

Kan Kültüründe Sıklıkla İzole Edilen Bakterilerin ve Antibiyotik Duyarlılık Profillerinin Yıllara Göre Dağılımı

Şerife Satılmış ©
Nergis Aşgın ©

Distribution of Antibiotic Susceptibility Profiles of Bacteria Frequently Isolated in Blood Cultures by Years

Öz

Kan dolaşımı infeksiyonları yüksek mortalite ve morbiditeyle seyreden infeksiyonlardır. Bu çalışmanın amacı kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaları ve antibiyotik duyarlılıklarını analiz ederek ampirik tedavi seçeneklerini belirlemektir. Ocak 2015-Aralık 2018 tarihleri arasında yatan hastalara ait 666 kan kültür sonucu retrospektif olarak incelenmiştir. Kan kültürü örnekleri BACTEC FX 40 (Becton Dickinson, ABD) otomatik kan kültürü sisteminde inkübe edilmiştir. Bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları Phoenix™ 100 (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemle belirlenmiştir. İzolatların çoğunluğu yoğun bakım ünitelerinden elde edilmiştir (% 70). En sık izole edilen patojenler *Escherichia coli* (% 21) *Enterococcus faecalis* (% 17) ve *Staphylococcus aureus* (% 16)'tır. *S.aureus* izolatlarında metisilin direnci 2015-2018 yılları arasında sırasıyla % 38, % 15, % 29, % 45 iken, vankomisin direnci gözlenmemiştir. *Enterococcus faecium* suşlarında ise % 12 oranında vankomisin direnci bulunmuştur. *E.faecalis* suşlarında 2015-2017 yılları arasında vankomisin direnci gözlenmezken, 2018 yılında üç izolatta direnç saptanmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oranı *E.coli* için 2015-2018 yılları arasında % 32, % 77, % 57 ve % 46 iken, *K.pneumoniae*'da sırasıyla % 53, % 81, % 84, % 77 bulunmuştur. *E.coli* suşlarında karbapenem direnci oldukça düşük (% 0-11) iken, *K.pneumoniae* suşlarında bu oran % 13-38 arasında saptanmıştır. *A.baumannii* suşları ise tüm antibiyotiklere yüksek oranda dirençlidir (% 73-100). *Pseudomonas aeruginosa* suşlarını incelediğimizde tüm antibiyotiklere daha düşük direnç (% 0-27) gözlenmiş, özellikle amikasin ve meropenem oldukça etkin bulunmuştur.

Sonuç olarak, *K.pneumoniae* suşlarında giderek artan karbapenem direnci ve enterokok suşlarındaki vankomisin direnci ciddi sorundur. Bu nedenle, her hastane kendi antibiyotik direnç oranlarını takip etmeli ve buna göre ampirik tedavi seçeneklerini gözden geçirmelidir.

Anahtar kelimeler: Ampirik tedavi, antibiyotik direnci, bakteri, kan kültürü, karbapenem direnci

ABSTRACT

Bloodstream infections are associated with high mortality and morbidity. This study aimed to determine the empirical treatment options by analyzing the microorganisms and antibiotic susceptibility in blood cultures. Between January 2015 and December 2018, 666 blood culture results of inpatients were analyzed retrospectively. Blood culture samples were incubated in the BACTEC FX 40 (Becton Dickinson, USA) automated blood culture system. Bacterial identification and antibiotic susceptibilities were determined by the Phoenix™ 100 automated system (Becton Dickinson, USA). The majority of strains were obtained from intensive care units (70 %). The most common pathogens were *Escherichia coli* (21 %) *Enterococcus faecalis* (17 %) and *Staphylococcus aureus* (16 %). Methicillin resistance was 38 %, 15 %, 29 % and 45 % in *S.aureus* isolates between 2015-2018, respectively, whereas vancomycin resistance was not detected. Vancomycin resistance was found in 12 % of *Enterococcus faecium*. While vancomycin resistance was not observed in *E.faecalis* between 2015-2017, it was detected in three isolates in 2018. The rate of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) for *E.coli* was 32 %, 77 %, 57 % and 46 % between 2015 and 2018, while it was 53 %, 81 %, 84 %, 77 % in *K.pneumoniae*, respectively. While carbapenem resistance was very low (0-11 %) in *E.coli* strains, this rate was 13-38 % in *K.pneumoniae* strains. *A.baumannii* strains were highly resistant to all antibiotics (73 %-100 %). *Pseudomonas aeruginosa* strains showed lower resistance to all antibiotics (0-27 %), particularly amikacin and meropenem.

In conclusion, carbapenem resistance in *K.pneumoniae* strains and vancomycin resistance in enterococci are serious problems. Therefore, each hospital should monitor their antibiotic resistance rates and review the empirical treatment options accordingly.

Keywords: Antibiotic resistance, bacteria, blood culture, carbapenem resistance, empirical therapy

Alındığı tarih: 14.09.2019
Kabul tarihi: 08.11.2019
Yayın tarihi: 30.12.2019

Şerife Satılmış
Karabük Üniversitesi Eğitim Araştırma
Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
Karabük - Türkiye
✉ serifesatilmis89@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5310-3933

N. Aşgın 0000-0001-9739-5675
Karabük Üniversitesi EAH
Mikrobiyoloji Laboratuvarı
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Karabük - Türkiye

GİRİŞ

Kan dolaşımı infeksiyonları, uygun anti-mikrobiyal tedavinin uygulanması geciktiğinde yüksek oranda mortalite ve morbiditeyle sonuçlanabilen ağır infeksiyonlardır. Ampirik anti enfeksiyöz tedaviler klinik ve epidemiyolojik verilere dayanarak seçilmekte ve kan kültürü alındıktan hemen sonra başlanmaktadır^(4,14). Bakteriyemi tanısında kan kültürü "altın standart" olarak kabul edilir. Ancak örneğin alınma zamanından itibaren mikrobiyoloji laboratuvarlarının Gram boyama sonuçlarını verme süresi ortalama bir gün, mikroorganizmaları tanımlanması iki gün, antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarını bildirmesi ise ortalama üç günü bulmaktadır⁽²¹⁾. Literatürde bazı çalışmalar ampirik tedavilerin genellikle uygun olmadığını, bu durumun da artmış mortalite ve morbiditenin yanısıra, hastanede yatış süresinin uzamasına ve maliyetlerin de yükselmesine neden olduğunu ortaya koymuştur^(5,15,17). Bu nedenle her hastane kan kültürlerinde etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıklarında oluşan değişiklikleri belirlemeli ve ampirik tedavide bunları göz önünde bulundurmalıdır. Çünkü kan kültüründen izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik duyarlılık oranları hastanenin büyüklüğü, bulunduğu bölge ve klinisyenlerin uyguladığı rutin tedavi protokollerine göre farklılıklar göstermektedir⁽⁴⁾. Bu çalışmada amacımız Karabük Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen kan kültürlerinde en sık üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç oranlarının yıllara göre dağılımı belirlemek ve bu sayede uygun ampirik tedavinin seçimine katkıda bulunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Karabük Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2015 ve Aralık 2018 tarihleri arasında kabul edilen kan kültür sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya kan kültüründe en sık izole edilen etken bakteriler (*Escherichia coli*,

Klebsiella pneumoniae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* complex, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*) alınmış olup her hasta için ilk gönderilen kan kültür örneğindeki üreyen mikroorganizma dahil edilmiştir. Tekrarlayan üremeler ve kan kültürlerinde sıklıkla izole edilmesine rağmen çoğunlukla cilt florası bakterileri ile kontamine olarak değerlendirilen koagülaz negatif stafilokoklar çalışma dışı bırakılmıştır⁽⁴⁾. Çalışmaya dahil edilen bakterilerin etken olup olmadığının değerlendirilmesinde ise üreme saptanan kan kültürü sayısı, hastane bilgisayar sisteminden elde edilen hastalara ait klinik bilgiler ve laboratuvar sonuçları (beyaz küre sayısı, prokalsitonin ve CRP düzeyi) dikkate alınmıştır⁽⁴⁾. Kan kültürleri BACTEC FX 40 (Becton Dickinson, ABD) otomatik kan kültürü sisteminde yedi gün inkübe edilmiştir. Üreme sinyali veren örneklerden Gram boyama hazırlanmış ve bu örnekler % 5 koyun kanlı agar, Eosin metilen Blue (EMB) agar ve çukulata agara ekilerek etüvde 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Besiyerlerinde üreme gözlenen mikroorganizmaların tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler ve Phoenix™ (Becton Diagnostics, ABD) tam otomatize sistemi kullanılmıştır. Etken mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları 2018 yılına kadar Clinical and Laboratory Standards Institute kriterleri⁽³⁾, 2018 yılında European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing kriterleri⁽⁷⁾ doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi, E-test (bioMérieux, France) ve Phoenix tam otomatize sistemi ile belirlenmiştir. Enterobacterales takımında karbapenem direnci, *Enterococcus* spp. izolatlarında ise vankomisin ve teikoplanin direnci gradient test yöntemi ile E- test stripleri kullanılarak doğrulanmıştır. Kalite kontrol suşları olarak *S.aureus* ATCC 29213, *E.coli* ATCC 25922, *P.aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

Antibiyotik dirençleri arasında yıllara göre anlamlı bir farkın olup olmadığı SPSS 22 programında ki-kare testi ile değerlendirilmiş, p değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışma için Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 77192459-050.99-E.41309 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 666 kan kültürü sonucu dahil edilmiştir. Bu örneklerin yıllara ve kliniklere göre dağılımına baktığımızda en çok üreme 2018 yılında görülmüş olup (217/666) bütün yıllardaki bakteriler en sık yoğun bakım üniteleri daha sonra sırasıyla dahili servisler ve cerrahi servislerdeki hastaların kan kültürlerinden izole edilmiştir (Tablo 1).

Kan kültüründe üreyen bakterilerin yıllara göre dağılımı Tablo 2’de sunulmuştur. Toplamda en sık izole edilen bakteri *E.coli* olarak bulunmuştur.

E.coli’deki genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretimi 2015-2018 yılları arasında sırasıyla % 32, % 77, % 57, % 46 olup yıllara göre GSBL üretimi arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0.004).

K.pneumoniae için ise GSBL üretimi sırasıyla % 53, % 81, % 84, % 77 olarak bulunmuştur ve yıllara göre dağılımında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.15). Gram pozitif koklardan *S.aureus* suşlarında metisiline direnç oranı sırasıyla % 38, % 15, % 29, % 45’dir ve yıllar arasında direnç oranında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0.13). Enterokoklarda ise vankomisin direnci sırasıyla % 4, % 8, % 3 ve % 10 olarak bulunmuş ve anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.44).

Gram negatif çomak ve Gram pozitif koklarda en sık kullanılan antibiyotiklere direnç oranları ise Tablo 3, 4 ve 5’te gösterilmiştir. *E.coli* de siprofloksasin, gentamisin ve amikasin direnç oranının yıllara göre dağılımında anlamlı farklılıklar gözlenmiş (p=0.009, p=0.007, p=0.03), 2016 yılında direnç oranı en yüksek olarak belirlenmiştir (Tablo 3). *E.faecium* suşlarında

Tablo 1. Kan kültüründe bakteri üreyen hastaların kliniklere ve yıllara göre dağılımı [n (%)].

	2015	2016	2017	2018	Toplam
Yoğun Bakım Üniteleri	112 (73)	111 (70)	99 (72)	142 (65)	464 (70)
Dahili Klinikler	38 (25)	35 (22)	32 (23)	67 (31)	172 (26)
Cerrahi Klinikler	3 (2)	12 (8)	7 (5)	8 (4)	30 (4)
Toplam	153 (100)	158 (100)	138 (100)	217 (100)	666 (100)

Tablo 2. Yıllara göre hastalarda kan kültüründen izole edilen bakteri türlerinin sayıları ve oranları [n (%)].

	2015	2016	2017	2018	Toplam
<i>E.coli</i>	34 (22)	30 (19)	28 (20)	50 (23)	142 (21.3)
<i>K.pneumoniae</i>	15 (10)	16 (10)	25 (18)	26 (12)	82 (12.3)
<i>P.aeruginosa</i>	11 (7)	15 (10)	12 (9)	10 (5)	48 (7.2)
<i>A.baumannii</i>	11 (7)	30 (19)	21 (15)	41 (19)	103 (15.4)
<i>S.aureus</i>	26 (17)	20 (13)	21 (15)	40 (18)	107 (16)
<i>E.faecalis</i>	35 (23)	29 (18)	18 (13)	28 (13)	110 (16.5)
<i>E.faecium</i>	21 (14)	18 (11)	13 (10)	22 (10)	74 (11.1)
Toplam	153 (100)	158 (100)	138 (100)	217 (100)	666 (100)

Tablo 3. *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarının antibiyotik direnç durumunun yıllara göre dağılımı [n (%)].

	<i>E.coli</i>				<i>K.pneumoniae</i>			
	2015 (34)	2016 (30)	2017 (28)	2018 (50)	2015 (15)	2016 (16)	2017 (25)	2018 (26)
Piperasilin-tazobaktam	6 (18)	12 (40)	6 (21)	11 (22)	8 (53)	7 (44)	13 (52)	16 (61)
Siprofloksasin	15 (44)	18 (60)	14 (50)	12 (24)	4 (27)	7 (44)	14 (56)	12 (46)
Gentamisin	12 (35)	11 (37)	4 (14)	5 (10)	6 (40)	7 (44)	10 (40)	11 (42)
Amikasin	4 (12)	10 (33)	4 (14)	5 (10)	3 (20)	2 (13)	6 (24)	8 (31)
Sefepim	12 (35)	23 (77)	13 (46)	19 (38)	9 (60)	12 (75)	20 (80)	19 (73)
Seftriakson	12 (35)	23 (77)	13 (46)	22 (44)	9 (60)	13 (81)	21 (84)	19 (73)
Seftazidim	12 (35)	24 (80)	11 (39)	20 (40)	7 (47)	12 (75)	19 (76)	20 (77)
İmipenem	2 (6)	-	1 (4)	1 (2)	1 (7)	2 (13)	6 (24)	9 (35)
Meropenem	2 (6)	-	1 (4)	1 (2)	1 (7)	2 (13)	6 (24)	9 (35)
Ertapenem	2 (6)	-	3 (11)	3 (6)	2 (13)	2 (13)	9 (36)	10 (38)

Tablo 4. P.aeruginosa ve A.baumannii izolatlarının antibiyotik direnç oranlarının yıllara göre dağılımı [n (%)].

	P.aeruginosa				A.baumannii			
	2015 (11)	2016 (15)	2017 (12)	2018 (10)	2015 (11)	2016 (30)	2017 (21)	2018 (41)
Ampisilin-sulbaktam	-	-	-	-	10 (91)	30 (100)	21 (100)	39 (95)
Trimetoprim-sülfametoksazol	-	-	-	-	8 (73)	24 (80)	21 (100)	38 (93)
Piperasilin-tazobaktam	3 (27)	3 (20)	3 (25)	1 (10)	10 (91)	30 (100)	21 (100)	39 (95)
Siprofloksasin	4 (36)	3 (20)	1 (8)	1 (10)	11 (100)	29 (97)	21 (100)	37 (90)
Gentamisin	2 (18)	3 (20)	1 (8)	1 (10)	11 (100)	28 (93)	20 (95)	38 (93)
Amikasin	1 (9)	2 (13)	1 (8)	0 (0)	11 (100)	28 (93)	20 (95)	34 (83)
Sefepim	2 (18)	3 (20)	3 (25)	1 (10)				
Seftazidim	2 (18)	4 (27)	3 (25)	1 (10)	11 (100)	30 (100)	21 (100)	40 (98)
İmipenem	3 (27)	2 (13)	1 (8)	1 (10)	10 (91)	29 (97)	21 (100)	36 (88)
Meropenem	3 (27)	1 (7)	0 (0)	1 (10)	10 (91)	29 (97)	21 (100)	36 (88)

Tablo 5. S.aureus ve E.faecium/faecalis izolatlarının antibiyotik direnç oranlarının yıllara göre dağılımı [n (%)].

	S.aureus				E.faecium/faecalis			
	2015 (26)	2016 (20)	2017 (21)	2018 (40)	2015 (21/35)	2016 (18/29)	2017 (13/18)	2018 (22/28)
Ampisilin	-	-	-	-	18 (86)/2 (6)	17 (94)/2 (7)	12 (92)/2 (11)	19 (86)/1 (4)
Eritromisin	8 (31)	4 (20)	8 (38)	12 (30)	-	-	-	-
Klindamisin	3 (12)	3 (15)	2 (10)	3 (8)	-	-	-	-
Trimetoprim-sülfametoksazol	4 (15)	1 (5)	3 (14)	5 (13)	-	-	-	-
Gentamisin	11 (42)	2 (10)	1 (5)	8 (20)	-	-	-	-
Sefoksitin	10 (38)	3 (15)	6 (29)	18 (45)	-	-	-	-
Siprofloksasin	4 (15)	4 (20)	3 (14)	8 (20)	11 (52)/12 (33)	17 (94)/15 (52)	11 (85)/13 (72)	19 (86)/22 (79)
Vankomisin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10)/0 (0)	4 (22)/0 (0)	1 (8)/0 (0)	2 (9)/3 (11)
Teikoplanin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10)/0 (0)	4 (22)/0 (0)	1 (8)/0 (0)	2 (9)/1 (4)
Yüksek düzey gentamisin	-	-	-	-	4 (19)/19 (53)	4 (22)/16 (55)	7 (54)/11 (61)	16 (73)/13 (46)
D test*	2 (8)	1 (5)	5 (24)	7 (18)	-	-	-	-

*: İndüklebilir klindamisin direnci

ise yüksek düzey gentamisin direnci 2015'den 2018'e kadar artış göstermiş olup yıllar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001) (Tablo 5). Diğer suşlarda ve antibiyotik dirençlerinde yıllara göre dağılımında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir (p>0.05).

TARTIŞMA

Çalışmamızda dört yıllık süre içinde kan kültüründe en sık izole edilen bakteriler ve antibiyotik direnç durumları değerlendirilmiştir. Bu bakterilerin izole edildiği hastalar incelendiğinde büyük çoğunluğunun (% 70) yoğun bakım ünitesinde yatmakta olduğu gözlemlenmiştir. Yoğun bakım ünitesini dahili servisler takip etmekte olup cerrahi servislerde çok düşük oranda üreme olmuştur. Bu durum cerrahi servislerde hastaların daha hızlı taburcu edilmesiyle ve durumu stabil olmayan hastaların tedavisine yoğun bakım ünitelerinde

devam edilmesiyle açıklanabilir. Kılınc ve ark.⁽¹¹⁾ da yaptıkları çalışmada kan kültüründe üreyen Gram negatif bakterilerin önemli bir kısmının (*E.coli* izolatlarının % 38'i, *K.pneumoniae* izolatlarının % 62 si *P.aeruginosa* izolatlarının % 63'ü, *Acinetobacter* spp. izolatlarının % 86'sı) yoğun bakım hastalarından izole edildiğini bildirmişlerdir. Yakın zamanlı yayınlanan başka bir çalışmada ise etken mikroorganizmalar en çok dahili servislerde yatan hastalarda (% 47.5) üremiş, bu durum yoğun bakım ünitelerindeki hızlı hasta sirkülasyonuna ve hastaların tedavilerinin servislerde devam ettirilmesine bağlanmıştır⁽⁴⁾.

Çalışmamızda kan kültürü örneklerinden en sık izole edilen bakteri *E.coli* (% 21.3) olup bunu *E.faecalis* (% 16.5) ve *S.aureus* (% 16) takip etmektedir. Benzer şekilde, Khan ve ark.⁽¹⁰⁾ da % 21.5 oranıyla en sık *E.coli* izole ettiklerini bildirmişlerdir. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yürütülmekte olan

“Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi’nin (UAMDSS) dahil olduğu Dünya Sağlık Örgütü Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı’nın (CAESAR) 2018 raporuna göre 2017 yılında Türkiye’deki kan ve beyin omurilik sıvısı izolatlarında da en sık izole edilen bakteri % 24 oranıyla *E.coli*’dir⁽²⁾. Bunun yanısıra etken bakteri dağılımları coğrafi bölgelere ve hastanelere göre değişmektedir. Coşkun’un⁽⁴⁾ 2016-2017 yılları arasında Tokat’ta yaptığı çalışmada % 17.2 oranıyla *E.coli*, % 16.7 oranıyla *A. baumannii* en çok üreyen mikroorganizmalar olarak göze çarparken, Sevim ve ark.⁽¹⁶⁾ İzmir de yaptığı çalışmalarında *S.aureus* oranını % 24 olarak tespit etmiştir. Şahin ve ark.⁽¹⁹⁾ ise Düzce’de yaptıkları çalışmada en çok üreyen mikroorganizmaların koagülaz negatif stafilkoklar (% 42) ve *S.aureus* (% 21) olduğunu bildirmişlerdir. Kan kültüründe üreyen etken mikroorganizmaların tespitinin yanısıra antibiyotik duyarlılık sonuçlarının da klinisyenlere en kısa zamanda bildirilmesi gerekmektedir. Çünkü antibiyotik direnci dünya çapında büyük bir halk sağlığı sorunudur⁽⁸⁾.

Çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalarda hem dar spektrumlu, hem de son basamak antibiyotiklere karşı direnç gözlenmiş olup direnç oranları yıldan yıla değişim göstermiştir. Gram pozitif bakterilerden *S.aureus* izolatlarında % 35 oranında metisilin direnci tespit edilmiş ve 2015 ve 2018 yılları arasında bu oranlar sırasıyla % 38, % 15, % 29, % 45 olarak bulunmuştur. Yıllara göre metisilin direncinde anlamlı farklılık saptanmasa da 2018 yılında metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) oranının oldukça yükseldiği göze çarpmaktadır. CAESAR surveyans raporuna göre 2017 yılında Türkiye’deki kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) izolatlarında MRSA oranı bizim çalışmamıza yakın oranlarda % 36 olarak bulunmuştur⁽²⁾. Türkiye’de yapılan diğer çalışmalarda Nazik ve ark.⁽¹³⁾ 2014-2016 yılları arasında kan kültüründe izole edilen *S.aureus* suşlarında MRSA oranını sırasıyla % 33, % 45 ve % 57 olarak bulmuşlar ve oranların dramatik bir şekilde arttığını belirtmişlerdir. Şafak ve ark.⁽¹⁸⁾ kan kültürlerinde 2010-2015 yılları arasında MRSA oranını ortalama % 62.6 bulurken, Küçükateş ve ark.⁽¹²⁾

yoğun bakım ünitelerinde yaptıkları çalışmalarında MRSA’yı % 60 gibi yüksek oranlarda bulmuştur. Avrupa’daki MRSA oranlarına baktığımızda ise European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) raporlarına göre 2014 yılında bu oran % 19.6 iken, 2017 yılında % 16.9’a gerilemiştir⁽²⁵⁾. Bu oran ülkemize göre oldukça düşüktür.

Çalışmamızda en sık izole edilen gram pozitif bakteriler olan Enterokok izolatlarını irdelediğimizde ise *E.faecium* için glikopeptid direnci 2015, 2017 ve 2018 yıllarında % 5-10 arasındayken, 2016 yılında % 22 ile en yüksek oranda görülmüştür. UAMDSS 2016 raporunda Türkiye genelinde *E.faecium* için vankomisin direncinin % 16 olduğu belirtilmiştir⁽²³⁾. Çalışmamızda *E.faecalis* izolatlarında ise 2015-2017 yılları arasında glikopeptid direncine rastlanmazken, 2018 yılında üç suşta vankomisin direnci, bir suşta ise teikoplanin direncinin gözleendiği dikkat çekmektedir. Yüksek düzey gentamisin direnci *E.faecalis* suşlarında % 45-61 oranlarında olup, *E.faecium* izolatlarında yıldan yıla % 19’lardan % 73’lere doğru dramatik bir artış sergilemiş ve yıllar arasındaki bu fark anlamlı bulunmuştur (p=0.001). UAMDSS verilerine göre Türkiye’deki *E.faecium* izolatlarındaki yüksek düzey gentamisin direnci 2014-2016 yılları arasında sırasıyla % 43, % 69, % 61.7; *E.faecalis* suşlarında ise % 22, % 54, % 57.2 oranındadır. CAESAR 2018 raporuna göre ise 2017 yılında Türkiye’deki kan ve BOS örneklerinden izole edilen *E.faecium* suşlarında yüksek düzey gentamisin direnci % 52 olup çalışmamıza oldukça yakın bir değerde bulunmuştur⁽²⁾.

Enterik Gram negatif bakterilerde ise antibiyotik direncine neden olan önemli mekanizmalardan GSBL ve karbapenemaz üretimi beta laktam antibiyotiklerin ana direnç mekanizmasıdır. Bu çalışmada GSBL üretimi *E.coli* için 2015-2018 yılları arasında sırasıyla % 32, % 77, % 57 ve % 46 iken, *K.pneumoniae* için 2015 yılında % 53 olup diğer yıllarda ise % 80-85 gibi yüksek düzeylere çıkmıştır. UAMDSS 2016 raporuna göre Türkiye’de *E.coli* izolatlarında GSBL üretimi % 47.8, *K.pneumoniae* için ise % 58’dir⁽²³⁾. Literatürde ise Coşkun⁽⁴⁾ GSBL üretimini *E.coli* ve *K.pneumoniae* için sırasıyla % 46.7-% 35.6 olarak bildirmiştir. Şirin ve ark.⁽²⁰⁾ da *E.coli* için % 35.4, *K.pneumoniae* için % 37.9

oranında GSBL üretimi olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda GSBL üretiminin bu çalışmalara göre oldukça yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Özellikle *E.coli* suşlarında 2016 yılında GSBL üretimi diğer yıllara göre yüksek oranda bulunmuş ve yıllara göre anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.004$). Ayrıca *E.coli*'de siprofloksasin, gentamisin ve amikasin direnç oranlarının da 2016 yılında en yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum GSBL üreten kökenlerde çoklu ilaca direnç oranının yüksek olmasıyla ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda karbapenem direnci *K.pneumoniae* izolatlarında 2015-2018 yılları arasında giderek yükselen oranlarıyla (sırasıyla % 13, % 13, % 36, % 38) dikkat çekmektedir. UAMDSS raporuna göre ise 2015 yılında *K.pneumoniae* için karbapenem direnci % 30 iken, 2016 yılında % 40.1 olup çalışmamıza göre yüksek oranda bulunmuş, 2017 yılında ise % 38 ile çalışmamıza benzer oranda bulunmuştur⁽²²⁻²⁴⁾. Literatüre baktığımızda yakın zamanlı bir çalışmada karbapenem direnci *E.coli* için % 2, *K.pneumoniae* için ise % 30 oranında bulunmuştur⁽⁴⁾. Şafak ve ark.⁽¹⁸⁾ ise *Klebsiella spp.*'de 2014 yılında % 15.2, 2015 yılında ise % 41.1 suşta karbapenem direnci olduğunu belirtmiştir. Karbapenem direnci nonfermenter bakterilerde de gözlenmektedir. Çalışmamızda *A.baumannii* izolatlarında karbapenem direnci oldukça yüksek olup % 88 ile % 100 arasında bulunmuştur. *A.baumannii* suşlarında çalışılan tüm antibiyotiklere literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi yüksek oranda direnç (% 73-% 100) gözlenmiştir. Kolistin için gradient test çalışılmış olmasına rağmen EUCAST artık sıvı mikrodilüsyon yöntemini önerdiğinden kolistin direnci irdelenememiştir. Bu durum çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Diğer nonfermenter patojen olan *P.aeruginosa* izolatlarında ise karbapenem direnci % 0-27 arasında değişmektedir. Ülkemizdeki çalışmalarda *P.aeruginosa*'da karbapenem direncini Er ve ark.⁽⁶⁾ % 41.9, Coşkun⁽⁴⁾ % 24.3, Kılınç ve ark.⁽¹¹⁾ % 17.1, Gür ve ark.⁽⁹⁾ % 38.8 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda *P.aeruginosa* izolatlarının amikasin ve meropenem karşı oldukça duyarlı olduğu gözlenmiştir. Gür ve ark.⁽⁹⁾ da çalışmalarında *P.aeruginosa* izolatlarının çoğunluğu-

nun amikasine duyarlı olmasının tedavide umut vaat ettiğini belirtmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızı diğer çalışmalardan ayıran durum en sık izole edilen bakterilerin ve antibiyotik duyarlılık profillerinin yıllara göre çıkarılmış olması, böylece dört yıllık süreçte artan direnç oranlarının ve izolatların en duyarlı olduğu antibiyotiklerin belirlenmesidir. Enterokoklar ve stafilkoklarda glikopeptit ve metisilin direnci 2018 yılında artış gösterirken, *K.pneumoniae* de karbapenem direnci 2016-2018 yılında oldukça yüksek oranlarda (% 80-85) bulunmuştur. Bu çalışma sayesinde hastanemizde kullanılacak ampirik antibiyotik tedavi protokollerine katkıda bulunmuştur. Ancak giderek artan antibiyotik direnci nedeniyle mutlaka enfeksiyon kontrol önlemleri geliştirilmeli ve etkin antibiyotik kontrol politikaları uygulanmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Balıkcı A, Belas Z, Topkaya A. Kan kültürü pozitifliği: etken ya da kontaminasyon mu? Mikrobiyol Bul. 2013;47(1):135-40. <https://doi.org/10.5578/mb.4181>
2. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance CAESAR Annual Report (2018). <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/uamdss>.
3. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; M100. 27th edition, (2017).
4. Coşkun UŞŞ. Kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2018;32(2):45-52.
5. Diamantis S, Rioux C, Bonnal C, et al. Suitability of initial antibiotic therapy for the treatment of bloodstream infections and the potential role of antibiotic management teams in improving it. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31(7):1667-71. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1491-8>. PMID: 22134774
6. Er H, Aşık G, Yoldaş Ö, Demir C, Keşli R. Kan

- kültürlerinde izole edilerek tanımlanan mikroorganizmaların ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2015;45(1):48-54.
<https://doi.org/10.5222/TMCD.2015.048>
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.1, (2018). <http://www.eucast.org>
 8. Gandra S, Mojica N, Klein EY, et al. Trends in antibiotic resistance among major bacterial pathogens isolated from blood cultures tested at a large private laboratory network in India, 2008-2014. *Int J Infect Dis.* 2016; 50(1):75-82.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.08.002>
PMid: 27522002
 9. Gür H, Hazirolan G. Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif gram negatif bakterilerin dağılımının ve antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi. *ANKEM Derg.* 2019;33(2):49-57.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2019.1915>
 10. Khan FY, Elshafie SS, Almaslamani M, Abu-Khattab M, El Hiday AH, Errayes M, Almaslamani E. Epidemiology of bacteraemia in Hamad general hospital, Qatar: a one year hospital-based study. *Travel Med Infect Dis.* 2010; 8(6):377-87.
<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2010.10.004>
PMid: 21074495
 11. Kılınç Ç, Güçkan R, Kahveci M, Kayhan Y, Pirhan Y, Özalp T. Kan kültürlerinde üreyen gram negatif izolatların dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri. *Int J Basic Clin Med.* 2015;3(3):125-30.
 12. Küçükateş E, Gültekin N. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Med Bull Haseki.* 2016;54(2):97-102.
<https://doi.org/10.4274/haseki.2872>
 13. Nazik S, Cingöz E, Şahin AR, Güler S. Kan Kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direncinin yıllara göre değişimi. *Kocaeli Med J.* 2018;7(1):32-6.
<https://doi.org/10.5505/ktd.2018.94824>
 14. Opota O, Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Blood culture-based diagnosis of bacteremia: state of the art. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(4):313-22.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.01.003>
PMid: 25753137
 15. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(11):4851-63.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00627-10>
PMid: 20733044
 16. Sevim S, Öztürk Ş, Coşkun A, Özgenç O, Avcı M. Bactec kan kültür sistemi ile izole edilen mikroorganizmaların değerlendirilmesi. *İnfek Derg.* 2007;21(3):135-40.
 17. Shorr AF, Micek ST, Welch EC, Doherty JA, Reichley RM, Kollef MH. Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay. *Crit Care Med.* 2011;39(1):46-51.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181fa41a7>
 18. Şafak B, Kılınç O. 2010-2015 yılları arasında kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klimik Derg.* 2016;29(2):60-4.
 19. Şahin İ, Çalışkan E, Öztürk E, et al. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Düzce Tıp Derg.* 2013;15(2):11-4.
 20. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2017;74(3):269-78.
<https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2017.94899>
 21. Tabak YP, Vankeepuram L, Ye G, Jeffers K, Gupta V, Murray PR (2018) Blood Culture Turnaround Time in US Acute Care Hospitals and Implications for Laboratory Process Optimization. *J Clin Microbiol.* 2018;56(12):e00500-18.
<https://doi.org/10.1128/JCM.00500-18>
PMid: 30135230
 22. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu 2014-2015. Ankara. (2015)
 23. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu 2016. Ankara. (2016).
 24. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu 2017. Ankara. (2017).
 25. The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) (2017). <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>.