



Kan Kültürlerinden İzole Edilen Nonfermentatif Gram Negatif Bakterilerin Dağılımının ve Antibiyotik Duyarlılık Profillerinin Belirlenmesi

Hazal Gür 
Gülşen Hazırolan 

Detection of Distribution and Antibiotic Susceptibility Profiles of Nonfermentative Gram Negative Bacteria Isolated from Blood Cultures

Öz

Nonfermentatif Gram negatif bakteriler bakteriyemiye neden olan önemli enfeksiyon etkenlerinden biridir.

Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Aralık 2017 - Aralık 2018 tarihleri arasında kan kültürü örneklerinden izole edilen 355 nonfermentatif Gram negatif bakterinin dağılımı ve antibiyotik duyarlılık profilleri retrospektif olarak araştırılmıştır. Kan kültürleri BD BACTEC FX otomatize sisteminde en fazla beş gün inkübe edilmiştir. Mikroorganizmaların identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve matris aracılı lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) ile yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri *Pseudomonas aeruginosa* için otomatize sistem ile, *P.aeruginosa* dışındaki bakteriler için disk difüzyon yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

İzolatların, 191'i (% 53.8) *Pseudomonas spp.*, 118'i (% 33.2) *Acinetobacter spp.*, 35'i (% 9.8) *Stenotrophomonas maltophilia*, altısı *Achromobacter spp.*, üçü *Chryseobacterium spp.*, biri *Empedobacter brevis* ve biri *Herbaspirillum aquaticum* olarak tanımlanmıştır. En sık izole edilen etkenin erişkin servislerinde *P.aeruginosa* iken, pediatri servislerinde *S.maltophilia* olduğu; erişkin yoğun bakım servislerinde de pediatri yoğun bakım servislerinde de en sık izole edilmiş etkenin *P.aeruginosa* olduğu tespit edilmiştir. Antibiyotik duyarlılık testleri sonucunda en yüksek direnç oranları *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tespit edilmiştir. *P.aeruginosa* ve diğer izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterilerin direnç oranları *A.baumannii*'ye göre daha düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif mikroorganizmaların çeşitliliği, dağılımı ve antibiyotik duyarlılık profilleri hastaneler arasında farklılıklar gösterebileceğinden hastanelerin kendi verilerini değerlendirmesi ampirik tedavinin yönlendirilmesinde önemli rol oynayabilir.

Anahtar kelimeler: aantibiyotik duyarlılık, bakteriyemi, kan kültürü, nonfermentatifler

ABSTRACT

Nonfermentative Gram negative bacteria are one of the important infectious agents causing bacteremia.

In this study, the distribution and antibiotic susceptibility profiles of 355 nonfermentative Gram negative bacteria that are isolated from blood culture samples in the Central Microbiology Laboratory of Hacettepe University Medical Faculty Hospital between December 2017 and December 2018 were investigated retrospectively. Blood cultures were incubated for a maximum of five days by using BD BACTEC FX automated system. Identification of microorganisms was performed by using conventional methods and matrix-mediated laser desorption ionization flight time mass spectrometry (MALDI-TOF MS). Antibiotic susceptibility tests were performed by using an automated system for *Pseudomonas aeruginosa* and the disk diffusion method for bacteria other than *P.aeruginosa*.

Of the isolates, 191 (53.8 %) were *Pseudomonas spp.*, 118 (33.2 %) were *Acinetobacter spp.*, 35 (9.8 %) were *Stenotrophomonas maltophilia*, six were *Achromobacter spp.*, three were *Chryseobacterium spp.*, one was *Empedobacter brevis* and one was *Herbaspirillum aquaticum*. The most common isolated agent was *P.aeruginosa* in adult services, while *S.maltophilia* was found in pediatric services. In both pediatric intensive care services and adult intensive care services, *P.aeruginosa* was the most commonly isolated agent. As a result of antibiotic susceptibility tests, the highest resistance rates were determined in *Acinetobacter baumannii* isolates. The resistance rates of *P.aeruginosa* and other isolated non-fermentative Gram negative bacteria were lower than those of *A.baumannii*.

In conclusion, the diversity, distribution and antibiotic susceptibility profiles of microorganisms isolated from blood cultures may show differences between hospitals. The evaluation of hospitals' own data may play an important role in directing empirical treatment.

Keywords: antibiotic susceptibility, bacteremia, blood culture, nonfermentative

Alındığı tarih: 20.05.2019
Kabul tarihi: 12.07.2019
Yayın tarihi: 30.08.2019

Hazal Gür
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Ankara - Türkiye
✉ hazalgurr@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0064-9021

G. Hazırolan 0000-0003-4546-9729
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Ankara - Türkiye

GİRİŞ

Bakteriyemi yüksek mortaliteye ve morbiditeye sahip ciddi bir enfeksiyondur. Bakteriyemilerin erken tanısı ve uygun tedavisi mortalite ve morbidite oranlarının düşürülmesinde önemlidir. Kan kültürlerinden izole edilen bakteriyemi etkenlerinin dağılımı ve antibiyotik duyarlılık profilleri hastaneler arasında farklılık göstermektedir⁽¹⁰⁾. Bakteriyemilerde ampirik tedaviyi yönlendirmesi açısından merkezlerdeki etken mikroorganizmaların dağılımı ve bu mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi önem arz etmektedir.

Birçok merkezde Gram negatif bakterilerin bakteriyemiye neden olan en yaygın etkenler olduğu rapor edilmiştir^(20,29). Özellikle nonfermentatif Gram negatif bakteriler kan dolaşımı enfeksiyonlarının çoğunluğundan sorumludur^(4,20). Bakteriyemide en sık izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakteri *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* olarak rapor edilmektedir⁽⁴⁾. *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia* spp., *Alcaligenes* spp., *Ralstonia* spp., *Sphingobacterium* spp. gibi diğer nonfermentatif Gram negatif bakteriler de bakteriyemilerde etken olarak izole edilmektedirler⁽²⁵⁾.

Nonfermentatif Gram negatif bakteriler çevrede yaygın dağılımları ve antimikrobiyal direnç paternleri nedeni ile sorunlu patojenlerdir⁽²⁰⁾. Literatürdeki çalışmalar genellikle *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* üzerine yoğunlaşmıştır, çalışmalarda bu bakterilerin yaygın dağılımı gösterilmiş ve antimikrobiyallerin çoğuna dirençli oldukları bildirilmiştir^(6,23). Bakteriyemiye neden olan diğer nonfermentatif Gram negatif bakteriler ile ilgili literatürde az sayıda çalışma ve veri bulunmaktadır^(20,25).

Bu çalışmanın amacı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda kan kültürü örneklerinden izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterilerin dağılımının ve antibiyotik duyarlılık paternlerinin retrospektif olarak araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Aralık 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında hastalardan alınan 14,124 kan kültürü dahil edilmiştir. Sadece nonfermentatif Gram negatif bakteri saptanan 355 kan kültürü bu çalışmada retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Kan kültürleri BD BACTEC FX (Becton Dickinson, ABD) sistemi kullanılarak beş gün cihazda inkübe edilmiştir. Beş günlük inkübasyon süreci içinde pozitif sinyal veren örnekler Gram boyama ile direkt mikroskopik inceleme yapılmıştır. Bu örneklerin koyun kanlı agar, eozin-metilen mavisi agar ve çikolata agar besiyerlerine ekimi yapılmış ve 37°C'lik etüvde 24-48 saat inkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmaların identifikasyonunda oksidaz testi, katalaz testi ve Gram boyama gibi konvansiyonel yöntemler ve matris aracılı lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) (Bruker Daltonics, ABD) kullanılmıştır. Mikroorganizmaların identifikasyonundan sonra antibiyotik duyarlılık testleri için Phoenix otomatize sistem (Becton Dickinson, Sparks, Maryland, ABD) veya Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) rehberine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. *P.aeruginosa* antibiyotik duyarlılık testleri Phoenix otomatize sistem kullanılarak yapılmıştır. Diğer bakteriler için Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılık testi Mueller Hinton agar besiyeri kullanılarak uygulanmış ve sonuçları EUCAST önerilerine göre değerlendirilmiştir⁽²⁸⁾. Çalışmamızda antibiyotik duyarlılık testlerinde ve identifikasyonda kalite kontrol suşu olarak *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Aralık 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında kabul edilen 14,124 kan

Tablo 1. Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterilerin sayıları ve dağılım oranları.

Bakteri	n (%)
Acinetobacter spp.	
A. baumannii	91 (25.63)
A. pittii	12 (3.38)
A. junii	3 (0.85)
A. bereziniae	2 (0.56)
A. Iwoffii	2 (0.56)
A. johnsonii	3 (0.85)
A. radioresistens	1 (0.28)
A. nosocomialis	1 (0.28)
A. baylyi	1 (0.28)
A. towneri	1 (0.28)
Acinetobacter spp.	1 (0.28)
Pseudomonas spp.	
P. aeruginosa	178 (50.14)
P. oryzae	6 (1.69)
P. mosselii	4 (1.13)
P. fulva	1 (0.28)
Pseudomonas spp.	2 (0.56)
Stenotrophomonas maltophilia	35 (9.86)
Achromobacter spp.	
A. xylosoxidans	5 (1.41)
Achromobacter spp.	1 (0.28)
Chryseobacterium spp.	
C. indologenes	2 (0.56)
C. gleum	1 (0.28)
Empedobacter brevis	1 (0.28)
Herbaspirillum aquaticum	1 (0.28)
Toplam	355 (100)

kültürü örneğinin 4,801'i beş günlük inkübasyon süreci içinde pozitif sinyal vermiştir. Pozitif sinyal veren 355 örnekte nonfermentatif Gram negatif bakteri üremesi gözlenmiş, geri kalan 1,547 örnekte koagülaz negatif stafilokok, 1,170 örnekte *Enterobacteriales* takımına ait bakteri (*E.coli* (n=500), *Klebsiella pneumoniae* (n=510) ve *Enterobacter* spp. (n=65) ve diğer), 286 örnekte *Staphylococcus aureus*, 250 örnekte *Enterococcus* spp. ve 119 örnekte *Streptococcus* spp. saptanmıştır. Ayrıca 57 örnekte de anaerob bakteri izole edilmiştir.

Kan kültürlerinden izole edilen 355 nonfermentatif Gram negatif bakteri çalışmada değerlendirilmiştir. Nonfermentatif Gram negatif bakteri üremesi olan 355 pozitif kan kültürü örneğinden izole edilerek tanımlanan mikroorganizmaların sayıları ve dağılım oranları Tablo 1'de sergilenmiştir.

En sık izole edilen mikroorganizmanın *P.aeruginosa* olduğu ve bunu *A.baumannii*'nin takip ettiği saptanmıştır.

Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterilerin çoğunluğunun erişkin servislerinden ve yoğun bakım ünitelerinden geldiği tespit edilmiştir. Kan kültürlerinden izole edilip tanımlanan mikroorganizmaların kliniklere göre sayıları ve dağılım oranları Tablo 2'de verilmiştir. Erişkin servislerinde en sık izole edilen etken *P.aeruginosa* iken, pediatri servislerinde *S.maltophilia* olmuştur. Erişkin yoğun bakım servislerinde de pediatri yoğun bakım servislerinde de en çok izole edilmiş etkenin *P.aeruginosa* olduğu tespit edilmiştir.

Nonfermentatif Gram negatif 355 izolata antibiyotik duyarlılık testleri yapılmış ve izolatların direnç profilleri belirlenmiştir. En sık saptanan etkenler olan *P.aeruginosa*, *A.baumannii* ve *S.maltophilia* ve izole edilen diğer nonfermentatif Gram negatif bakteriler için antibiyotik direnç oranları Tablo 3'te verilmiştir. *A.baumannii* izolatlarında test edilen antibiyotiklerin tamamına karşı yüksek direnç oranları saptanmıştır.

TARTIŞMA

Kan dolaşımı enfeksiyonları önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan ciddi ve hayati tehlike arz eden enfeksiyonlardır. Bu nedenle bu enfeksiyonların erken tanısı ve hızlı bir şekilde doğru ve etkili bir tedaviye başlanması önemlidir. Enfeksiyona neden olan etkenlerinin ve etken mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç paternlerinin tespit edilmesi, sepsis şüphesi olan hastalara ampirik tedavi stratejileri oluşturmaya yardımcı olabilir ve hızlı bir etkili tedavi ile mortalite oranları azalabilir.

Doğada yaygın olarak bulunan ve hastane ortamındaki temel kontaminantlardan kabul edilen nonfermenter Gram negatif bakteriler, günümüzde hastane ile ilişkili enfeksiyonların ortaya çıkması ile bir tehdit haline gelmiştir. Bu bakteriler özellikle hastanede yatan, immün sistemi baskılanmış ve hematolojik malignitesi olan hastalarda önemli

Tablo 2. Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterilerin servislere göre dağılımı [n (%)].

İzole edilen patojen	Erişkin		Pediatri		Toplam
	Servis	Yoğun Bakım	Servis	Yoğun Bakım	
Acinetobacter spp.					
A. baumannii	30 (32.97)	60 (65.93)	1 (1.10)	0	91 (100)
A. pittii	3 (25.00)	2 (16.67)	6 (50.0)	1 (8.33)	12 (100)
A. junii	3 (100)	0	0	0	3 (100)
A. bereziniae	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	2 (100)
A. lwoffii	0	0	2 (100)	0	2 (100)
A. johnsonii	0	1 (33.33)	1 (33.33)	1 (33.33)	3 (100)
A. radioresistens	1 (100)	0	0	0	1 (100)
A. nosocomialis	1 (100)	0	0	0	1 (100)
A. baylyi	0	0	0	1 (100)	1 (100)
A. townieri	1 (100)	0	0	0	1 (100)
Acinetobacter spp.	1 (100)	0	0	0	1 (100)
Pseudomonas spp.					
P. aeruginosa	94 (52.81)	71 (39.89)	10 (5.62)	3 (1.68)	178 (100)
P. oryzae	3 (50.0)	0	3 (50.0)	0	6 (100)
P. mosselii	0	3 (75.0)	0	1 (25.0)	4 (100)
P. fulva	1 (100)	0	0	0	1 (100)
Pseudomonas spp.	2 (100)	0	0	0	2 (100)
Stenotrophomonas maltophilia	5 (14.29)	12 (34.29)	17 (48.57)	1 (2.85)	35 (100)
Achromobacter spp.					
A. xylosoxidans	5 (100)	0	0	0	5 (100)
Achromobacter spp.	0	0	0	1 (100)	1 (100)
Chryseobacterium spp.					
C. indologenes	2 (100)	0	0	0	2 (100)
C. gleum	0	1 (100)	0	0	1 (100)
Empedobacter brevis	0	0	1 (100)	0	1 (100)
Herbaspirillum aquaticum	0	0	1 (100)	0	1 (100)

enfeksiyonlara neden olurlar. Bu bakteriyel ajanların yaygın olarak kullanılan dezenfektanlara karşı doğal direnci ve çeşitli yüzeylerde kolonize olma eğilimleri, önemli nozokomiyal patojenler olarak ortaya çıkmalarında çok önemli olmuştur⁽²⁴⁾. Günümüzde özellikle kan dolaşımı enfeksiyonlarında nonfermenter Gram negatif etkenlerin insidansı artmaktadır. Tüm nonfermenter Gram negatif basiller arasında, *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*, bakteriyemiye en yaygın neden olan patojenlerdir. *S.maltophilia*, *Burkholderia* spp., *Alcaligenes* spp., *Ralstonia* spp., *Sphingobacterium* spp. gibi nonfermenter Gram negatif basiller de yaygın olmayan diğer etken türlerdir⁽²⁰⁾.

Çalışmamızda kan kültürü örneklerinden en sık izole edilen nonfermentatif Gram negatif etkenler sırası ile *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'dir. Literatürdeki

çalışmalarda da çalışmamız sonuçları ile benzer olarak kan kültürlerinde en sık izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakteriler *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* olarak tespit edilmiştir. Yurtdışında ve ülkemizde yapılan çalışmalarda benzer olarak kan kültürlerinden en sık izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakteriler *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* olarak bildirilmiştir^(2,7).

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) 2016 yılı epidemiyolojik raporunda, yoğun bakım ünitelerinde görülen kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık izole edilen nonfermentatif Gram negatif etkenin Çek Cumhuriyeti, Fransa, Almanya, Macaristan, Malta, İspanya, Portekiz ve Slovakya'da *P.aeruginosa*; İtalya, Romanya ve Litvanya'da ise *A.baumannii* olduğu rapor edilmiştir⁽¹³⁾. Türkiye'de

Tablo 3. Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif gram negatif bakterilerin direnç oranları [%].

Mikroorganizma/ Antibiyotik	Amikasin	Aztreonam	Ampisilin Sulbaktam	Gentamisin	İmipenem	Meropenem	Piperasilin/ Tazobaktam	Sefepim	Seftazidim	Seftriakson	Siprofloksasin	Trimethoprim/ Sülfametaksazol	Levofloksasin
A. baumannii	70/91(76.9)		49/56 (87.5)	75/91 (82.4)	86/91 (94.5)	85/91 (93.4)	86/91(94.5)	86/91 (94.5)	84/91 (92.3)	85/91 (93.4)	86/91 (94.5)	73/91 (80.2)	-
A. pittii	0/12 (0)		0/1 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)	2/12 (16.7)	2/12 (16.7)	0/12 (0)	1/12 (8.33)	0/12 (0)	0/12 (0)	-
A. junii	0/3 (0)		0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	-
A. bereziniae	0/2 (0)		0/1 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	1/2 (50.0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	-
A. lwoffii	0/2 (0)		0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	-
A. johnsonii	0/3 (0)		0/3 (0)	0/3 (0)	1/3 (33.3)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/2 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	1/3 (33.3)	0/3 (0)	-
A. radioresistens	0/1 (0)		0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/3 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	-
A. nosocomialis	0/1 (0)		0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	-
A. baylyi	0/1 (0)		0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	-
A. townneri	0/1 (0)		0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	-
Acinetobacter spp.	0/1 (0)		0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	-
Toplam	70/118 (59.3)		49/78 (62.8)	75/118 (63.5)	87/118(73.7)	86/118(72.8)	88/118(74.6)	88/118(74.6)	84/118(71.2)	86/118(72.8)	87/118(73.7)	73/118(61.9)	-
P. aeruginosa	18/178 (10.1)	70/178 (39.3)	-	44/178 (24.7)	69/178 (38.8)	64/178 (36.0)	76/178 (42.7)	77/178 (43.3)	69/178 (38.8)	-	48/178 (26.9)	-	-
P. oryzae	0/6 (0)	1/6 (16.7)	0/6 (0)	0/6 (0)	0/6 (0)	0/6 (0)	0/6 (0)	0/6 (0)	0/6 (0)	-	0/6 (0)	-	-
P. mosselii	0/4 (0)	1/4 (25.0)	0/4 (0)	0/4 (0)	0/4 (0)	1/4 (25)	1/4 (25.0)	1/4 (25.0)	0/4 (0)	-	0/4 (0)	-	-
P. fulva	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	-	1/1 (100)	-	-
Pseudomonas spp.	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	-	0/2 (0)	-	-
Toplam	18/191(9.42)	71/191(37.2)	0/13 (0)	44/191(23.0)	69/191(36.1)	65/191(34.0)	77/191(40.3)	78/191 (40.8)	69/191(36.1)	-	49/191(25.7)	-	-
S. maltophilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/35 (2.9)	0/35 (0)
A. xylosoxidans	5/5 (100)		2/5 (40.0)	5/5 (100)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	2/5 (40.0)	0/5 (0)	5/5 (100)	3/5 (60)	0/5 (0)	-
Achromobacter spp.	1/1 (100)		-	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	-
Toplam	6/6 (100)		2/5 (40.0)	6/6 (100)	0/6 (0)	0/6 (0)	0/6 (0)	3/6 (50.0)	0/6 (0)	6/6 (100)	4/6 (66.7)	0/6 (0)	-
C. indologenes	1/2 (50)		1/2 (50)	1/2 (50)	2/2 (100)	2/2 (100)	0/2 (0)	0/2 (0)	1/2 (50)	2/2 (100)	2/2 (100)	0/2 (0)	-
C. gleum	1/1 (100)		1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	-
Toplam	2/3 (66.7)		2/3 (66.7)	2/3 (66.7)	2/3 (66.7)	3/3 (100)	1/3 (33.3)	0/3 (0)	1/3 (33.3)	3/3 (100)	2/3 (66.7)	0/3 (0)	-
Empedobacter brevis	1/1 (100)		-	1/1 (100)	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)	-
Herbaspirillum aquaticum	0/1 (0)		-	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	-

yoğun bakım ünitelerine ait kan kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakteriler arasında ise Şirin ve ark.⁽²⁶⁾ % 31.1 oranında *A.baumannii*, % 12 oranında *P.aeruginosa* izole edildiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise erişkin yoğun bakım ünitelerinde ve pediatri yoğun bakım ünitelerinde kan kültürü örneklerinden en sık izole edilen etken *P.aeruginosa* olarak tespit edilmiştir. Erişkin yoğun bakım ünitelerimizde literatürdeki çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* kan kültürü örneklerinde en sık saptanan nonfermentatif Gram negatif etkenlerdir. Ayrıca erişkin yoğun bakım ünitelerinde kan kültürlerinden izole edilen *A.baumannii* oranı diğer servislere göre yüksek bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda pediatrik yoğun bakım ünitelerindeki hastalara ait kan kültürü örneklerinden en sık izole edilen nonfermentatif Gram negatif etkenin *P.aeruginosa* olduğu rapor edilmiştir⁽¹⁰⁾. Bu literatür verileri ile uyumlu olarak çalışmamızda da pediatrik yoğun bakım ünitelerimizden gönderilen kan kültürü örneklerinde en sık *P.aeruginosa* saptanmıştır.

S.maltophilia, hastanede yatan pediatrik hastalar arasında fırsatçı bir patojen olarak ortaya çıkmaktadır. Sattler ve ark.⁽²²⁾ yaptıkları çalışmada pediatrik gönderilen kan kültürü örneklerinde en sık *P.aeruginosa* ve *S.maltophilia* saptadıklarını bildirmişlerdir. Ülkemizde Dülger ve ark.⁽⁸⁾ da çalışmalarında *S.maltophilia* suşlarının en yüksek oranda pediatri servisinde gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edildiğini rapor etmişlerdir. Çalışmamızda da pediatri servisinde gönderilen kan kültürü örneklerinden en fazla izole edilen mikroorganizmanın *S.maltophilia* olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda kan kültürü örneklerinden izole edilen *A.baumannii* suşlarında amikasin, ampisilin/sulbaktam, gentamisin, imipenem, meropenem, piperasilin/tazobaktam, sefepim, seftazidim, seftriakson, siprofloksasin, trimetoprim/sülfametoksazol antibiyotiklerine yüksek oranda direnç saptanmıştır. Literatürde de çalışmamızda kan kültürü örneklerinden izole edilmiş *A.baumannii* suşlarında tespit ettiğimiz direnç oranlarımız ile benzer yüksek direnç

oranına sahip *A.baumannii* suşları rapor edilmiştir⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda *P.aeruginosa* izolatlarında direnç oranları *A.baumannii* izolatlarına göre daha düşük saptanmıştır. Özellikle *P.aeruginosa* izolatlarının çoğunluğunun amikasine duyarlı olması tedavide umut vadeden bir seçenektir. *P.aeruginosa* izolatlarının aztreonam, gentamisin, imipenem, meropenem, piperasilin-tazobaktam, sefepim, seftazidim ve siprofloksasin direnç oranları da % 50'nin altındadır. Literatürde kan kültürü örneklerinden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında benzer direnç oranları saptanmıştır^(14,17). Ancak literatürde daha yüksek direnç oranlarına sahip çok ilaca dirençli *P.aeruginosa* izolatlarında saptandığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır⁽⁵⁾. Çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının direnç oranlarının daha düşük olarak saptanması, bu bakterilerin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisi için umut vaat etmektedir.

P.aeruginosa ve *A.baumannii*'yi takiben nonfermentatif Gram negatif bakteriler arasında çalışmamızda kan kültürü örneklerinden üçüncü en sık izole edilen bakteri *S.maltophilia* olarak saptanmıştır. *S.maltophilia* izolatlarımızda sadece birinde trimetoprim/sülfametoksazol direnci saptanmış, izolatların hiçbirinde levofloksasin direnci saptanmamıştır. Japonya'da yapılan bir çalışmada ise kan kültürü örneklerinden izole edilen *S.maltophilia* izolatlarının % 66.7 - % 100 oranında levofloksasin ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı olduğunu saptamışlardır⁽⁹⁾. Literatürde belirtilen direnç oranları çalışmamız sonuçları ile uyumlu bulunmuştur^(9,27).

Çalışmamızda kan kültürü örneklerinden daha az sayıda izole edilmiş *Achromobacter* spp., *Chryseobacterium* spp., *Empedobacter brevis* ve *Herbaspirillum aquaticum* bakterileri ile ilgili literatürde bildirilmiş olgu sunumları mevcuttur. Çalışmamızdaki altı *Achromobacter* spp. izolatı imipenem, meropenem, piperasilin/tazobaktam, seftazidim ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı bulunmuştur. Raghuraman ve ark.⁽¹⁹⁾ da kan kültüründen izole edilen *Achromobacter xylosoxidans* suşunun piperasilin/tazobaktam, meropenem, seftazidim ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı

olduğunu rapor etmişlerdir. Literatürde bildirilmiş olgu sunumlarındaki *Achromobacter* spp. izolatlarının antibiyotik duyarlılık profillerinin çalışmamız izolatları ile benzer olduğu saptanmıştır.

Chryseobacterium spp. kan kültürlerinden nadir izole edilen nonfermentatif Gram negatif etkenlerden biridir. SENTRY 1997-2001 antimikrobiyal sürveyans raporuna göre *Chryseobacterium indologenes* imipenem, meropenem ve gentamisin dirençli; sefepim, siprofloksasin piperasilin/tazobaktam ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı olarak rapor edilmiştir⁽¹⁵⁾. Kan kültürü örneklerinden izole ettiğimiz iki *C.indologenes* suşu da bu raporla uyumlu olarak imipenem ve meropenem dirençli; sefepim, piperasilin/tazobaktam ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı bulunmuştur. Kirby ve ark.'nın⁽¹⁵⁾ SENTRY raporundan ve Mehta ve ark.'nın⁽¹⁸⁾ bildirdikleri olgu sunumundan farklı olarak bizim izolatlarımız siprofloksasine dirençli bulunmuştur. Ancak literatürde siprofloksasin dirençli bir izolat da rapor edilmiştir. Imataki ve ark.⁽¹²⁾ bildirdikleri olgu sunumunda hastanın balgam örneğinden izole ettikleri *C.indologenes* suşunun siprofloksasine dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda bir kan kültürü örneğinden *Chryseobacterium gleum* suşu izole edilmiş ve siprofloksasin ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı olduğu saptanmıştır. Jain ve ark.'nın⁽¹³⁾ bildirdikleri olgu raporunda da kan kültürü örneklerinden nadir olarak izole edilen *C.gleum* suşunun siprofloksasin ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı olduğu saptanmıştır. Bildirilen olgu sunumları sonuçları ve çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında farklı merkezlerde nadir olarak izole edilen *Chryseobacterium* spp. suşlarının antibiyotik duyarlılık profilleri arasında farklılıklar olduğu tespit edilmiştir.

E.brevis literatürde olgu sunumları ile bildirilmiş kan kültürü örneklerinden nadir olarak izole edilen, genelde kontaminant olarak kabul edilen Gram negatif nonfermenter bir bakteridir. Bu bakteri çalışmamızda da geniş popülasyondan bir tane izole edilmiştir. Literatürde *E.brevis* enfeksiyonunu bildiren sekiz olgu sunumu yer almaktadır ve bu enfeksiyonların sadece ikisinin yeniden doğanda diğerlerinin yetişkinlerde

tespit edildiği bildirilmiştir⁽³⁾. Ayrıca literatürde kan kültürü örneklerinden *E.brevis* izole edilmiş farklı olgularda tedavide levofloksasin, siprofloksasin, piperasilin/tazobaktam ve siprofloksasin, sefaperazon sulbaktam kullanıldığı rapor edilmiştir⁽³⁾. Çalışmamızda pediatri servisinden gönderilen bir kan kültürü örneğinden izole edilen *E.brevis* suşu amikasin, gentamisin, meropenem ve siprofloksasine dirençli; imipenem, piperasilin/tazobaktam, sefepim, seftazidim, seftriakson ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı bulunmuştur.

H.aquaticum diğer bir nadir rastlanan Gram negatif nonfermenter bakteridir. *Herbaspirillum* türleri nadir olarak insanlarda enfeksiyon etkeni olarak bildirilmişlerdir ve literatürde genellikle kistik fibroz, kanser ve siroz hastalarında enfeksiyona neden olan fırsatçı bir patojen olarak tanımlanmaktadır⁽²¹⁾. Aslaner ve ark.⁽¹⁾ bildirdikleri *Herbaspirillum huttiense* bakteriyemisi olgu sunumu Türkiye'den bildirilen ilk olgudur. Ziga ve ark.⁽³⁰⁾ olgu sunumlarında akut lenfoblastik lösemi teşhisi konulmuş pediatrik onkoloji hastasının kan kültüründen *Herbaspirillum* spp. izole ettiklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda da pediatrik onkoloji servisinden gönderilen kan kültürü örneklerinden bir tane *H.aquaticum* izole edilmiştir ve bu izolat sadece gentamisine dirençli; amikasin, imipenem, meropenem, piperasilin/tazobaktam, sefepim, seftazidim, seftriakson, siprofloksasin ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı bulunmuştur. Antibiyogram sonuçlarımızla uyumlu olarak Aslaner ve ark.⁽¹⁾ da kandan izole ettikleri *H.huttiense* izolatının sadece gentamisine dirençli; amikasin, meropenem, piperasilin/tazobaktam, sefepim, seftazidim, siprofloksasin, levofloksasin ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda 2017-2018 yılları arasındaki bir yıllık süreçte Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen kan kültürlerinden izole edilen Gram negatif nonfermenter bakterilerin çeşitliliği, dağılım oranları ve antibiyotik duyarlılık sonuçları retrospektif olarak araştırılmış ve elde edilen veriler literatür ile karşılaştırılarak merkezler arasındaki farklılıklar irdelenmiştir. Kan kültürlerinden izole edilen

mikroorganizmaların çeşitliliği, dağılımı ve antibiyotik duyarlılık profilleri hastaneler arasında farklılıklar göstermektedir. Mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık profillerindeki farklılıklar farklı merkezlerdeki izolatlar arasında farklılıklardan, kullanılan antibiyotik duyarlılık testi yönteminden ve farklı hasta profillerinde antibiyotik tedavisi alıp almaması gibi faktörlerden kaynaklı olabilir. Sonuç olarak her hastanenin kendi bakteriyemi etkeni mikroorganizma dağılımının ve antibiyotik duyarlılık profilinin belirlenmesi, hastalara uygulanacak ampirik tedaviyi yönlendirmesi açısından önem arz etmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

- Aslaner H, Kılıçaslan AN, Yılmaz CN, Akıncı BE, Bodura AH. İmmünkompetan bir hastada *Herbaspirillum huttiense* bakteriyemisi. *Türkiye Klinikleri J Intern Med.* 2018;3(2):77-80. <https://doi.org/10.5336/intermed.2018-61474>
- Ateş F, Çiftçi N, Tuncer İ, Türk Dağı H. Kan kültürlerinden soyutlanan nonfermentatif bakterilerin dağılımlarının ve antibiyotik duyarlılık oranlarının incelenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2018;48(1):66-71.
- Basani L, Aepala R. *Empedobacter brevis* causing early onset sepsis and pneumonia in a neonate: case report and review of literature. *Int J Contemp Pediatr.* 2018;5(2):654-6. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20180574>
- Chmielarczyk A, Pobiega M, Romaniszyn D, Wójkowska-Mach J. Multi-locus sequence typing (MLST) of non-fermentative Gram-negative bacilli isolated from bloodstream infections in southern Poland. *Folia Microbiol (Praha).* 2017;63(2):191-6. <https://doi.org/10.1007/s12223-017-0550-7>
- Choi Y, Paik JH, Kim JH, Han SB, Durey A. Clinical predictors of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in emergency department. *Emerg Med Int.* 2018;2018:7581036. <https://doi.org/10.1155/2018/7581036>
- Cisneros JM, Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(11):687-93. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00487.x>
- Djuric O, Markovic-Denic L, Jovanovic B, Bumbasirevic V. High incidence of multiresistant bacterial isolates from bloodstream infections in trauma emergency department and intensive care unit in Serbia. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2019;21:1-19. <https://doi.org/10.1556/030.66.2019.007>
- Dülger D, Berkaş M, Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Mısırlıgil A. Nozokomiyal *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının izolasyonu ve antibiyotiklere duyarlılığı. *Van Tıp Derg.* 2006;13(2):49-52.
- Ebara H, Hagiya H, Haruki Y, Kondo E, Otsuka F. Clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia: a regional report and a review of a Japanese case series. *Intern Med.* 2017;56(2):137-42. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.6141>
- Ergül AB, Işık H, Altıntop YA, Torun YA. Bir çocuk yoğun bakım biriminde kan kültürlerinin geriye dönük değerlendirilmesi: üç yıllık sonuçlar. *Türk Pediatri Ars.* 2017;52(3):154-61.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 - Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. [Internet]. Stockholm: ECDC; 2016 [cited Nisan, 2019]. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-acquired-intensive-care-units-annual>.
- Imataki O, Uemura M. *Chryseobacterium indologenes*, a possible emergent organism resistant to carbapenem antimicrobials after stem cell transplantation. *Clin Case Rep.* 2016;5(1):22-5. <https://doi.org/10.1002/ccr3.753>
- Jain V, Hussain NAFA, Siddiqui T, Sahu C, Ghar M, Prasad KN. Simultaneous isolation of *Chryseobacterium gleum* from bloodstream and respiratory tract: first case report from India. *JMM Case Rep.* 2017;4(10):e005122. <https://doi.org/10.1099/jmmcr.0.005122>
- Kim HS, Park BK, Kim SK et al. Clinical characteristics and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):500. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2597-0>
- Kirby JT, Sader HS, Walsh TR, Jones RN. Antimicrobial susceptibility and epidemiology of a worldwide collection of *Chryseobacterium* spp: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance ProGram (1997-2001). *J Clin Microbiol.* 2004;42(1):445-8.

- <https://doi.org/10.1128/JCM.42.1.445-448.2004>
16. Korkmaz P, Çağlan FÇ, Aykın N, Alpay Y, Güldüren HM, Bilgili H, Koygun A. Hastane infeksiyonu etkeni *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci. *J Clin Anal Med*. 2015;6(Suppl 3):394-7.
 17. Köksal-Çakırlar F, Uyar Y, Özdemir S ve ark. 2011-2014 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç durumları. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2017;74(1):55-70.
<https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2016.04809>
 18. Mehta R, Pathak A. Emerging *Chryseobacterium indologenes* infection in Indian neonatal intensive care units: a case report. *Antibiotics (Basel)*. 2018;7(4):109.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics7040109>
 19. Raghuraman K, Ahmed NH, Baruah FK, Grover RK. *Achromobacter xylosoxidans* bloodstream infection in elderly patient with hepatocellular carcinoma: case report and review of literature. *J Lab Physicians*. 2015;7(2):124-7.
<https://doi.org/10.4103/0974-2727.163133>
 20. Rattanaumpawan P, Ussavasodhi P, Kiratisin P, Aswapokee N. Epidemiology of bacteremia caused by uncommon non-fermentative Gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis*. 2013;13:167.
<https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-167>
 21. Regunath H, Kimball J, Smith LP, Salzer W. Severe Community-Acquired Pneumonia with Bacteremia Caused by *Herbaspirillum aquaticum* or *Herbaspirillum huttiense* in an immune-competent adult. *J Clin Microbiol*. 2015;53(9):3086-8.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01324-15>
 22. Sattler CA, Mason EO Jr, Kaplan SL. Nonrespiratory *Stenotrophomonas maltophilia* infection at a children's hospital. *Clin Infect Dis*. 2000;31(6):1321-30.
<https://doi.org/10.1086/317473>
 23. Schechner V, Nobre V, Kaye KS, Leshno M, Giladi M, Rohner P, Harbarth S, et al. Gram-negative bacteremia upon hospital admission: when should *Pseudomonas aeruginosa* be suspected? *Clin Infect Dis*. 2009;48(5):580-6.
<https://doi.org/10.1086/596709>
 24. Sharan H, Katare N, Pandey A, Bhatambare GS, Bajpai T. Emergence of hospital acquired carbapenem resistant non-fermenters in teaching institute. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(12):DC20-3.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/22607.9020>
 25. Steinberg JP, Burd EM. Other Gram-negative and Gram-variable bacilli, "Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Vol 2. 7.baskı*" kitabında s.3015-33, Churchill Livingstone/Elsevier, Philadelphia (2009).
<https://doi.org/10.1016/B978-0-443-06839-3.00237-X>
 26. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, Derici YK, Hancı SY, Bayram A, Şamlıoğlu P. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnç profillerinin yıllar içindeki değişimi. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2015;6(3):279-85.
<https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2015.03.0533>
 27. Tanrıverdi Çaycı Y, Hacıeminoğlu K, Birinci A. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılığındaki iki yıllık değişim (2014-2015). *Turk J Clin Lab*. 2017;8(2):65-9.
<https://doi.org/10.18663/tjcl.320042>
 28. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. <http://www.eucast.org>.
 29. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):309-17.
<https://doi.org/10.1086/421946>
 30. Ziga ED, Druley T, Burnham C-AD. *Herbaspirillum* species bacteremia in a pediatric oncology patient. *J Clin Microbiol*. 2010;48(11):4320-1.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01479-10>