

# NOZOKOMİYAL İNFEKSİYON ETKENİ GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ DURUMU: ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ SÜRVEYANS VERİSİ (2011-2015)\*

Gülşen HAZIROLAN<sup>1</sup>, Dilek KANYILMAZ<sup>2</sup>, İpek MUMCUOĞLU<sup>1</sup>, Hürrem BODUR<sup>3</sup>,  
Meltem Arzu YETKİN<sup>3</sup>, Neriman AKSU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

<sup>2</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Kontrol Komitesi, ANKARA

<sup>3</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

## ÖZET

Nozokomiyal infeksiyonlar bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir problemdir. Nozokomiyal infeksiyon etkeni olan Gram negatif bakterilerde direnç oranlarının sürekli arttığı izlenmektedir. Çalışmamızın amacı, hastanemizdeki nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak sıklıkla saptadığımız Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık oranlarını ortaya koyarak ampirik tedavide seçilecek ajanları belirlemektir. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin kliniklerinde ve yoğun bakım ünitelerinde Ocak 2011-Aralık 2015 tarihleri arasında yatan, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre hastane infeksiyonu olarak kabul edilen 1,074 *Acinetobacter* spp., 443 *Pseudomonas* spp., 308 *Escherichia coli*, 283 *Klebsiella* spp. suşu değerlendirilmiştir. Ocak 2011-Mart 2014 tarihleri arasında bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) cihazı ile yapılmıştır. Mart 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında ise bakterilerin tanımlanması MALDI TOF MS (Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/ionizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi) (Bruker, Almanya), antibiyotik duyarlılık testleri ise Phoenix (Becton Dickinson, Belçika) cihazı ile yapılmıştır. 2011-2015 yılları arasında toplam 3,016 hastane infeksiyonundan 3,016 etken izole edilmiştir. Bu etkenlerin dağılımına bakıldığında, 2,210'unu (% 73.3) Gram negatif bakteriler oluşturmuştur. En sık izole edilen nozokomiyal Gram negatif etken *Acinetobacter baumannii* olmuştur ve antibiyotiklere yüksek oranlarda dirençli olduğu tespit edilmiştir. *E.coli* suşlarında yıllar içinde artan karbapenem direnci saptanmıştır. Çoklu ilaç direnci geliştiren *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. infeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen kolistin sırası ile % 1.6 ve % 2.7 oranında direnç gözlenirken, *Klebsiella* spp. suşlarında da % 8.1 oranında kolistin direnci gözlenmiştir. Bazı antibiyotiklerde yıllar arasında saptanan direnç oranlarındaki dalgalanmaların, farklı klonlara bağlı nozokomiyal infeksiyonlar nedeniyle olduğu düşünülmüştür.

Dirençli Gram negatif bakterilerle gelişen hastane infeksiyonlarının tedavisi güçleşmektedir. Hastanemizdeki infeksiyon etkeni Gram negatif bakterilere en etkili antibiyotiklerin karbapenem grubu olduğu ve bunları kinolon ve aminoglikozidlerin izlediği tespit edilmiştir. Ancak karbapenemlere karşı direnç artışı dikkat çekicidir.

**Anahtar sözcükler:** *Acinetobacter* spp., antibiyotik direnç, *E.coli*, *Klebsiella* spp., nozokomiyal infeksiyon, *Pseudomonas* spp.

## SUMMARY

### Antimicrobial Susceptibility Pattern of Nosocomial Gram Negative Pathogens: Surveillance Data of Ankara Numune Education And Research Hospital (2011-2015)

As is seen worldwide, nosocomial infections constitute a significant problem in our country as well. Resistance rates are increasing among Gram negative pathogens that are responsible for serious nosocomial infections. We aimed to determine resistance rates of most frequently isolated Gram negative pathogens and to help selecting empirical treatment agents. This study has been performed in Ankara Numune Training and Research Hospital between January 2011- December 2015. Antibiotic susceptibility patterns of 1,074 *Acinetobacter* spp., 443 *Pseudomonas* spp., 308 *Escherichia coli* and 283 *Klebsiella* spp. isolates were investigated in the clinics and intensive care unit patients. The diagnosis of nosocomial infections were established according to the Center for Disease Control and Prevention (CDC) criteria VITEK 2 (bioMérieux, France) system was used for identification and antibiotic susceptibility testing of bacteria between January 2012-March 2014. MALDI TOF MS (Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometer) (Bruker, Germany) was used for identification of bacteria and Phoenix (Becton Dickinson, Belgium) system was used for antibiotic susceptibility testing between March 2014-December 2015. During the study period 3,016 pathogens were isolated from 3,016 nosocomial infections. Of the 3016 pathogens, 2,210 (73.3 %) were Gram negative bacteria. Most frequently isolated Gram negative agent was *Acinetobacter* spp. and had high antibiotic resistance rates. According to years, *E.coli* strains showed increased resistance to carbapenems. Colistin was preferred in treatment of infections caused by multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp. Colistin resistance rates of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas* spp. isolates were 1.6 % and 2.7 % respectively. *K.pneumoniae* isolates showed 8.1 % resistance to colistin. Fluctuations of antibiotic resistance rates that have been detected between years was thought to be likely to nosocomial infections with different clones.

Treatment of nosocomial infections caused by resistant Gram negative pathogens are difficult. In our hospital, carbapenems were the most effective agents to nosocomial Gram negative pathogens, followed by fluoroquinolones and aminoglycosides. However, increasing resistance to carbapenems should be regarded.

**Keywords:** *Acinetobacter* spp., antibiotic resistance, *E.coli*, *Klebsiella* spp., nosocomial infections, *Pseudomonas* spp.

**İletişim adresi:** Gülşen Hazırolan. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

Tel: (0312) 508 44 77; GSM: (0532) 291 06 55

e-posta: drgulsencetin@yahoo.com

Alındığı tarih: 18.12.2015, Yayına kabul: 28.03.2016

\*3.Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur. PS.0017 (18-22 Kasım 2015, Antalya)

## GİRİŞ

Son yıllarda dirençli bakterilerle gelişen nozokomiyal infeksiyonlar dünya çapında gözlenen bir sorundur. Bu infeksiyonların tedavi seçiminde ve etkinliğinde sorunlar ortaya çıkmaktadır<sup>(33)</sup>. Normal bakteriyel floranın bozulması, immünsupresyon, girişimsel tıbbi cihazların kullanımı, yakın tarihte ameliyat geçirmiş olmak, uzun süre hastanede kalmak ve yoğun bakım ünitesinde yatış nozokomiyal infeksiyonlar için risk faktörleri arasındadır<sup>(11,34)</sup>. Dirençli bakterilere bağlı gelişen nozokomiyal infeksiyonların büyük çoğunluğu, giderek artan sıklıkla Gram negatif bakterilere bağlı gelişmektedir. Gram negatif bakterilerde direnç sorununun özellikle ciddi hastalığı bulunan hastalarda gözlemlendiği, yapılan sürveyans çalışmaları ile gösterilmiştir<sup>(6,26)</sup>. Gram negatif bakterilere bağlı gelişen infeksiyonların önlenmesi ve bu infeksiyonlarının yayılımının kontrolü önem arz etmektedir. Dirençli infeksiyonların tedavisinde yeni antibiyotik seçeneklerimiz oldukça kısıtlıdır. Hastanelerde özellikle yoğun bakım ünitelerinde antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımını yaygındır<sup>(5)</sup>.

Hastanelerin antimikrobiyal direnç oranlarını belirlenmesi, ampirik antibiyotik tedavilerin daha başarılı olmasına, direnç gelişiminin ve uygun olmayan antibiyotik kullanımının azalmasına yardımcı olacaktır. Çalışmamızda Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin çeşitli servislerinde yatan hastalardan, hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2011-Aralık 2015 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde dahili servisler, cerrahi servisler ve yoğun bakım ünitelerinde takip ve tedavisi yapılan 146,291 hasta nozokomiyal infeksiyonlar açısından izlenmiş ve sonuçları değerlendirilmiştir. Sürveyans çalışmaları infeksiyon kontrol komitesi tarafından günlük servis ziyaretleri ile yapılmıştır. Nozokomiyal infeksiyonlar Centers

for Disease Control and Prevention (CDC) tanı kriterlerine göre tanımlanmıştır<sup>(20)</sup>.

Nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak çeşitli klinik örneklerden izole edilen 1,074 *Acinetobacter* spp., 443 *Pseudomonas* spp., 308 *Escherichia coli* ve 283 *Klebsiella* spp. suşu değerlendirilmiştir. Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen hasta örnekleri koyun kanlı agar (BD Diagnostic Systems, ABD) ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara (Oxoid, Birleşik Krallık) eş zamanlı olarak ekilmiştir. Balgam ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri için ise ek olarak çikolata agara da ekim yapılmıştır. Kan kültürleri için otomatize BACTEC 9050 (Becton Dickinson, ABD) sistemi kullanılmıştır. Suşların tanımlanmasında Gram boyama, oksidaz testi gibi konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemler ile birlikte Ocak 2011-Mart 2014 tarihleri arasında VITEK 2 GN Gram negatif identifikasyon kartları (bioMérieux, Fransa), antibiyotik duyarlılıklarının tespitinde ise VITEK 2 AST-N090 kartları (bioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. Mart 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında ise bakterilerin tanımlanması MALDI TOF MS (Bruker, Almanya) sistemi, antibiyotik duyarlılıklarının tespitinde ise Phoenix (Becton Dickinson, Belçika) sistemi kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık sonuçları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine uygun olarak belirlenmiştir<sup>(7)</sup>. *Acinetobacter* spp. suşlarında, tigesiklin için CLSI tarafından onaylanmış minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) sınır değerleri bulunmadığından, United States Food and Drug Administration (U.S. FDA)'nın *Enterobacteriaceae* için önerdiği değerler ( $\leq 2 \mu\text{g/ml}$  duyarlı) esas alınmıştır<sup>(35)</sup>. Kalite kontrol suşu olarak *E.coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

## BULGULAR

Hastanemiz sürveyans yapılan kliniklerinde Ocak 2011-Aralık 2015 tarihleri arasında 146,291 hasta takip edilmiştir. Bu hastalarda 3,016 nozokomiyal infeksiyon atağı saptanmıştır. 2011-2015 yılları arasında nozokomiyal infeksiyon insidansı % 2.06 olarak saptanmıştır. Hastane infeksiyonları içinde 1,177'si (% 39)

solunum, 648'i (% 21.5) cerrahi alan, 493'ü (% 16.4) kan dolaşımı, 469'u (% 15.5) üriner sistem enfeksiyonu ve 229'u (% 7.6) diğer enfeksiyonlar (yumuşak doku enfeksiyonu, santral sinir sistemi enfeksiyonu) olarak saptanmıştır. Gelişen nozokomiyal enfeksiyonların 147'si (% 4.9) dahili kliniklerde, 919'u (% 30.5) cerrahi kliniklerde ve 1,950'si (% 64.6) yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda tespit edilmiştir. Hastaların yattıkları birimlere göre tespit edilen nozokomiyal enfeksiyon insidansı Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** 2011-2015 yılları nozokomiyal enfeksiyonlarının kliniklere göre insidansı.

Klinik	Yatan hasta sayısı	Nozokomiyal enfeksiyon sayısı	İnsidans (%)
Dahili	11,576	147	1.26
Cerrahi	110,021	919	0.83
Yoğun bakım	24,694	1950	7.81

Hastalarda etken olan mikroorganizmalar incelendiğinde 2011-2015 yılları arasında toplam 3,016 nozokomiyal enfeksiyondan 3,016 etkenin izole edildiği görülmüştür. Bu etkenlerin dağılımına bakıldığında, 2,210'ini (% 73.3) Gram negatif bakteriler, 515'ini (% 17.1) Gram pozitif bakteriler ve 291'ini (% 9.6) *Candida* türleri oluşturmaktadır.

**Tablo 2.** Nozokomiyal enfeksiyon etkeni olan Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnç oranları (%).

Bakteri	Yıl	Seftriakson	Seftazidim	Piperasilin-Tazobaktam	Tigesiklin	Gentamisin	Amikasin	Netilmisin	Levofloksasin	İmipenem	Meropenem	Ertapenem	Kolistin
Klebsiella spp.	2011	66.6	73.0	77.7	29.5	36.4	38.8	47.1	74.3	44.3	36.7	81.3	0.0
	2012	71.8	70.9	75.0	38.2	39.6	57.8	80.0	64.4	40.0	35.7	72.7	15.3
	2013	64.7	62.2	63.1	33.3	36.8	26.5	40.0	44.4	34.2	35.1	42.4	7.4
	2014	71.4	66.6	67.3	17.1	27.6	5.8	*	43.4	37.7	37.7	42.3	14.2
	2015	65.4	63.4	63.6	37.7	41.8	6.3	28.5	55.5	41.8	38.8	48.2	3.5
	Toplam	67	67.2	69.3	31.1	36.4	27	48.9	56.4	39.6	36.8	57.4	8.1
<i>E.coli</i>	2011	70.0	72.9	27.3	31.3	64.4	22.2	*	80.0	2.2	2.2	0.0	0.0
	2012	56.6	54.5	30.2	0.0	33.9	8.8	0.0	64.4	7.4	0.0	0.0	0.0
	2013	71.7	53.0	35.8	0.0	42.3	10.8	66.6	63.4	5.6	5.6	15.2	0.0
	2014	76.6	56.0	36.9	7.1	35.1	7.8	0.0	55.1	16.5	8.9	17.9	0.0
	2015	83.5	75.0	45.8	5.6	35.6	1.4	55.8	68.9	21.6	17.8	26.7	0.0
	Toplam	71.7	87.8	35.2	8.8	42.3	10.2	30.6	62.4	10.7	6.9	12	0.0
<i>Pseudomonas</i> spp.	2011	*	64.7	76.6	*	66.1	47.2	52.2	76.6	81.6	76.0	*	8.5
	2012	*	51.3	62.7	*	40.7	25.6	27.4	34.2	56.7	57.5	*	0.0
	2013	*	52.3	77.9	*	46.1	40.6	51.1	53.1	67.6	73.4	*	1.5
	2014	*	32.1	33.3	*	40.5	26.9	*	48.1	56.9	51.8	*	1.3
	2015	*	52.9	37.0	*	37.8	21.6	29.2	36.7	46.2	56.1	*	0.0
	Toplam	*	50.7	57.5	*	46.2	32.4	40	49.7	61.8	63	*	2.7
<i>Acinetobacter</i> spp.	2011	*	97.6	98.5	47.4	73.5	84.7	39.0	99.5	99.1	99.1	*	4.2
	2012	*	99.1	99.5	32.1	81.7	74.2	37.5	99.5	99.5	98.6	*	0.0
	2013	*	100.0	100	17.0	76.5	68.8	55.7	98.0	100.0	100.0	*	2.3
	2014	*	97.6	96.6	13.8	83.8	88.5	71.0	95.8	96.7	98.1	*	1.4
	2015	*	99.1	100.0	*	81.8	84.3	98.6	98.6	98.9	97.3	*	0.0
	Toplam	*	98.7	98.9	27.6	79.5	80.1	60.4	98	98.8	98.6	*	1.6

\* Bu antibiyotik için antibiyotik duyarlılık testi yapılmamıştır.

Çalışma süresince belirlenen nozokomiyal enfeksiyon etkenleri değerlendirildiğinde Gram negatif bakterilerden *Acinetobacter baumannii* % 35.6 oranı ile ilk sırada yer almış, bunu % 14.7 ile *Pseudomonas* spp., % 10.2 ile *E.coli*, % 9.4 ile, *Klebsiella pneumoniae* izlemiştir. En sık izole edilen nozokomiyal Gram negatif bakterilerin 2011-2015 yılları arasında test edilen antibiyotiklere direnç oranları Tablo 2'de özetlenmiştir. *A.baumannii* antibiyotiklere en fazla oranlarda dirençli bulunan nozokomiyal etkindir ve karbapenemlere de yüksek oranlarda direnç saptanmıştır. Bu suşlara karşı kolistin en etkin antibiyotik iken bunu tigesiklin izlemiştir. *A.baumannii* suşlarında tigesiklin direnci % 27.6 oranında gözlenmiştir. *Pseudomonas* spp. izolatlarında ise en etkin antibiyotikler % 2.7 direnç oranı ile kolistin ve % 32.4 direnç oranı ile amikasin'dir. *Klebsiella* spp. izolatlarında ertapenem direnci % 57.4 oranında saptanır iken tigesiklin direnci % 31.1 oranında tespit edilmiştir. *E.coli* izolatlarında aminoglikozid ve karbapenemlere düşük oranda direnç gözlenmiştir. Ancak bu suşlarda artan meropenem direnci dikkat çekicidir.

## TARTIŞMA

Son yıllarda nozokomiyal infeksiyon etkeni Gram negatif bakterilerin sıklığında artış gözlenmektedir. Özellikle *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *E.coli* ve *K.pneumoniae* birçok antimikrobiyal ajana karşı artmakta olan dirençleri nedeniyle önem taşımakta ve bu bakterilere bağlı gelişen nozokomiyal infeksiyonların tedavi ve kontrolünde problemler yaşanmaktadır<sup>(15,27)</sup>. Amerika Ulusal Sağlık Hizmeti Güvenlik Ağı (U.S. National Healthcare Safety Network) nozokomiyal infeksiyonlarının % 30'unun Gram negatif bakterilere bağlı geliştiğini, özellikle ventilatör ilişkili pnömoni (% 47) ve üriner infeksiyonlardan (% 45) Gram negatif bakterilerin sorumlu olduğunu bildirmiştir<sup>(19)</sup>. Ülkemizde de, nozokomiyal infeksiyon etkenleri içinde Gram negatif bakteriler ön sırada yer almaktadır ve etken olarak, *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *E.coli* ve *K.pneumoniae* sıklıkla izole edilmektedir<sup>(17,21,25,36)</sup>. Karahocagil ve ark.<sup>(21)</sup> 3,254 hastanın takibinde gelişen 112 hastane infeksiyonunda *A.baumannii*'yi % 23.2 oranı ile ilk sırada saptamış, bunu % 20.5 ile *Klebsiella* spp., % 19.6 ile *E.coli*, % 11.6 ile *Pseudomonas* spp. takip etmiştir. Çetin ve ark.'nın<sup>(9)</sup> yoğun bakım ünitelerinden izole edilen 565 etkeni değerlendirdikleri çalışmalarında, etkenlerin 243'ü (% 43) Gram negatif bakterilerden oluşmaktadır. En sık izole edilen Gram negatif bakteriler *A.baumannii*<sup>(56)</sup> ve *E.coli*'dir<sup>(53)</sup>. Çalışmamızda da benzer olarak en sık izole edilen hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerdir. Çalışmamızda nozokomiyal infeksiyonlara en sık neden olan Gram negatif bakteri % 33 oranı ile *A.baumannii* olmuştur, bunu % 10.8 ile *Pseudomonas* spp., % 8.6 ile *E.coli* ve % 8.5 ile *Klebsiella* spp. izlemiştir.

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda hastane infeksiyon hızının % 1.35-16.6 arasında değiştiği bildirilmiştir<sup>(1,8,14,16,21)</sup>. Çalışmamızda 2011-2015 yılları arasında hastane infeksiyon hızı % 2.06 olarak, ülkemizden bildirilen diğer oranlara benzer bulunmuştur.

Gram negatif bakterilerde karbapenem direncinden AmpC, metallo-β-laktamaz gibi enzim üretimi, atım pompalarının aşırı ekspresyonu, hedef bölge değişimi sorumlu olabilir. Ayrıca karbapenem kullanımı da direnç gelişim-

de önemli bir rol oynamaktadır<sup>(4)</sup>. Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan çok merkezli bir çalışmada, *P.aeruginosa* izolatlarının imipenem direnci % 33 iken, 2000'li yılların başında yapılan çok merkezli bir başka çalışmada bu oran % 52'ye ulaşmıştır, 2009 yılında ise *P.aeruginosa* izolatlarında karbapenem direnci % 40 olarak saptanmıştır<sup>(2,4,13,26,29)</sup>. Çalışmamızda da 2011-2015 yılları arasında *Pseudomonas* spp. izolatlarında karbapenem direnci % 46.2-98.3 aralığında tespit edilmiştir. *Acinetobacter* spp. izolatları antibiyotiklere çoklu dirençli hatta nadir de olsa tüm antibiyotiklere dirençli olabilmektedir<sup>(30)</sup>. Ülkemizde klinik örneklerden saptanan *Acinetobacter* spp. izolatları meropenem % 2-76 ve imipenem % 23-90 oranında dirençli bildirilmişlerdir<sup>(3,18,23,37)</sup>. Zarakolu ve ark.<sup>(38)</sup> tarafından yapılan bir çalışmada, nozokomiyal infeksiyon etkeni olan 277 *Acinetobacter* izolatında meropenem direnci % 47.3, imipenem direnci de % 52.5 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda *Acinetobacter* spp. izolatlarında direnç oranları çok yüksek olarak, meropenem % 98.6 ve imipenem % 98.8 oranında saptanmıştır. Bu oranlar muhtemelen uygunsuz antibiyotik kullanımına, *A.baumannii* izolatlarının yüksek direnç geliştirme yeteneğine ve tedavi sırasında dirençli suşların seleksiyonuna bağlı olabilir.

Tigesiklin, başlıca çoklu ilaca dirençli izolatlar olmak üzere *A.baumannii* infeksiyonlarının tedavisi için umut veren antimikrobiyal ajanlardan biridir<sup>(28)</sup>. Gözütok ve ark.<sup>(17)</sup> nozokomiyal infeksiyon etkeni olan *A.baumannii* izolatlarında % 8.3, *K.pneumoniae* izolatlarında ise % 0 tigesiklin direnci saptamışlardır, Çıkman ve ark.<sup>(10)</sup> nozokomiyal infeksiyon etkeni kabul edilen 130 *A.baumannii* izolatında tigesiklin direncini % 14 oranında saptamışlardır. Çalışmamızda *Acinetobacter* spp. ve *K.pneumoniae* izolatlarında tigesiklin direnci sırası ile % 27.6 ve % 31.1 aralığında olup ülkemizde bildirilen direnç değerlerinden daha yüksek tespit edilmiştir.

Eski antibiyotiklerden biri olan kolistin, dirençli izolatların tedavisinde tekrar gündeme gelmiştir. Ülkemizde farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda kolistin direnci *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatlarında % 0-35 oranında değişmektedir<sup>(12,22,31,32)</sup>. Bizim çalışmamızda da *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. izolatla-

rında kolistine sırası ile % 1.6 ve % 2.7 oranında direnç tespit edilmiştir. Kolistin, çoklu ilaç direnci bulunan nozokomiyal infeksiyon etkenlerinin tedavisinde başarıyla kullanılsa da yan etkileri ve direnç gelişme riski her zaman göz önünde tutulmalıdır.

Çalışmamızda *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarının en duyarlı olduğu antibiyotikler aminoglikozid ve karbapenemler olarak saptanmıştır. Gözütok ve ark.<sup>(17)</sup> *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında karbapenemlere sırası ile % 6.8 ve % 16.6 oranında direnç saptanmıştır. Kuşçu ve ark.<sup>(24)</sup> ise nozokomiyal infeksiyon etkeni *Klebsiella* spp. izolatlarında karbapenem direnç oranını % 11-19 aralığında bildirmişlerdir. Çalışmamızda *E.coli* izolatlarında yıllar içinde artan meropenem direnci ve *K.pneumoniae* izolatlarında saptanan yüksek ertapenem direnci saptanmıştır. Ayrıca *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında amikasin direncinin son yıllarda azalmış olması da dikkat çekicidir.

*E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında florokinolon direnci tüm dünyada artış göstermektedir<sup>(19)</sup>. Karahocagil ve ark.<sup>(21)</sup> nozokomiyal infeksiyon etkeni olan *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında florokinolon direncini sırası ile, % 32 ve % 47.8 oranında, Gözütok ve ark.<sup>(17)</sup> ise *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında florokinolon direncini sırası ile % 58.6 ve % 50 oranında saptamışlardır. Çalışmamızda ise bildirilen direnç oranlarından daha yüksek olarak *E.coli* izolatlarında % 62.4, *K.pneumoniae* izolatlarında ise % 56.4 oranında direnç tespit edilmiştir.

İzlenen yıllarda nozokomiyal infeksiyon etkeni Gram negatif bakterilerde direnç oranları yüksek tespit edilmiştir. Yoğun bakım kökenli nozokomiyal infeksiyonların, dahili ve cerrahi servis kökenli infeksiyonlardan daha sık olması ve *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. ve *K.pneumoniae* gibi çok ilaca dirençli mikroorganizmaların yoğun bakım infeksiyonlarından sıklıkla etlen olarak izole edilmesi, direnç oranlarının yüksek olma sebebi olabilir. Çalışmamızda test edilen bazı antibiyotiklerin direnç oranlarında yıllar arasında dalgalanmalar saptanmıştır. Bunun sebebi dahili, cerrahi ve yoğun bakım servislerinde farklı klonların hastane infeksiyonu yapmış olma olasılığı olabilir, ancak bu durumu tespit edebilecek bir salgın analizi yapılma-

mış olması çalışmamızın kısıtlayıcı yönüdür. Ayrıca çalışmanın bir diğer kısıtlayıcı yönü de, retrospektif planlanmış olması nedeni ile antibiyotik direnç oranlarının servislere göre belirlenememiş olmasıdır.

Sonuç olarak, nozokomiyal infeksiyonların en sık etkeni Gram negatif bakterilerdir. Gram negatif bakterilerde özellikle *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. izolatlarında, tüm antibiyotiklere karşı yüksek direnç oranları önemli bir sorun olarak gözlenmektedir. Direnç sorunu bu infeksiyonların önlenmesinde ve etkin tedavisinde ciddi problemlere neden olmaktadır. Etkin olmayan ampirik tedaviler mortalite oranlarının artırmaktadır. Kurumların kendi sürveyansını yapması akılcı antibiyotik kullanımına, etkin ampirik tedavi seçimine, mortalite ve maliyet oranlarının düşmesine katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Akalın E. Kalite göstergesi olarak hastane enfeksiyonları, *Hastane İnfeksiyonları Derg* 2001;5(3):169-71.
2. Aksaray S, Dokuzoğuz B, Güvener E et al. Surveillance of antimicrobial resistance of Gram negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey, *J Antimicrob Chemother* 2000;45(5):695-9. <http://dx.doi.org/doi:10.1093/jac/45.5.695> PMID: 10797096.
3. Ardıç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2004;18(3):145-8.
4. Breilh D, Texier-Maugein J, Allaouchiche B, Saux MC, Boselli E. Carbapenems, *J Chemother* 2013; 25(1):1-17. <http://dx.doi.org/doi:10.1179/1973947812Y.0000000032> PMID: 23433439
5. Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, Voss A, Goossens H, Pittet D. Ready for a world without antibiotics? the pensières antibiotic resistance call to action, *Antimicrob Resist Infect Control* 2012;14;1(1):11. <http://dx.doi.org/10.1186/2047-2994-1-11>. PMID: 22958833.
6. Chung DR, Song J-H, Kim SH et al. High prevalence of multidrugresistant nonfermenters in

- hospital-acquired pneumonia in Asia, *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(12):1409-17.  
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201102-0349OC>
7. CLSI. Performance Standards For Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI Document M100-S21. Clinical And Laboratory Standards Institute. Wayne, PA. (2011).
  8. Çelik İ, Şenol A, Karlıdağ GE, İnci NA. Fırat Üniversitesi Hastanesi 2006 yılı hastane enfeksiyonları sürveyans sonuçları, *Fırat Tıp Derg* 2009; 14(4):242-6.
  9. Çetin E, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 2007;14(2):69-73.
  10. Çıkman A, Parlak M, Gültepe B, Güdücüoğlu H, Berktaş M. Hastane kökenli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tigesiklin duyarlılığının E-test yöntemiyle araştırılması, *ANKEM Derg* 2011;25(2):79-83.  
<http://dx.doi.org/10.5222/Ankem.2011.079>.
  11. Donowitz LG, Wenzel RP, Hoyt JW. High risk of hospital-acquired infection in the ICU patient, *Crit Care Med* 1982;10(6):355-7.  
PMID: 7075228  
<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-198206000-00001>
  12. Durmaz S, Toka ÖT. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci, *Abant Med J* 2015;4(3):239-42.  
<http://dx.doi.org/10.5505/Abantmedj.2015.38981>
  13. Ecemiş E, Ecemiş K, Kaygusuz S ve ark. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi cerrahi yoğun bakım ünitesinde 2008-2009 yıllarında izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *KÜ Tıp Fak Derg* 2014;16(1):13-7.
  14. Erdinç FŞ, Yetkin ÖA, Yücel M. S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2001 yılında saptanan hastane enfeksiyonları, *Hastane İnfeksiyonları Kongre Kitapçığı*, P083, Ankara (2002).
  15. Gaynes R, Edwards JR. National nosocomial infections surveillance system. Overview of nosocomial infections caused by Gram-negative bacilli, *Clin Infect Dis* 2005;41(6):848-54.  
<http://dx.doi.org/10.1086/432803>.  
PMID: 16107985.
  16. Görenek L, Beşirbellioğlu B, Gül C, Tabak F, Hacıbektaşoğlu A. GATA Eğitim Hastanesi'nde hastane enfeksiyonu insidansı, *Hastane İnfeksiyon Derg* 1997;1(2):97-100.
  17. Gözütok F, Sarıgüzel F, Maydın B ve ark. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye yoğun bakım ünitesinde 2013 yılında gelişen hastane enfeksiyonlarının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2014;28(3):86-93.  
<http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2014.086>
  18. Gülhan B, Özekinci T, Atmaca S, Bilek H. 2004-2006 yıllarında izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2007;21(1):32-6.
  19. Hidron AI, Edwards JR, Patel J et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2006-2007, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(11): 996-1011.  
<http://dx.doi.org/10.1086/591861>.  
PMID: 18947320.
  20. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN Surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting, *Am J Infect Control* 2008;36(5):309-32.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>.
  21. Karahocagil MK, Yaman G, Sünnetçioğlu M, Çıkman A ve ark. Hastane enfeksiyon etkenlerinin ve direnç profillerinin belirlenmesi, *Van Tıp Derg* 2011;18(1):27-32.
  22. Köse Ş, Atalay S, Ödemiş İ, Adar P. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2014;28(3):100-4.  
<http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2014.100>
  23. Kurtoglu MG, Opuş A, Kaya M, Keşli R, Güzelant A, Yüksekaya Ş. Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010), *ANKEM Derg* 2011;25(1):35-41.  
<http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2011.35>
  24. Kuşcu F, Yılmaz G, Ünlü B, Tomul ZD, Suntur MB, Kaya H. Hastane kökenli enfeksiyon etkeni gram negatif basillerin yıllar içinde değişen direnç durumlarının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2013;27(Ek 1):15.
  25. Mamikoğlu L, Günseren F, Özçelik FT ve ark. Akdeniz Üniversite Hastanesi'nde hastane enfeksiyonları: 1994-1995, *Hastane İnfeksiyon Derg* 1998; 2(1):42-5.
  26. National Nosocomial Infections Surveillance System: National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary From January 1992 Through June 2004, *Am J Infect Control* 2004;32(8):470-85.  
PMID: 15573054.

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2004.10.001>
27. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria, *N Engl J Med* 2010;362(19):1804-13.  
<http://dx.doi.org/doi:10.1056/Nejmra0904124>. PMID: 18538699.
  28. Peleg AY, Potoski BA, Rea R et al. Acinetobacter baumannii bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report, *J Antimicrob Chemother* 2007;59(1):128-31.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkl441> PMID:17082201.
  29. Pfaller MA, Korten V, Jones RN, Doern GV. Multicenter evaluation of the antimicrobial activity for seven broad-spectrum  $\beta$ -lactams in Turkey Using the etest method the Turkish antimicrobial resistance study group, *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;35(1):65-73.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893\(99\)00054-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893(99)00054-1) PMID: 10529883
  30. Spence RP, Towner KJ, Henwood CJ, James D, Woodford N, Livermore DM. Population structure and antibiotic resistance of Acinetobacter DNA group 2 and 13TU isolates from hospitals in the UK, *J Med Microbiol* 2002;51(12):1107-12.  
<http://dx.doi.org/10.1099/0022-1317-51-12-1107> PMID: 12466410.
  31. Şahin E, Yürüken Z, Göçmen JS. Toplumda kazanılmış çoklu ilaç dirençli nonfermentatif gram negatif bakterilerde duyarlılık sonuçları, *Pam Med J* 2012;5(1):15-9.
  32. Uzun B, Güngör S, Sezak N, Afşar İ, Müjde Şerifhan-İlgün M, Demirci M. Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter baumannii izolatlarının antibiyotik direnç yüzdelerindeki değişim, *Türk Hij Den Biyol Derg* 2014;71(1):1-8.  
<http://dx.doi.org/10.5505/TurkHijyen.2014.68916>
  33. Vasudevan A, Mukhopadhyay A, Li J, Yuen E, Tambyah PA. Prediction tool for nosocomial multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in critically ill patients prospective observational study, *BMC Infect Dis* 2014;25(14):615.  
<http://dx.doi.org/10.1186/S12879-014-0615-Z>. PMID:25420613
  34. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the european prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. EPIC International Advisory Committee, *JAMA* 1995; 274(8):639-44.  
PMID:7637145  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.1995.03530080055041>
  35. Wyeth Pharmaceuticals Inc. Tygacil Product Insert, Philadelphia (PA), June (2005).  
<http://www.tygacil.com>
  36. Yolbaş İ, Tekin R, Güneş A. Bir üniversite hastanesindeki Acinetobacter baumannii suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *J Clin Exp Invest* 2013;4(3): 318-21.  
<http://dx.doi.org/10.5799/ahinjs.01.2013.03.0292>
  37. Yüce P, Demirdağ K, Kalkan A, Özden M, Denk A, Kılıç SS. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2005;19:17-21.
  38. Zarakolu, Haşçelik G, Ünal S. Hastane enfeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerin çeşitli antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılık durumu: Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi MYSTIC çalışması verisi (2000-2004), *Mikrobiyoloji Bul* 2006;40(3):147-54.