *E. coli* and *Klebsiella* sp., and bacteria like *Pseudomonas* and *Acinetobacter* genus are multiple-drug resistant and that this resistance has undergone a change over time.

**Key Words:** bloodstream infections, blood culture, antibiotic, antimicrobial resistance

## GİRİŞ

Hastane kan akım enfeksiyonları en yaygın nozokomiyal enfeksiyonlardır (1). Tıp alanındaki ilerlemelere ve hastane enfeksiyonlarına yönelik koruma ve kontrol önlemlerine rağmen halen hastalar için en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir (2). Bu enfeksiyonlarda, erken tanı ve uygulanacak antimikrobiyal tedavi hastaların prognozu açısından büyük önem taşımaktadır (1, 2). Bakteriyemi ve sepsise yol açan etken mikroorganizmaların saptanması ve izole edilebilmesi için en güvenilir laboratuvar tanı yöntemi; kan kültürüdür (3). Günümüzde, tanıda kan kültürü şişelerindeki CO<sub>2</sub>, pH ve redoks potansiyeli değişikliklerinin floresan veya kolorimetrik yöntemlerle saptanması temeline dayanan hızlı ve otomatize kan kültür sistemleri kullanılmaktadır. Bu sistemler, inkübasyon süresini kısaltma, pozitiflik oranını arttırma, kontaminasyon riskini azaltma ve kullanım kolaylığı gibi avantajlara sahiptir (3).

Kan akım enfeksiyonlarında etken olan mikroorganizmaların ve antibiyotik duyarlılıklarının dağılımı bölgesel hatta aynı hastanenin farklı birimlerinde zaman içerisinde değişiklikler gösterebilmektedir. Etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıklarında oluşan bu değişikliklerin her merkez tarafından sürekli olarak belirlenmesi ve klinisyenlere ampirik tedavide yol gösterici olması açısından hayati önem taşımaktadır (1-5).

Bu çalışmada, tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına Ocak 2011 ve Aralık 2014 tarihleri arasında çeşitli kliniklerden gönderilen kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların tanımlanması, antibiyotiklere direnç profillerinin belirlenmesi ve sonuçların hastanemizde önceki yıllarda yapmış olduğumuz benzer çalışma ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 2011-Aralık 2014 tarihleri arasında; hastanemizin çeşitli kliniklerden tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmiş olan kan

kültürlerinin mikrobiyolojik yönden değerlendirilmesi yapılmıştır. Değerlendirme sonucunda, üreyen mikroorganizmaların türü ve gönderen kliniklere göre dağılımları incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak saptanmıştır.

### Aerob Kan Kültürü

BACTEC 9120 (Becton-Dickinson Diagnostic Instrument Systems, USA) otomasyon sistemi ile takip edilen kan kültür şişelerinden “pozitif uyarı” verenlerden Kanlı Agar, Çikolatamsı Agar ve Mac Conkey Agar besiyerlerine pasajları yapılmıştır. Bakteri morfolojisi yönünden Gram boyama ile değerlendirilmiştir. Mikroorganizmaların tanımlanması konvansiyonel yöntemler (katalaz, koagülaz, indol, üreaz, hareket, sitrat, TSI-Triple Sugar Iron gibi) ve gerektiğinde BD Phoenix Otomatize Mikrobiyoloji Tanımlama Sistemi (Becton Dickinson and Company, Sparks, USA) ile tanımlanan mikroorganizmaların antibiyotik diskleri (Oxoid) kullanılarak bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon metodu ile araştırılmış ve Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical Laboratory Standards Institute-CLSI) kriterlerine göre değerlendirilmiştir (6). İstatistiksel hesaplamalarda; Fisher’in kesin kare testi (Fisher’s Exact test, yanılma düzeyi p<0,05) uygulanmıştır.

### Anaerob Kan Kültürü

Anaerob kan kültürlerinden hazırlanan Gram preparasyonlarda bakteri görülmesi üzerine Schaedler Agar besiyerine %5 koyun kanı ve 1 mg/mL K1 vitamini eklenerek hazırlanan Anaerob Kanlı Agar, fenil etil alkollü anaerob Kanlı Agar ve kanamisin-vankomisinli anaerob Kanlı Agara ekimleri yapılmıştır. Besiyerleri, anaerobik ortam sağlayan Anaero-Gen (Oxoid ve Mitsubishi Gas Company) kullanılarak anaerobik jarlarda 37 °C’de 2-5 gün inkübe edilmiştir. Ayrıca anaerob kan kültüründe görülen bakterilerin

aerob ya da aerotolerant bakteri olabileceği de düşünülerek kan kültürlerinden iki adet Çikolatamsı Agar ve Kanlı Agar besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Çikolatamsı Agar ve Kanlı Agar besiyerlerinden birer tanesi 37 °C'de 24-48 saat, diğerleri ise CO<sub>2</sub>'li ortamda 37 °C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonucunda besiyerlerinde üreme olması halinde, üreyen bakterilerden Gram preparasyonlar hazırlanmıştır. Besiyerlerindeki koloni morfolojileri ve Gram boyanma özellikleri kayıt edilerek standart mikrobiyolojik laboratuvar yöntemleri ile bakterilerin tanısı yapılmıştır.

Anaerob inkübasyon sonucunda anaerob besiyerlerinde üreme görülmesi halinde, üreyen bakterilerden Gram boyama yapılmış ve bakterinin ürettiği besiyeri ile kolonilerin morfolojik özellikleri kayıt edilmiştir. Yalnızca anaerob besiyerlerinde ürettiği belirlenen bakteriler ise üredikleri besiyeri, mikroskopik görüntüleri ve koloni morfolojileri göz önünde bulundurularak API 32 ID (bio Merieux, Fransa) kiti ile üretici firma direktifleri doğrultusunda tanımlanmıştır.

## BULGULAR

Bu çalışmada; 22366 hastadan alınan toplam 50850 kan kültürü incelenmiştir. Üreyen kan kültür örneklerinin geldiği kliniklere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Kan kültüründe en çok üreme, acil servis/gözlem ünitesinde (%23) ve iç hastalıkları servisinde (%20) tespit edilmiştir.

Kan kültürlerinin 7510 (%14,76)'sında üreme saptanmıştır. Üreyen mikroorganizmaların 5075 (%67,57)'si Gram pozitif bakteri, 2109 (%28)'i Gram negatif bakteri, 1 (%0,01)'i *Mycobacterium tuberculosis*, 21 (%0,27)'si anaerob bakteri ve 305 (%4)'ü mantar türü olarak belirlenmiştir (Şekil 1). Gram pozitif bakterilerin 4894 (%65)'i Gram pozitif koklar (3643 koagülaz negatif stafilokok, 444 *Staphylococcus aureus*, 316 *Streptococcus* sp., 464

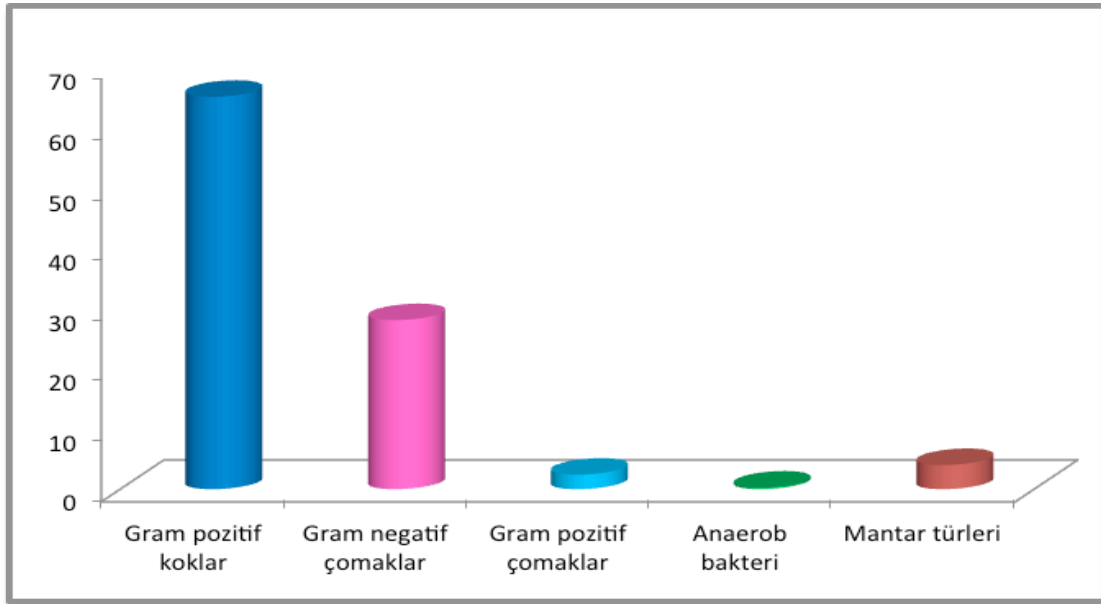
*Enterococcus* sp., 27 *Micrococcus* sp.) ve 181 (%2,41)'i Gram pozitif çomaklar (8 *Corynebacterium* sp., 1 *Listeria* sp. ve 172 diğer Gram pozitif çomaklar)'tır (Şekil 2). Gram negatif bakterilerin 694'ü *Escherichia coli*, 504'ü *Klebsiella* sp., 339'u *Pseudomonas* sp., 278'i *Acinetobacter* sp., 123'ü *Enterobacter* sp., 54'ü *Stenotrophomonas maltophilia*, 36'sı *Serratia* sp., 31'i *Proteus* sp., 13'ü *Morganella* sp., 12'si *Citrobacter* sp., sekizi *Salmonella* sp., beşi *Alcaligenes xylosoxidans*, dördü *Neisseria* sp., ikisi *Haemophilus influenza*, ikisi *Burkholderia* sp., ikisi *Aeromonas hydrophila*, biri *Kingella* sp. ve biri *Moraxella catarrhalis* olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3). Anaerob bakterilerin 11'i *Peptostreptococcus anaerobius*, beşi *Bacteriodes fragilis*, ikisi *Propionibacterium acnes*, ikisi *Clostridium* sp. ve biri *Fusobacterium* sp. olarak belirlenmiştir. İzole edilen mantar türlerinin 295'i *Candida* sp., yedisi *Fusarium* sp., ikisi *Rhodotorula* sp. ve biri *Saccharomyces cerevisiae* olarak saptanmıştır.

Hastadan alınan kan kültür şişe sayısı, üreyen mikroorganizmanın cinsi, mikroorganizma yükü, üreme süreleri ve hastanın klinik takibini yapan hekimle iletişim bilgileri dikkate alınarak, kontaminasyon oranı %0,49 olarak belirlenmiştir. Yalancı negatiflik görülmemiştir. 17 kan kültür şişesi yalancı pozitif olarak değerlendirilmiştir.

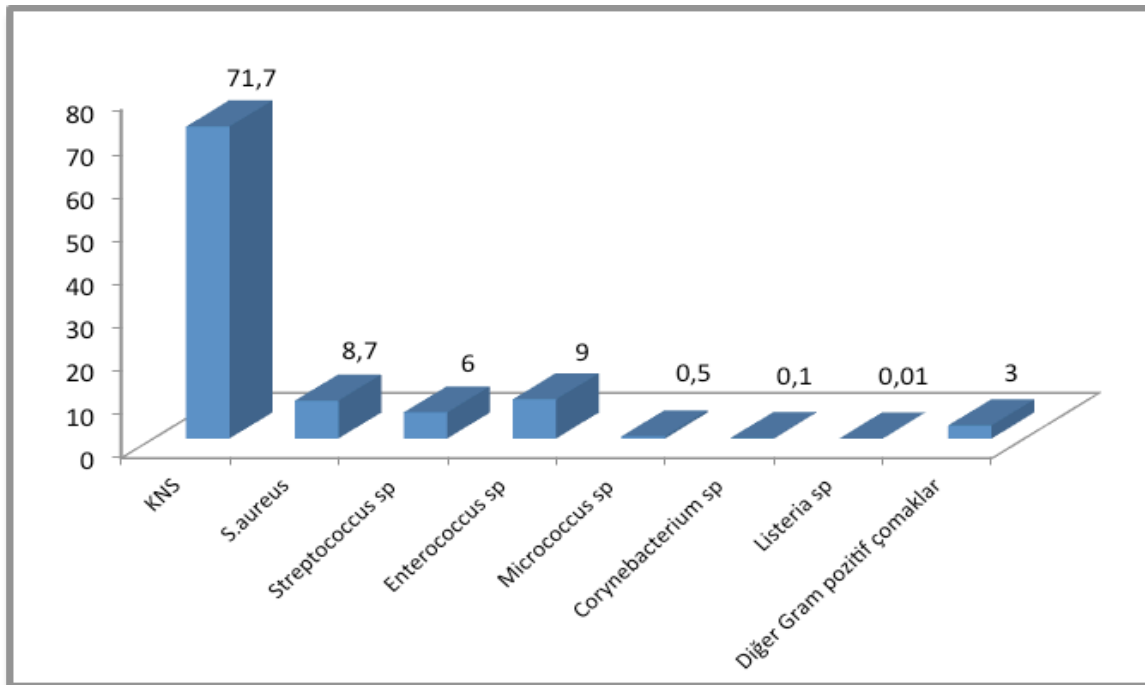
Metisilin direnci, koagülaz negatif stafilokoklar (KNS)'da %34 (3643/1239), *S. aureus*'da %20,9 (444/93) olarak tespit edilmiştir. Tüm stafilokokların metisiline direnç oranları Şekil 4'de verilmiştir. Stafilokoklarda vankomisin ve teikoplanin direnci saptanmamıştır. Enterokoklarda vankomisin direnci %13 olarak tespit edilmiştir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oluşumu *E. coli*'de %34 ve *Klebsiella* sp.'de %50 olarak bulunmuştur. Karbapenemaz üretimi *E. coli*'de %8 ve *Klebsiella* sp.'de %17 olarak saptanmıştır.

Tablo 1. Kliniklere göre etken üreyen kan kültürlerinin dağılımı (n=7510)

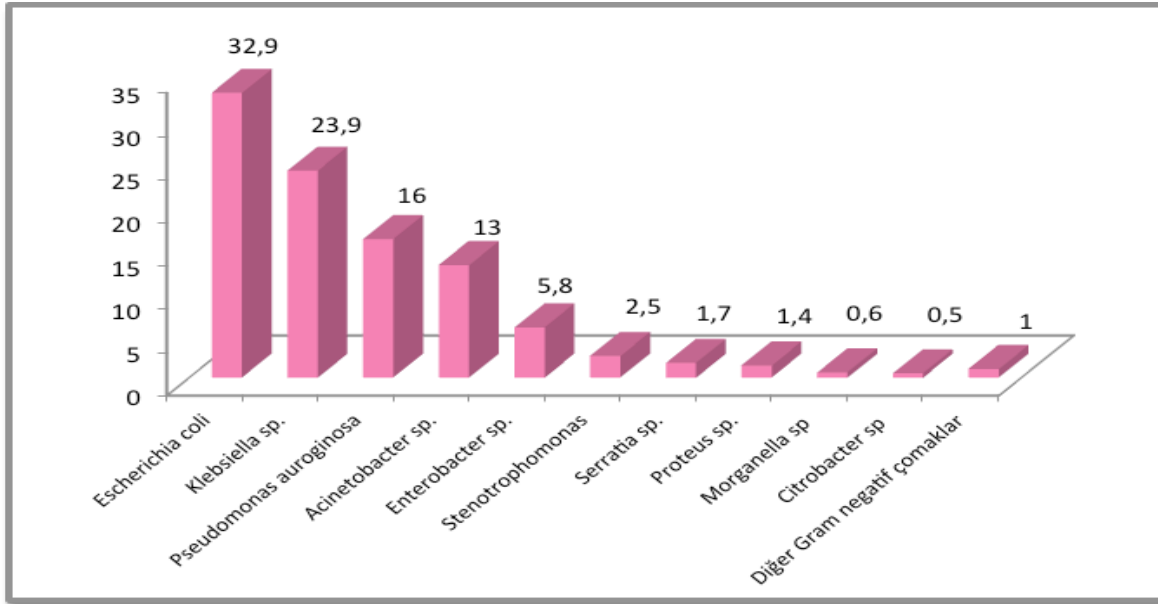
Klinikler / Servisler	Üreme olan Kan Kültürü	
	Sayı	%
Acil Servis ve Gözlem Ünitesi	1726	23
İç Hastalıkları	1500	20
Cerrahi Servisi	1122	15
Yoğun Bakım Ünitesi	975	13
Çocuk Hastalıkları	890	12
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi	450	6
Nöroloji-Beyin Cerrahisi	225	3
Kadın ve Doğum Hastalıkları	70	1
Çocuk Cerrahisi	68	1
Göğüs Hatalıkları	63	1
Yanık Servisi	61	1
Ortopedi ve Travmatoloji	60	1
Diğer	300	4



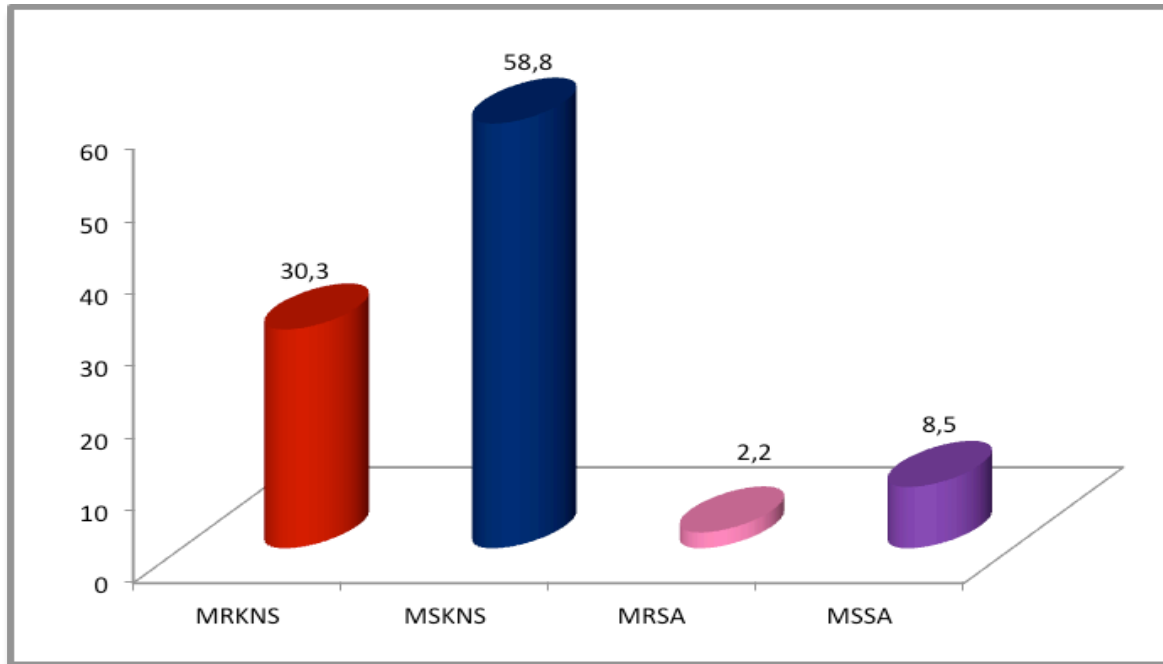
Şekil 1. Kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların % dağılım oranları



Şekil 2. Kan kültüründe üreyen Gram pozitif bakterilerin sıklık sırasına göre dağılımları (n=5.075)



Şekil 3. Kan kültüründe üreyen Gram negatif çomakların sıklık sırasına göre % dağılımı (n=2.105)

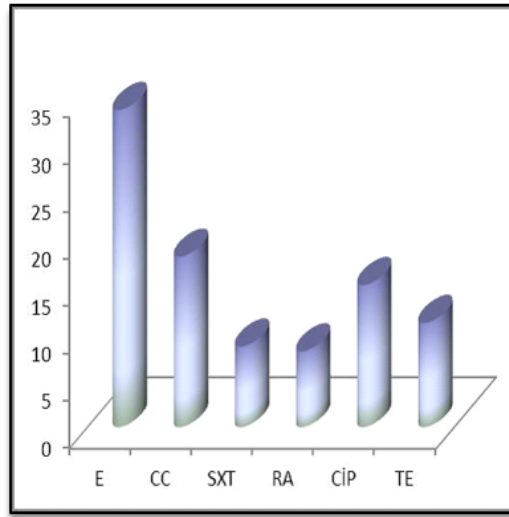


MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocoklar; MSKNS: Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilocoklar; MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*; MSSA: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*

Şekil 4. Kan kültüründe üreyen Gram pozitif bakterilerin sıklık sırasına göre dağılımları (n=5.075)

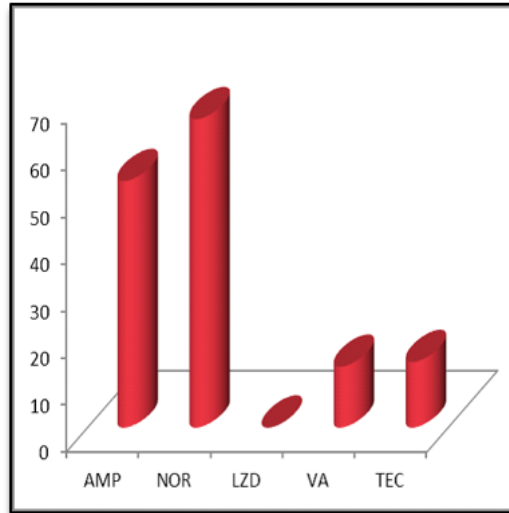
Kan kültüründe üreyen Gram pozitif mikroorganizmalardan *S. aureus*'un eritromisin (%33,5), klindamisin (%18), rifampisin (%8), sulfametoksazol+trimetoprim (%8,5), siprofloksasin (%15) ve tetrasiklin (%11) için

direnç durumları Şekil 5'de ve enterokokların ampisilin (%52,6), norfloksasin (%65,8), linezolid (%0), vankomisin (%13) ve teikoplanin (%14) için direnç durumları Şekil 6'da verilmiştir.



E (Eritromisin), CC (Klindamisin), SXT (Sulfametoksazol+Trimetoprim), RA (Rifampisin), CIP (Siprofloksasin), TE (Tetrasiklin)

Şekil 5. *S. aureus*'un antibiyotiklere direnç % oranları



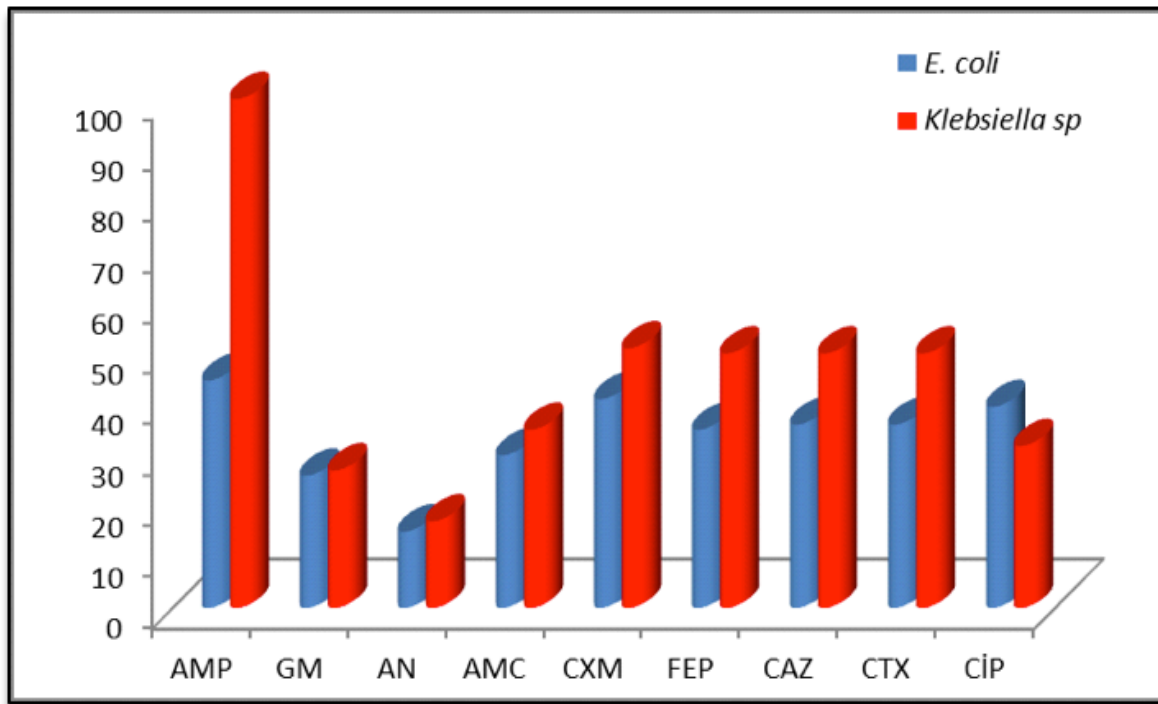
AMP (Ampisilin), NOR (Norfloksasin), LZD (Linezolid), VA (Vankomisin), TEC (Teikoplanin)

Şekil 6. Enterokokların antibiyotiklere direnç % oranları



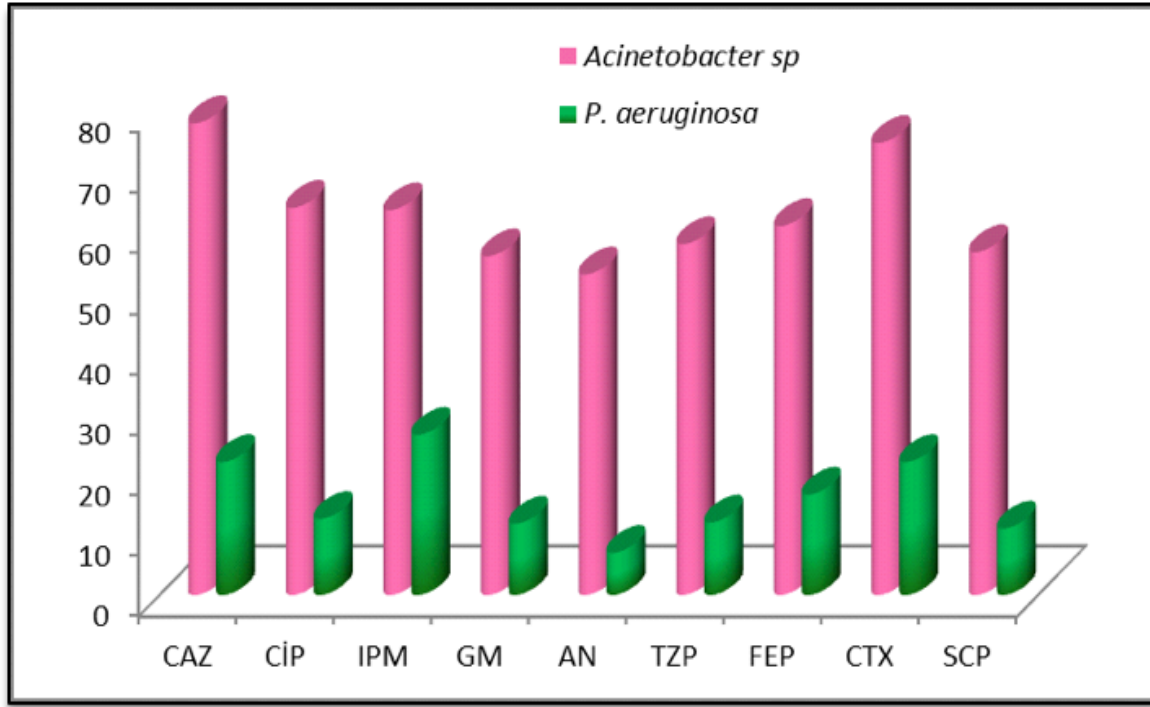
*E. coli* ve *Klebsiella* sp.'nin sırasıyla ampisilin (%44,7 ve %100), gentamisin (%26 ve %27), amikasin (%15 ve %17), amoksisilin + klavulanik asid (%30 ve %35), sefuroksim (%41 ve %51), sefepim (%35 ve %50), seftazidim ve sefotaksim (%36 ve %50), siprofloksasin (%39,5 ve %31,8) için direnç oranları Şekil 7'de gösterilmiştir.

*Acinetobacter* sp. ve *P. aeruginosa*'nın sırasıyla seftazidim (%78 ve %22), siprofloksasin (%64 ve %12,6), imipenem (%63,6 ve %26,5), gentamisin (%56 ve %11,8), amikasin (%53 ve %7), piperasilin + tazobaktam (%58 ve %12), sefepim (%61 ve %16,6), sefotaksim (74,7 ve %22) ve sefoperazon + sulbaktam (%56,7 ve %11) için direnç oranları Şekil 8'de yer verilmiştir.



AMP (Ampisilin), AN (Amikasin), AMC (Amoksisilin + Klavulanik asit), CXM (Sefuroksim), FEP (Sefepim), CAZ (Seftazidim), CTX (Sefotaksim), CIP (Siprofloksasin)

Şekil 7. *E. coli* ve *Klebsiella* sp.'nin antibiyotiklere direnç % oranları

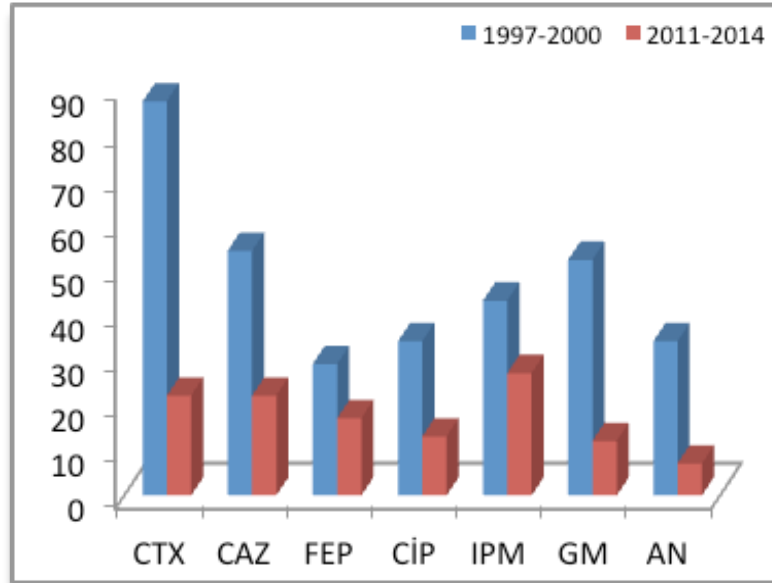


CAZ (Seftazidim), CIP (Siprofloksasin), IMP (İmipenem), GN (Gentamisin), AN (Amikasin), FEP (Sefepim), TZP (Piperasilin + Tazobaktam), CTX (Sefotaksim), SCP (Sefoperazon + Sulbaktam)

Şekil 8. *Acinetobacter sp.* ve *P. aeruginosa*'nın antibiyotiklere direnç % oranları antibiyotiklere direnç % oranları

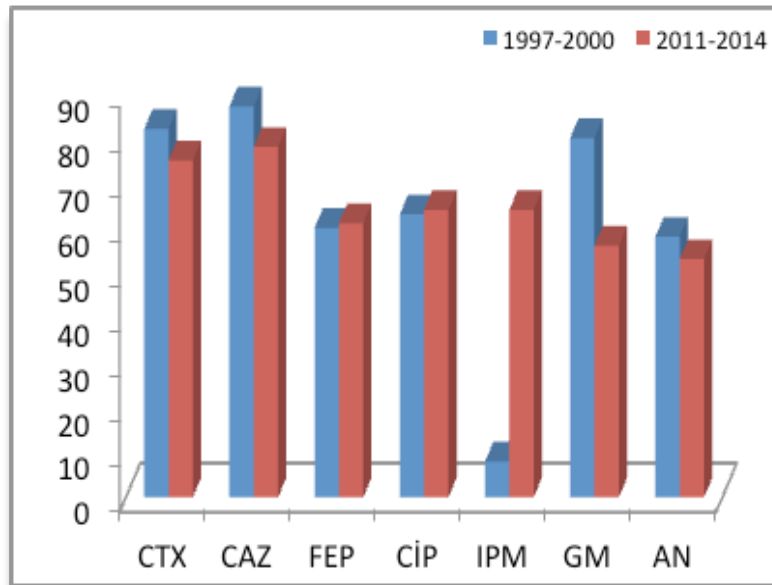
1997-2000 yılları arasında yapmış olduğumuz çalışma ile bu çalışmamızın sonuçları kıyaslandığında; *Pseudomonas* cinsi bakterilerin sefotaksim (%87 ve %22) ( $p<0,001$ ), seftazidim (%54 ve %22) ( $p<0,001$ ), siprofloksasin (%34 ve %13) ( $p<0,005$ ), gentamicin (%52 ve %12) ( $p<0,001$ ) ve amikasin (%34 ve %7) ( $p<0,001$ ) için direnç oranlarında yıllar içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Sefepim (%29

ve %17) ve imipenem (%43 ve %27) için anlamlı olmasada bir düşüş göze çarpmaktadır (Şekil 9). *Acinetobacter* cinsi bakterilerde ise imipenem (%8 ve %64) ( $p<0,001$ ) direncinde önemli derecede artış saptanmıştır. Sefotaksim (%82 ve %75), seftazidim (%87 ve %78), sefepim (%60 ve %61), siprofloksasin (%63 ve %64), gentamisin (%80 ve %56) ve amikasin (%58 ve %53) için direnç oranlarının karşılaştırılması Şekil 10'da verilmiştir.



CTX (Sefotaksim), CAZ (Seftazidim), FEP (Sefepim), CIP (Siprofloksasin)  
IMP (İmipenem), GN (Gentamisin), AN (Amikasin)

Şekil 9. 1997-2000 ve 2011-2014 yıllarında *Pseudomonas* cinsi bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç % oranlarının karşılaştırılması



CTX (Sefotaksim), CAZ (Seftazidim), FEP (Sefepim), CIP (Siprofloksasin)  
IMP (İmipenem), GN (Gentamisin), AN (Amikasin)

Şekil 10. 1997-2000 ve 2011-2014 yıllarında *Acinetobacter* cinsi bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç % oranlarının karşılaştırılması

## TARTIŞMA

Tıp alanında büyük ilerlemelere rağmen, kan akım enfeksiyonları modern dünyada giderek büyüyen bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir (1). Bu enfeksiyonlara; invaziv girişimler, gelişen immünsüpresyon ve hastanede yatış sürelerinin uzaması gibi nedenler yol açabilmektedir ve pek çok çalışmada; kan akım enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %30'unun uygunsuz ampirik antimikrobiyal tedavi aldığı ve bunun endişe verici olduğu vurgulanmaktadır (1-9). Hızlı ve doğru tanı hastanın tedavisi açısından kritik öneme sahiptir (1). Kan kültürlerinden en sık izole edilen bakterilerin Gram pozitif bakteriler olduğu rapor edilmektedir (1-4).

Ülkemizde kan kültürlerinden üretilen Gram pozitif bakterilerin izolasyon oranı %27-80 arasında, Gram negatif bakterilerin izolasyon oranı ise %10-64 arasında değişmektedir (10-18). Çalışmamızda; Gram pozitif bakterilerin üreme oranı %67,5, Gram negatif bakterilerin üreme oranı ise %28 olarak tespit edilmiştir. Son zamanlara kadar kan kültürlerinde kontaminant olduğu düşünülen KNS, bakteriyemilerde en sık izole edilen bakterilerdir (19). Ülkemizde son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda da bakteriyemi etkeni olarak Gram pozitif bakteriler arasında en sık KNS (%79-91) izole edilmiştir (14, 15, 17). Çalışmamızda da Gram pozitif bakterilerden en sık KNS (%71), ikinci sıklıkta *S. aureus* (%9) ve *Enterococcus* sp. (%9) izole edilmiştir. KNS; normal florada bulunduğu ve kolayca kolonize olabildikleri için kan kültürlerinde üredikleri zaman gerçek etken ya da kontaminasyon olup olmadığının detaylı olarak incelenmesi gerekmektedir (3, 10, 14, 20). Çalışmamızda, kontaminasyon oranı %0,49 olarak belirlenmiştir.

Metisilin direnci, *S. aureus*'ta farklı bölgelerde veya aynı bölgede yer alan farklı sağlık kuruluşları arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi 2011 Yıllık Raporuna göre *S. aureus*'da metisilin direnci %31,5

olarak bildirilmiştir (21). 2008-2012 yılları arasında yapılan bir çalışmada ise yıllara göre %35'ten %18,5'e azalan metisilin direnç oranları tespit edilmiştir (22). Çalışmamızda, KNS ve *S. aureus*'da metisilin direnci sırasıyla %24 ve %20 oranında bulunmuştur. 1997-2000 yılları arasında yapmış olduğumuz çalışmada ise KNS ve *S. aureus*'da metisilin direnci sırasıyla %56 ve %51 oranında belirlenmiştir (23). Bu sonuçlar; hastanemizde önceki yıllara göre *S. aureus*'un metisilin direncinde önemli ölçüde bir düşüş olduğunu göstermektedir ( $p<0,05$ ). Bu aynı zamanda, hastanemizde Enfeksiyon Kontrol Komitesi çalışmalarının da etkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda; KNS'den sonra en sık izole edilen *Enterobacteriaceae* üyelerinden *E. coli* (%33) ve *Klebsiella* (%24) cinsi bakteriler, nonfermentatif Gram negatif çomaklardan ise *P. aeruginosa* (%16) ve *Acinetobacter* (%13) cinsi bakteriler saptanmıştır. Günümüzde çoğul dirençli bakterilerde artış görülmektedir. Bunların başında GSBL üreten *Enterobacteriaceae* üyeleri gelmektedir. GSBL pozitif bakteriler Gram negatif bakterilere etkili tüm penisilinleri, üçüncü kuşak başta olmak üzere sefalosporinleri ve monobaktamları inaktive edebilmektedir. GSBL'nin hidrolizleyemediği antibiyotikler olarak elde yalnızca penisilinlerden temosilin, sefalosporinlerden sefamisin grubu (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol) ve karbapenemler kalmıştır. Ayrıca GSBL oluşturan bakteriler, GSBL üretiminden sorumlu genleri taşıyan plazmidlerin diğer direnç genlerini de beraber taşınmaları nedeniyle amikasin ve netilmisin gibi aminoglikozidler, kinolonlar ve trimetoprim/sülfametoksazol gibi diğer pek çok antibiyotiğe de direnç kazanabilmektedir. Bu durum, bu enzimleri sentezleyen bakteriler ile oluşan kan akım enfeksiyonlarında tedavi başarısızlıklarına, mortalite ve hastane masraflarında önemli artışa neden olmaktadır (24). GSBL üretimi coğrafik bölgeye, hastane tipine ve hasta özelliklerine göre değişiklik göstermektedir (25). Ülkemizde, 2011-

2014 yılları arasında yapılan değişik çalışmalarda; Gram negatif bakterilerdeki GSBL üretimi *E. coli*'de %32-67 ve *Klebsiella* cinsi bakterilerde %38-%74 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (12, 17, 26, 27). Çalışmamızda, GSBL üretimi *E. coli*'de %34 ve *Klebsiella* cinsi bakterilerde %50 olarak bulunmuştur. 2001-2009 tarihleri arasında hastanemizde yaptığımız bir çalışmada; kan kültürlerinden izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella* cinsi bakterilerde GSBL üretimi sırasıyla %38,5 ve %44 olarak tespit edilmiştir (28).

GSBL oluşturan Gram negatif bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler, beta-laktamazların hidrolizine karşı stabil olmaları nedeniyle iyi bir seçenektir. Ancak tedavide sık kullanılmaları nedeniyle son yıllarda bu ajanlara karşı artan direnç tüm dünyada önemli bir endişe haline gelmiştir. Çalışmamızda, karbapenem direnci *E. coli* ve *Klebsiella* cinsi bakterilerde sırasıyla %8 ve %17 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda *E. coli* için karbapenem direnci belirlenmezken *Klebsiella* cinsi bakterilerde karbapenem direnci %16 olarak bulunmuştur (12, 14, 17).

Nonfermantatif bakterilerden *Pseudomonas* cinsi bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonların tedavisinde sefalosporinlerden sıklıkla tercih edilen seftazidim için direnç oranları ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda; %34-54,8 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. (18, 29-32). Çalışmamızda, *Pseudomonas* cinsi bakterilerin seftazidim için direnç oranı %22 olarak bulunmuştur. Diğer sefalosporinlerden sefotaksim ve sefepim direnç oranları sırasıyla %22 ve %17 olarak belirlenmiştir. *Acinetobacter* cinsi bakterilerde ise seftazidim (%78), sefotaksim (%74,7) ve sefepim (%61) için direnç oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Karbapenemler, bakteriyel dirence karşı geliştirilmiş en etkili beta-laktam antibiyotikler olarak bilinmektedir. Ancak, son dönemlerde bazı bakteriler tarafından üretilen karbapenamaza bağlı direnç artışı endişe yaratmaktadır. (32). Ülkemizde yapılan çalışmalarda; *Pseudomonas* cinsi

bakterilerde imipenem için direnç oranları %5-38 arasında bildirilmektedir (16, 30-33). Çalışmamızda; imipenem direnci %26,5 olarak bulunmuştur. *Acinetobacter* sp.'de ise imipenem direnci çok yüksek tespit edilmiştir (%63,6). Ülkemizde ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda; *Acinetobacter* cinsi bakterilerde karbapenem direnci gittikçe artan oranlarda bildirilmektedir. Ülkemizde 2000-2004 yılları arasında yapılan bir çalışmada; *Acinetobacter*'lerde imipenem ve meropenem için direnç oranlarının sırasıyla %19'dan %62'ye ve %15,5'ten %55,9'a yükseldiği belirlenmiştir (35). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ise imipenem ve meropenem direnç oranları sırası ile 1999 yılında %33 ve %53, 2001 yılında %37 ve %68, 2006 yılında ise %63 ve %74 olarak bildirilmiştir (36).

Siprofloksasin *P. aeruginosa* dahil hastane kaynaklı Gram negatif bakteriler ile meydana gelen enfeksiyonlarda etkili bir ajan olarak kullanılmaktadır (29). Ülkemizde yapılan çalışmalarda *P. aeruginosa*'da siprofloksasin için %9-39 arasında değişen oranlarda direnç bildirilmektedir (18, 30-32, 34). Çalışmamızda, hastanemizde *P. aeruginosa*'da siprofloksasin için %12,6 oranında direnç saptanmıştır. *Acinetobacter* cinsi bakterilerde ise yüksek (%64) oranda direnç tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda da *Acinetobacter* izolatlarında siprofloksasine karşı %75-84 arasında değişen yüksek direnç oranları bildirilmektedir (18, 32, 37).

*Pseudomonas* cinsi enfeksiyonların tedavisinde aminoglikozitler sinerji elde etmek amacıyla kombine tedavinin bir parçası olarak kullanılmaktadır (32). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda, amikasin için %10,7-%32 arasında değişen oranlarda direnç bildirilmektedir (30-32, 34). Çalışmamızda; amikasin ve getamisin için direnç oranları sırasıyla %7 ve %12 olarak tespit edilmiştir. *Acinetobacter* cinsi bakterilerde ise gentamisin (%56) ve amikasin (%53) için yüksek direnç oranları saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda, amikasin için %32-59 ve gentamisin için %54-93 oranlarında direnç bildirilmektedir (18, 37, 38).

Hastanemizde zaman içerisinde gelişen direnç durumunu değerlendirmek amacıyla 1997-2000 yılları arasında yapmış olduğumuz çalışma ile bu çalışma sonuçlarımızı kıyasladığımızda; *Pseudomonas* cinsi bakterilerde sefotaksim, seftazidim, siprofloksasin, gentamisin ve amikasin için direnç oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ( $p<0,001$ ), *Acinetobacter* cinsi bakterilerde ise imipenem direncinde anlamlı bir artış gözlenmektedir ( $p<0,001$ ).

Sonuç olarak; hastanemizde önemli problem olan metisiline dirençli stafilkoklar, *E. coli* ve *Klebsiella* cinsi bakteriler, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* cinsi bakterilerin çoklu ilaç direncine sahip oldukları ve bu direncin zaman içinde değişim gösterdiği anlaşılmaktadır. Bu nedenle, klinisyen için doğru tedavi politikalarının oluşturulması, özellikle yoğun bakım ve cerrahi kliniklerinde yatan hastalardan izole edilen etken mikroorganizmaların tespiti ve antibiyotik direnç paternlerinin periyodik olarak belirlenmesi büyük önem taşımaktadır.

#### TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlileri Enes HACIİSLAMOĞLU, Onur YILDIRIMER ve Deniz TURAN'a katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Kaye KS, Marchaim D, Chen TY, Baures T, Anderson DJ, Choi Y, et al. Effect of nosocomial bloodstream infections on mortality, length of stay, and hospital costs in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2014; 62 (2): 306-11.
2. Lambert ML, Suetens C, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Morales I, et al. Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2011; 1 (1): 30-8.
3. Jian-nong WU, Tie-er GAN, Yue-xian ZHU, Jun-min CAO, Cong-hua JI, Yi-hua WU, et al. Epidemiology and microbiology of nosocomial bloodstream infections: analysis of 482 cases from a retrospective surveillance study. *Biomed & Biotechnol*, 2015; 16 (1): 70-7.
4. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect*, 2013; 19 (6): 501-9.
5. Roh KH, Kim JY, Kim HN, Lee HJ, Sohn JW, Kim MJ, et al. Evaluation of BACTEC Plus aerobic and anaerobic blood culture bottles and BacT/Alert FAN aerobic and anaerobic blood culture bottles for the detection of bacteremia in ICU patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012; 73 (3): 239-42.
6. Anonymous. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty First Informational Supplement, M100-S25. ISBN: 1-56238-989-0, Wayne, CLSI, 2015.
7. Sogaard M, Norgaard M, Dethlefsen C, Schonheyder HC. Temporal changes in the incidence and 30-day mortality associated with bacteremia in hospitalized patients from 1992 through 2006: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*, 2011; 52: 61-9.
8. Sharma DK, Tiwari YK, Vyas N, Maheshwari RK. An investigation of the incidence of nosocomial infections among the patients admitted in the intensive care unit of a tertiary care hospital in Rajasthan. *Int J Curr Microbiol*, 2013; 2 (10): 428-35.
9. Fram D, Okuno MFP, Taminato M, Ponzio V, Manfredi SR, Grothe C, et al. Risk factors for bloodstream infection in patients at a Brazilian hemodialysis center: a case-control study. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 158.
10. Balıkcı A, Belas Z, Topkaya AE. Kan kültürü pozitifliği: etken ya da kontaminasyon mu? *Mikrobiyol Bul*, 2013; 47 (1): 135-40.
11. Yılmaz S, Gümral R, Güney M, Bedir O, Üsküdar Güçlü A, Duyan S, et al. İki yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Derg*, 2013; 55: 247-52.
12. Ulusan-Gündoğdu DZ, Çopur-Çiçek A, Mutlu MA, Koçyiğit S. Kan kültürlerinden izole edilen gram negatif çomaklar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Eur J Health Sci*, 2015; 1 (2): 58-62.
13. Özkaya E, Tümer S, Kirişçi Ö, Çalışkan A, Erdoğan P. Son iki yılda Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2015; 72 (2): 115-22.
14. Çopur-Çiçek A, Şentürk-Köksal Z, Ertürk A, Köksal E. Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2011; 68: 175-84.
15. Çetin F, Mumcuoğlu İ, Aksoy A, Gürkan Y, Aksu N. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2014; 71 (2): 67-74.
16. Duman Y, Kuzucu Ç, Çuğlan SS. Kan Kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Erciyes Med J*, 2011; 33: 189-96.
17. Ece G. Kan kültüründe üreyen izolatların dağılımı ve antibiyotik duyarlılık profilinin incelenmesi. *Haseki Tıp Bülteni*, 2013; DOI : 10.4274/Haseki.1044.
18. Uzun BK, Güngör S, Yurtsever SG, Afşar İ, Demirci M. Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. *ANKEM*, 2012; 26 (2): 55-60.
19. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial blood stream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study BSI in US Hospitals. *Clin Infect Dis*, 2004; 39: 309-17.
20. Köksal F, Yasar H, Samasti M. Antibiotic resistance patterns of coagulase-negative staphylococcus strains isolated from blood cultures of septicemic patients in Turkey. *Microbiol Res*, 2009; 164: 404-10.

21. Anonymous. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi 2011 Yıllık Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı, 2011, <http://uamds.thsk.gov.tr>, (Erişim Tarihi:01.04.2016)
22. Çetinkol Y, Çakır F, Enginyurt Ö. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında metisiline direnç yıllara göre değişimi. ANKEM, 2013; 27 (1): 38-42.
23. Köksal F, Samastı M. Kan örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 2001;32: 187-92.
24. Trecarichi EM, Cauda R, Tumbarello M. Detecting risk and predicting patient mortality in patients with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections. Future Microbiol, 2012; 7 (10): 1173-89.
25. Beşirbellioğlu B. Dirençli gram-negatif bakteri sorunu. Yoğun Bakım Derg, 2010; (9) 4: 173-81.
26. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karamişe M. Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. ANKEM, 2010; 24 (2):86-91.
27. Karaayak Uzun B, Güngör S, Şerifhan İlgün M, Özdemir R, Baran N, Yüksel Ergin Ö. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve in-vitro antibiyotiklere direnç paternleri. ANKEM, 2012; 26 (4):181-6.
28. Köksal F, Sirekbasan S, Ak K, Küçükbasmacı Ö, Samastı M. Kan kültürlerinden izole edilen genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oluşturan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinin prevalansı ve antimikrobiyal direnç paternleri. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 2009; 39 (1-2): 31-35.
29. Şener A, Atay T, Gülay Z, Türker M. Çoklu dirençli *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde siprofloksasin-amikasin, siprofloksasin-sefepim, seftazidim-amikasin, sefepim-amikasin kombinasyonlarının in-vitro sinerjistik etkinliklerinin araştırılması. ANKEM, 2003; 17 (4): 388-92.
30. Coşar M, Tuncer İ, Arslan U. Kan kültürlerinde üreyen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç profili. Enfeksiyon Derg, 2009; 23 (2): 47-50.
31. Dündar D, Sönmez Tamer G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnci: üç yıllık değerlendirme. Ankem, 2009; 23 (1): 17-21.
32. Gültekin E, Uyanık MH, Hancı H, Erdil Z, Gelen FN, Çelebi S. Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM, 2014; 28 (3): 79-8.
33. Cesur S, Albayrak F, Birengel S, Kolcu Z, Tekeli E. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının karbapenem ve diğer beta laktam antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 2002; 32 (3-4): 203-6.
34. Ersöz G, Otağ F, Bayındır İ, Kandemir Ö, Aslan G, Kaya A. Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnci ve karbapenemlere dirençli suşlar için meropenemin MİK değerleri. ANKEM, 2004; 18 (1): 28-31.
35. Gazi H, Sürücüoğlu S, Kurutepe S, İnmez E, Dinç G, Özbakkaloğlu B. Yoğun bakım ünitesi ve diğer ünitelerde yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında in-vitro antibiyotik direnci. ANKEM, 2005; 19 (3):115-8.
36. Landman D, Bratu S, Kochar S, Panwar M, Trehan M, Doymaz M, et al. Evolution of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, Ny. J Antimicrob Chemother, 2007; 60 (1):78-82.
37. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci. ANKEM, 2011; 25 (1): 22-6.
38. Gözütok F, Mutlu Sarıgül F, Çelik İ, Berk E, Aydın B, Güzel D. Hastane infeksiyonu etkeni *Acinetobacter baumannii* suşlarının antimikrobiyal direnç oranlarının araştırılması. ANKEM, 2013; 27 (1): 7-12.