

YOĞUN BAKIM KLİNİĞİMİZDE YATAN HASTALARIN KAN KÜLTÜRLERİNDE EN SIK ÜREYEN GRAM NEGATİF ÇOMAKLARIN DUYARLILIK TEST SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: SEKİZ YILLIK VERİ

Rıza ADALETİ¹, Neslihan ARICI¹, Nilgün KANSAK¹, Recep BALIK², Sebahat AKSARAY³

R. Adaleti: 0000-0001-9576-6794, N. Arıcı: 0000-0003-4788-0044, N. Kansak: 0000-0002-1117-3906, R. Balık: 0000-0003-2942-2525, S. Aksaray: 0000-0002-0552-1337

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İSTANBUL

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İSTANBUL

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZ

Gram negatif bakterilerin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları, yoğun bakım ünitelerinde önemli morbidite ve mortalite nedenleridir. Bu çalışmada, 2016 ve 2023 yılları arasında yoğun bakım servisinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* bakterilerinin antibiyotiklere karşı duyarlılıkları araştırılmış ve duyarlılık oranlarında anlamlı değişim olup olmadığı irdelenmiştir. *E. coli* (n= 811) için en düşük duyarlılık oranları ampicilin, amoksisilin/klavulanat (AMC) ve seftazidim; en yüksek duyarlılık oranları karbapenem grubu antibiyotikler için saptanmıştır. Bu bakteride, sekiz senelik dönemde piperasilin/tazobaktam (TZP), gentamisin ve siprofloksasin için duyarlılık oranları anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ($p \leq 0.05$). *K. pneumoniae*'da (n= 612) en düşük duyarlılık oranı AMC, en yüksek duyarlılık oranları aminoglikozidlere karşı saptanmıştır. Bu izolatlarda duyarlılık oranlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). *A. baumannii*'de (n= 327) en düşük duyarlılık oranları karbapenem ve florokinolonlar için, en yüksek duyarlılık oranları aminoglikozidlere karşı saptanmıştır. Bu bakteride aminoglikozidlere karşı duyarlılık oranlarında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p \leq 0.05$). *P. aeruginosa* (n= 270) kökenlerinde, en düşük duyarlılık oranları TZP, en yüksek duyarlılık oranları amikasin'e karşı saptanmıştır. Bu izolatlarda, duyarlılık oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Değerlendirilen bakterilerde antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları yıllar içinde dalgalı seyir izlenince de genelde azalma eğilimi gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: antibiyotik duyarlılık testi, Gram negatif çomak, yoğun bakım servisi

ABSTRACT

Evaluation of Susceptibility Test Results of Gram Negative Bacilli Most Frequently Grown in Blood Cultures of Patients Hospitalized in Our Intensive Care Clinic: Eight-Year Data

Bloodstream infections caused by Gram-negative bacteria are important causes of morbidity and mortality in intensive care units. In this study, the antibiotic susceptibilities of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from blood cultures of patients hospitalized in the intensive care unit between 2016 and 2023 were investigated and whether there was a significant change in susceptibility rates was examined. The lowest susceptibility rates for *E. coli* (n=811) were found for ampicillin, amoxicillin/clavulanate (AMC) and ceftazidime; the highest susceptibility rates were found for carbapenem group antibiotics. In this bacterium, the susceptibility rates for piperacillin/tazobactam (TZP), gentamicin and ciprofloxacin were significantly different ($p \leq 0.05$). In *K. pneumoniae* (n=612), the lowest susceptibility rates were found against AMC and the highest susceptibility rates were found against aminoglycosides. There was no significant difference in susceptibility rates in these isolates ($p > 0.05$). In *A. baumannii* (n=327), the lowest susceptibility rates were found for carbapenems and fluoroquinolones and the highest susceptibility rates were found against aminoglycosides. There was a significant difference in susceptibility rates against aminoglycosides in this bacterium ($p \leq 0.05$). In *P. aeruginosa* isolates (n=270), the lowest susceptibility rates were found against TZP and the

İletişim adresi: Rıza Adaleti, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, İstanbul Haydarpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İSTANBUL

e-posta: rizaadaleti@gmail.com

Received/Geliş: 25.11.2024 Accepted/Kabul: 24.12.2024 Published Online/Online Yayın: 31.12.2024

Atf/Cite as: Adaleti R, Arıcı N, Kansak N, Balık R, Aksaray S. Yoğun bakım kliniğimizde yatan hastaların kan kültürlerinde en sık üreyen Gram negatif çomakların duyarlılık test sonuçlarının değerlendirilmesi: Sekiz yıllık veri. ANKEM Derg. 2024;38(3):122-131.

highest susceptibility rates were found against amikacin. There was no significant difference in susceptibility rates in these isolates ($p>0.05$). Although the antibiotic susceptibility rates of the bacteria evaluated fluctuated over the years, a general decreasing trend was observed.

Keywords: antibiotic susceptibility test, Gram-negative bacilli, intensive care unit

GİRİŞ

Yoğun bakım servislerinde, morbidite ve mortalite artışına neden olan en önemli faktörlerden biri kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır. Enfeksiyon etkeni olarak izole edilen bakterilerde, antibiyotiklere karşı giderek artan oranlarda direnç saptanmaktadır^(6,10). Bununla birlikte yeni antibiyotiklerin keşfindeki azalma, tedaviyi zorlaştırmaktadır. Hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde diğer servislere nazaran daha fazla antibiyotik kullanılmakta ve sonuç olarak bu servislerde yerleşik mikroorganizmaların antimikrobiyallere karşı direnci daha yüksek oranda olmaktadır⁽¹⁾. Antibiyotiklere karşı giderek artan oranlarda gelişen direncin etkisini azaltmak için geliştirilen politikalardan biri antimikrobiyal yönetimidir⁽⁹⁾. Yoğun bakım servislerinde etken olarak izole edilen Gram negatif çomaklar ve bu bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç verilerinin saptanması antimikrobiyal yönetimi açısından kritik öneme sahiptir. Yoğun bakım servislerinde kan kültürleri en önemli örneklerden biri olduğundan, bu örneklerde üreyen bakterilerin direnç profilleri hakkında bilgi edinilmesi enfeksiyon kontrol açısından da yol göstericidir. Kan kültürlerinde etken olarak izole edilen Gram negatif çomaklar içinde *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* en sık izole edilen ve en önemli etkenlerdendir. Bu nedenle çalışmamızda, 2016-2023 yılları arasında UAMDSS (Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi) kapsamında bildiride bulunduğumuz, bu bakterilerin antibiyotiklere karşı duyarlılık oranlarında değişimin olup olmadığı ve değişim olduğu takdirde farkın anlamlı olup olmadığı istatistiksel açıdan irdelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2016 ve Aralık 2023 yılları arasında hastanemizin yoğun bakım servisindeki erişkin hastalardan laboratuvarımıza gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen ve *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* olarak tanımlanan bakteriler çalışmaya alındı. Her hastanın ilk izolati çalışmaya dahil edildi ve tekrarlayan üremeler çalışmaya dahil edilmedi. Kan örnekleri, BacT/ALERT (BioMérieux, Fransa) otomatize sisteminde inkübe edildi. Beş günlük inkübasyon süresince pozitiflik sinyali veren örneklerden Gram boyama yapıldı ve sonuç kritik değer kapsamında ilgili kliniğe bildirildi. Ayrıca, çikolatamsı agar, koyun kanlı agar ve MacConkey agar besiyerine ekim yapılarak inkübe edildi. Üreyen mikroorganizmaların tanımlaması konvansiyonel yöntemler ve Matriks Destekli Lazer Desorbsiyon İyonizasyon- Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi ("Matrix Assisted Laser Desorption and Ionization- Time of Flight Mass Spectrometry", MALDI-TOF MS) yöntemiyle (VITEK MS, BioMérieux, Fransa) ile yapıldı.

Çalışmaya alınan mikroorganizmaların duyarlılıkları VITEK 2 (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile çalışıldı ve gerekli durumlarda disk difüzyon ve/veya gradiyent test ile doğrulama yapıldı. Duyarlılık sonuçları EUCAST kriterlerine göre değerlendirildi⁽⁶⁾. Bakterilerinin antibiyotik minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri saptanarak MİK50, MİK90 ve duyarlılık oranları belirlendi. EUCAST kriterlerine göre değerlendirilen antibiyotikler için, 2019 yılından itibaren arttırılmış dozda duyarlı ("Susceptible, increased exposure", I) kavramı hayata geçirildi. Çalışmamızda bu yıldan itibaren arttırılmış dozda duyarlı olan mikroorganizmalar, hassas olarak kabul edildi. Otomatize sistemin yazılımına bağlı olarak bazı yıllarda bazı antibiyotikler için duyarlılık testi sonucu verilmediğinden, ilgili tabloda bu antibiyotikler için duyarlılık oranı boş bırakıldı. Ayrıca, aynı yıl içinde bazı antibiyotiklere karşı izolatlardan tamamında duyarlılık testi yapılmadığından antibiyogram yapılan izolat sayısı tablolarda parantez içinde belirtildi⁽⁵⁾. Laboratuvarımızda, rutin koşullarda, sadece yaygın ilaca dirençli (YİD) ve tüm ilaçlara dirençli ("pan-drug resistant", PDR) izolatlarda kolistin ve/veya seftazidim/avibaktam duyarlılığı test edildiğinden söz konusu antibiyotiklerle ilgili veri sunulmadı.

Merkezimizde Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) kapsamında olan bakterilere ait yorumsuz antibiyotik MİK değerleri 2012 yılından itibaren düzenli olarak Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'ne gönderilmektedir. Bu çalışma için elimizde mevcut olan bu verilerden yararlanarak planlama yapılmış, 2016 yılından itibaren geçmiş sekiz yıllık dönem değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 25.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), ortanca (IQR) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk, normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Antibakteriyel direncin yıllar içindeki seyrinin değerlendirilmesinde lineer regresyon testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ocak 2016 ve Aralık 2023 arasında yoğun bakım servisinde yatan hastaların kan kültürü örneklerinden etken olarak izole edilen 811 (%40.1) *E. coli*, 612 (%30.3) *K. pneumoniae*, 270 (%13.4) *P. aeruginosa* ve 327 (%16.2) *A. baumannii* çalışmaya dahil edildi. İzolatların elde edildiği hastaların yaş aralığının 18-98 arasında olduğu görüldü.

E. coli için en düşük duyarlılık oranları ampisilin (AMP), amoksisilin/klavulanat (AMC) ve seftazidim (CAZ); en yüksek duyarlılık oranları karbapenem grubu antibiyotiklere karşı saptandı. Bu bakteride 2016- 2023 yılları arasında piperasilin/tazobaktam (TZP), gentamisin (GEN) ve siprofloksasin (CIP) için duyarlılık oranları anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p \leq 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. 2016- 2023 yılları arasında yoğun bakım servisinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları.

Antibiyotik		2023 (n=108)	2022 (n=112)	2021 (n=94)	2020 (n=99)	2019 (n=111)	2018 (n=123)	2017 (n=108)	2016 (n=56)	p
Ampisilin	MİK50 (mg/L)	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	0.356
	MİK90 (mg/L)	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	
	Duyarlılık%	15.7	32.1	34.8	(95)	(108)	(112)	(71)	17.0	
Amoksisilin/ klavulanat	MİK50 (mg/L)	16	16	8	>32	8	≥8	≥32	≥32	0.152
	MİK90 (mg/L)	≥64	≥32	≥32	≥32	≥32	≥8	≥32	≥32	
	Duyarlılık%	46.3	(85)	50.5	(95)	(102)	(76)	(43)	25.9	
Piperasilin/ tazobaktam	MİK50 (mg/L)	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4	8	≤4	≤4	0.031
	MİK90 (mg/L)	≤4	16	≥128	64	≥128	≥128	≥128	≥128	
	Duyarlılık%	83.3	84.8	86.0	85.7	72.1	63.9	78.5	65.5	
Seftazidim	MİK50 (mg/L)	8	0.5	0.25	8	8	8	8	0.5	0.362
	MİK90 (mg/L)	≥32	≥32	≥32	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	
	Duyarlılık%	41.7	78.6	77.7	48.0	42.3	45.9	42.1	53.7	

Seftriakson	MİK50 (mg/L)	≤0.25	≤0.25	2	32	≥64	≥64	0.25	
	MİK90 (mg/L)	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	
	Duyarlılık%	64.5 (31)	63.9 (86)	51.5	45.5	36.6 (112)	39.3 (89)	52.7	0.233
Sefepim	MİK50 (mg/L)	≤0.12	≤0.12	8	8	8	4	≤0.12	
	MİK90 (mg/L)	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	
	Duyarlılık%	75	75	46.9	45.1	50.4	47.1 (102)	55.6	0.072
Gentamisin	MİK50 (mg/L)	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	
	MİK90 (mg/L)	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	
	Duyarlılık%	88.2 (85)	89.2	72.7	83.8	70.5	62 (71)	66.7	0.013
Amikasin	MİK50 (mg/L)	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	
	MİK90 (mg/L)	4	8	4	4	4	≥16	8	
	Duyarlılık%	95.3	92.0	93.5	94.5	95.5	81.3	98.9 (88)	91.1
Siprofloksasin	MİK50 (mg/L)	≤0.25	≤0.25	0.5	1	≥4	2	≥4	
	MİK90 (mg/L)	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	
	Duyarlılık%	61.6	57.4	48.5	46.4	39.3	41.1	40.0	0.002
İmipenem	MİK50 (mg/L)	≤0.25	≤0.25				≤0.2	≤1	
	MİK90 (mg/L)	≤0.25	≤0.25				≤0.2	≤1	
	Duyarlılık%	99.1	100 (27)				97.1 (34)	100	0.715
Meropenem	MİK50 (mg/L)	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	
	MİK90 (mg/L)	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	0.5	≤0.25
	Duyarlılık%	99.1 (31)	100	100		100	99.2 (119)	98.1	100
Ertapenem	MİK50 (mg/L)	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	
	MİK90 (mg/L)	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	
	Duyarlılık%	99.1	98.2	98.9	100	99.0 (105)	95.7 (115)	97.8 (92)	97.4

NOT: Parantez içinde belirtilen sayılar ilgili antibiyotik için duyarlılık testi çalışılan izolat sayısını göstermektedir.

K. pneumoniae'de en düşük duyarlılık oranı AMC, en yüksek duyarlılık oranları GEN ve amikasinine (AK) karşı belirlendi. Çalışma süresince antibiyotiklere karşı duyarlılık oranlarında anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. 2016- 2023 yılları arasında yoğun bakım servisinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları.

Antibiyotik		2023 (n=113)	2022 (n=116)	2021 (n=71)	2020 (n=70)	2019 (n=66)	2018 (n=80)	2017 (n=75)	2016 (n=21)	p
Amoksisilin/ klavulanat	MİK50 (mg/L)	≥32	≥32	≥32	16	8	≥8	≥32	≥32	0.557
	MİK90 (mg/L)	≥32	≥64	≥32	≥32	≥32	≥8	≥32	≥32	
	Duyarlılık%	38.9	29.3	38.0	42.0 (69)	41.2	31.6 (38)	24.0 (25)	40.5	
Piperasilin/ tazobaktam	MİK50 (mg/L)	32	≥128	16	16	16	64	≥128	16	0.795
	MİK90 (mg/L)	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	
	Duyarlılık%	41.6	33.6	46.5	48.6	54.5	36.7 (79)	29.3 (75)	46.5	
Seftazidim	MİK50 (mg/L)	≥32	≥32	≥32	8	≥32	≥32	≥64	≥32	0.619
	MİK90 (mg/L)	≥32	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	
	Duyarlılık%	33.6	30.2	39.4	38.6	25.8	27.5 (80)	24.0 (75)	38.6	
Seftriakson	MİK50 (mg/L)	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	0.287
	MİK90 (mg/L)	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	
	Duyarlılık%	35.1	33.8 (74)	33.8	39.1	22.7	22.8 (79)	24.2 (66)	40.0	
Sefepim	MİK50 (mg/L)	≥32	≥32	≥32	8	≥32	≥32	≥32	≥32	0.262
	MİK90 (mg/L)	≥32	≥32	≥32	8	≥32	≥32	≥32	≥32	
	Duyarlılık%	42.1	32.8	41.7 (36)	42.0 (69)	24.2	26.2 (80)	23.5 (68)	39.5	
Gentamisin	MİK50 (mg/L)		≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	0.451
	MİK90 (mg/L)		≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	
	Duyarlılık%		61.7 (85)	69.0	84.1	57.6	55.0 (66)	51.8 (56)	66.7	
Amikasin	MİK50 (mg/L)	≤1	≤2	≤2	≤2	≤2	8	≤2	≤2	0.707
	MİK90 (mg/L)	32	≥64	≥64	16	≥64	≥64	≥64	≥64	
	Duyarlılık%	75.9 (112)	69.8	70.4	85.7	60.6	55.0 (80)	64.4 (73)	81.8	
Siprofloksasin	MİK50 (mg/L)		≥4	1	1	≤0.5	≥4	1	2	0.164
	MİK90 (mg/L)		≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	
	Duyarlılık%		31.0	43.7	44.3	43.9	35.0 (80)	44.6 (74)	50	

İmipenem	MİK50 (mg/L)	≤0.5	≤0.25					1	≤0.25	
	MİK90 (mg/L)	≥16	≥16					≥16	4	
	Duyarlılık%	66.1 (112)	72.2 (36)					52.4 (21)	72.7	0.735
Meropenem	MİK50 (mg/L)	≤0.25					≤0.25	≤0.25	≤0.25	
	MİK90 (mg/L)	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	
	Duyarlılık%	57.9 (57)	57.8	67.6	81.4	75.8	57.0 (79)	55.4 (74)	86.4	0.388
Ertapenem	MİK50 (mg/L)	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	
	MİK90 (mg/L)	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	
	Duyarlılık%	59.8 (112)	47.4	66.8	72.5 (69)	64.5 (62)	50 (39)	54.5 (66)	71.4	0.673

NOT: Duyarlılık oranlarında parantez içinde belirtilen sayılar ilgili antibiyotik için duyarlılık testi çalışılan izolat sayısını göstermektedir.

P. aeruginosa kökenlerinde, en düşük duyarlılık oranları TZP, en yüksek duyarlılık oranları amikasin karşı görüldü (Tablo 3). Duyarlılık oranlarında 2016- 2023 yılları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 3. 2016- 2023 yılları arasında yoğun bakım servisinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları.

Antibiyotik		2023 (n=41)	2022 (n=37)	2021 (n=35)	2020 (n=43)	2019 (n=26)	2018 (n=34)	2017 (n=33)	2016 (n=21)	p
Piperasilin/tazobaktam	MİK50 (mg/L)	≥128	≥128	8	16	16	16	32	≥128	
	MİK90 (mg/L)	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	
	Duyarlılık%	24.4	37.8	65.7	71.4	50	64.7	51.6 (31)	38.1	0.549
Seftazidim	MİK50 (mg/L)	≥32	16	2	2	2	2	2	≥64	
	MİK90 (mg/L)	≥32	≥64	≥64	32	≥64	≥64	≥64	≥64	
	Duyarlılık%	39.0	44.4	71.4	79.1	65.4	73.5	54.5	38.1	0.877
Sefepim	MİK50 (mg/L)	≥16	8	2	2	4	2	8	≥16	
	MİK90 (mg/L)	≥32	≥32	≥32	16	≥32	≥32	≥32	≥32	
	Duyarlılık%	36.6	48.6	78.6 (14)	79.1	64	73.5	62.5	42.9	0.727
Amikasin	MİK50 (mg/L)	8	16	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	16	
	MİK90 (mg/L)	≥64	≥64	≥64	≤2	4	16	≥64	≥64	
	Duyarlılık%	70.7	62.2	82.9	95.5	100	97.0	67.7 (31)	38.1	0.616

Siprofloksasin	MİK50 (mg/L)	≤0.5	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	
	MİK90 (mg/L)	≥4	≥4	≥4	≥4	1	≥4	≥4	≥4	
	Duyarlılık%	53.7	62.2	71.4	79.1	84.6	82.4	68.8	76.2	0.091
Levofloksasin	MİK50 (mg/L)		1	1	0.5	1	1	1	–	
	MİK90 (mg/L)		≥8	≥8	4	4	≥8	≥8	–	
	Duyarlılık%	–	64.7	69.2 (13)	79.3 (29)	76	82.4	69.2 (26)	–	0.359
İmipenem	MİK50 (mg/L)	≥16	≥16	2	2	2	2	2	8	
	MİK90 (mg/L)	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	
	Duyarlılık%	31.7	48.6	67.6	79.1	80	79.4	65.6 (32)	31.6 (19)	0.686
Meropenem	MİK50 (mg/L)	≥16	4	0.5	≤0.25	0.5	0.5	1	8	
	MİK90 (mg/L)	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	
	Duyarlılık%	48.8	51.4	74.3	85.4 (41)	88.5	78.8	71.0 (31)	41.2 (17)	0.814

NOT: Duyarlılık oranlarında parantez içinde belirtilen sayılar ilgili antibiyotik için duyarlılık testi çalışılan izolat sayısını göstermektedir.

A. baumannii’de en düşük duyarlılık oranları karbapenem ve florokinolonlara, en yüksek duyarlılık oranları aminoglikozidlere karşı belirlendi. Bu bakteri için 2016- 2023 yılları arasında AK ve GEN’e karşı duyarlılık oranlarında anlamlı düzeyde fark saptandı ($p \leq 0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. 2016- 2023 yılları arasında yoğun bakım servisinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları.

Antibiyotik		2023 (n=55)	2022 (n=42)	2021 (n=30)	2020 (n=33)	2019 (n=34)	2018 (n=36)	2017 (n=66)	2016 (n=30)	p
Gentamisin	MİK50 (mg/L)		≥16	≥16	≥16	≥16	4	8	2	0.044
	MİK90 (mg/L)		≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	
	Duyarlılık%		26.7	23.3	27.3	17.6	50	44.2 (43)	50 (16)	
Amikasin	MİK50 (mg/L)	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥16	≥16	4	0.037
	MİK90 (mg/L)	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	
	Duyarlılık%	30.9	19.0	23.3	12.1	38.2	41.7	37.9	66.7	
Siprofloksasin	MİK50 (mg/L)	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	0.125
	MİK90 (mg/L)	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	
	Duyarlılık%	5.5	0.0	0.0	3.0	0.0 (30)	2,8	9.1	9.7	
Levofloksasin	MİK50 (mg/L)	–	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	–	0.272
	MİK90 (mg/L)	–	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	–	
	Duyarlılık%	–	0 (31)	0.0 (16)	3.4 (29)	14.8 (27)	3.2 (31)	7.0 (57)	–	
İmipenem	MİK50 (mg/L)	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	0.190
	MİK90 (mg/L)	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	
	Duyarlılık%	7.3	2.4 (41)	0.0	7.1 (28)	13.8 (29)	3.3 (30)	7.8 (64)	13.8 (29)	
Meropenem	MİK50 (mg/L)	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	0.195
	MİK90 (mg/L)	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	
	Duyarlılık%	7.3	2.4	0.0 (28)	6.1	11.8	2.8	12.1	9.7	

NOT: Duyarlılık oranlarında parantez içinde belirtilen sayılar ilgili antibiyotik için duyarlılık testi çalışılan izolat sayısını göstermektedir.

TARTIŞMA

Klinik laboratuvarlarda antimikrobiyal direnç verilerinin sistematik olarak toplanması, analizi ve sunumu ile, sağlık politikası belirleyicileri, enfeksiyon kontrol komiteleri, antimikrobiyal yönetim komiteleri ve epidemiyologlara uygun eylem planlarını geliştirmeyi sağlamaktadır. Bu sebeple, UAMDSS kapsamında bildirmiş olduğumuz verilerden yararlanan çalışmamızda, sekiz yıllık süre içinde yoğun bakım servisinde yatan hastaların kan kültürlerinde en sık üreyen dört Gram negatif çomağın antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları ve geçen süre içinde duyarlılık oranlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmamızda, *E. coli* izolatlarında karbapenem dışı beta-laktam antibiyotiklerde en yüksek duyarlılık oranı TZP'ye karşı saptanmış; ancak, genelde bu grup antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları değişken seyretmiştir. *E. coli* izolatlarında COVID- 19 salgını döneminde TZP ve CAZ duyarlılık oranları belirgin olarak artmıştır. Bu duruma ilave olarak, 2020 – 2022 yılları arasında seftriakson MİK50 değerlerinin önemli oranda düştüğü görülmüştür. Bu duruma 2022 yılında az sayıda izolatta seftriakson duyarlılık testi yapılmış olmasının etkisinin olabileceği düşünülmüştür. *E. coli* TZP, GEN ve CIP duyarlılık oranlarında anlamlı düzeyde artış gözlenmesi dikkat çekici olmuştur. *E. coli*'de sadece AK ve karbapenem grubu antibiyotiklere karşı yüksek oranlarda duyarlılık saptanması, tedavi seçeneğinin kısıtlı olduğunu göstermektedir. Aygar ve ark.'nın⁽³⁾ 2018-2022 yıllarını kapsayan çalışmasında yoğun bakım servisi hastalarının kan kültürü örneklerinden izole edilen *E. coli* izolatlarında bazı yıllarda direncin artış eğiliminde olduğu, sonraki yıllarda ise önce azalışa geçip sonra tekrar yükselişe geçtiği bildirilmiştir. Benzer durum çalışmamızda da gözlenmiştir.

Çalışmamızda yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarında, karbapenemlere karşı %50-75 aralığında duyarlılık oranı saptanmış diğer beta-laktamlara duyarlılık oranı genelde %50'nin altında olmuştur. *K. pneumoniae*'de beta-laktam grubu antibiyotiklere ve diğerlerine karşı düşük duyarlılık oranları bulunması, yoğun bakım servisimizde etken olan *K. pneumoniae* izolatlarının ampirik tedavisinde kombinasyon tedavilerinin tercih edilmesini kaçınılmaz kılmaktadır. Bu bakteride aminoglikozid grubu antibiyotiklere duyarlılık, yıllara göre değişken olmuştur. Bununla birlikte COVID- 19 salgını döneminde, diğer yıllara göre, bazı antibiyotiklerde duyarlılık oranları belirgin bir biçimde yükselmiştir. 2016- 2023 döneminde CIP duyarlılık oranları anlamlı düzeyde olmasa da düzenli bir biçimde düşmüştür. Ancak, *K. pneumoniae*'de yıllar içinde antibiyotiklere karşı duyarlılıkta anlamlı fark saptanamamıştır.

Akman ve ark.'nın⁽²⁾ 2015- 2020 yıllarını kapsayan, bir yaş altındaki çocukların kan kültürü örneklerinden en sık izole ettikleri Gram negatif çomakın *K. pneumoniae* olduğunu bildirmişlerdir. *K. pneumoniae* izolatlarında sefepim (FEP), CAZ ve sefotaksime (CTX) karşı %57.7 ve karbapenemlere karşı %18.3 oranında direnç bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, *E.coli*'ye karşı FEP ve CTX direnci %36.5 iken, karbapenem direnci %7.6 bulunmuştur. Kalyoncu ve ark.⁽⁸⁾ 2017-2021 yıllarını kapsayan çalışmalarında yoğun bakım kliniğinde yatan hastaların idrar örneklerinde üreyen *E. coli*'lerde karbapenemlere %1'in altında, *K. pneumoniae*'de ise %30-44 aralığında direnç saptamışlardır. Aynı çalışmada, tüm kliniklerin verilerini kapsayan değerlendirmede, antibiyotik direnç oranlarının *E. coli*'de inişli çıkışlı olmakla birlikte genelde artış yönünde olduğu, *K. pneumoniae* izolatlarında da ağırlıklı olarak artış eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, *K. pneumoniae* izolatları karbapenem grubu ilaçlara direnç, Kalyoncu ve ark.'nın⁽⁸⁾ bildirdiği oranlara göre daha yüksek olmakla birlikte, veriler arasında benzerlik görülmektedir.

Çalışmamız kapsamında, 2016 yılında diğer yıllara göre daha az sayıda *P. aeruginosa* izole edilmiş, 2016 yılında antibiyotiklere duyarlılık oranlarının daha düşük olduğu göze çarpmıştır. Bu durum, izolat sayısının azlığının elde edilen duyarlılık oranlarına yanıltıcı şekilde yansiyabileceğini akla getirmektedir⁽¹¹⁾. *P. aeruginosa* izolatlarında antibiyotiklere duyarlılığının COVID- 19 salgının etkili olduğu yıllarda, COVID öncesi ve sonrasına göre arttığı görülmüştür. Bu duruma, COVID- 19 pandemisi sırasında yoğun bakım servisine yatışı yapılan hastaların öncesinde sağlıklı olmaları ve herhangi bir hastaneye yatış öykülerinin olmamasının neden olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, hastanemizde rutin yoğun bakım servisi dışındaki klinik servislerin de COVID-19 hastaları için yoğun bakım ünitesi olarak hizmete açılmasının, daha duyarlı *P. aeruginosa* izolatlarının saptanmasında etkisi olabileceği de göz ardı edilmemelidir. *P. aeruginosa*'da, antibiyotik direnci yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiş olmakla birlikte, COVID-19 salgınının sonuna doğru ve 2022 ve 2023 yıllarında önemli ölçüde artmıştır. Aykan ve ark.⁽⁴⁾ 2003-2013 yıllarını kapsayan bir metaanaliz çalışmasında, ülkemizden bildirilen 48 makaleyi incelemiş ve *P. aeruginosa*'da antibiyotik direncinin artış eğiliminde olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışma sonrası dönemi kapsayan verilerimiz, *P. aeruginosa*'da, yıllara göre değişkenlik gösterse de, antibiyotik duyarlılık oranlarının düşme eğiliminde olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızın kapsadığı sekiz yıllık sürede kandan etken olarak izole edilen Gram negatif çomaklar içinde, *A. baumannii* en dirençli bakteri grubu olmuştur. Bu bakteride karbapenem ve florokinolonlara karşı duyarlılık oranı %10'un altında kalmıştır. En yüksek duyarlılık, (2016 hariç) %40-50 aralığında AK'ye karşı saptanmıştır. *A. baumannii* izolatlarında direnç oranlarının artmasıyla birlikte tedavi giderek zorlaşmaktadır. Kalyoncu ve ark.'nın⁽⁸⁾ yaptıkları çalışmada 2017- 2021 yıllarında yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların idrar örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa*'larda en yüksek duyarlılık kolistin ve aminoglikozidlere; en düşük duyarlılık TZP, levofloksasin ve meropeneme karşı belirlenmişti. Aynı çalışmada *A. baumannii* izolatlarında

kolistine direnç %6.7, aminoglikozidler hariç diğer antibiyotiklere direnç %90'nın altında bulunmuştur. Kalyoncu ve ark.'nın⁽⁸⁾ çalışmasında bildirilen *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* duyarlılık oranları, genelde verilerimiz ile paralellik göstermektedir.

Sonuç olarak, *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* bakterilerinde direnç oranlarında yıllar içinde artma eğilimi olması endişe vericidir. Merkezimizde de, bu önemli patojenlerde değişkenlik göstermekle birlikte, antibiyotik direncinin 2016-2023 arasında artış eğiliminde olduğu tespit edilmiştir. Tedavi seçeneklerimizin sınırlı kalmaması için antimikrobiyal kullanımın yönetiminde insanlar, hayvanlar ve çevre bir bütün olarak ele alınmalı; çok yönlü akılcı antibiyotik kullanımı için geliştirilen politikaların etkin bir şekilde uygulanması sağlanmalıdır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma T. C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından, HNEAH- KAEK 2024/68/4346 nolu karar ile onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Ministry of Health Haydarpaşa Numune Education and Research Hospital ethics committee, with decision number HNEAH-KAEK 2024/68/4346.

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

Financial Support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

1. Acar A, Karaahmetoğlu G, Akalın H, Altay AF. Pooled prevalence and trends of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates over the past 10 years in Turkey: A meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;18:64-70. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.01.032>
2. Akman N, Sağıroğlu P, Atalay A. Süt çocukluğu dönemi kan dolaşımı enfeksiyon etkenlerinin ve antimikrobiyal duyarlılıklarının araştırılması. *Abant Med J*. 2021;10(3):369-79. <https://doi.org/10.47493/abantmedj.2021.936378>
3. Aygar İS, Yapalak ZL, Akyüz AK, Atlan K, Teki K. yoğun bakım ünitelerinden beş yıllık bir analiz: Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* antibiyotik direnci ne durumda? *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2023;53(4):265-71. <https://doi.org/10.54453/TMCD.2023.40412>
4. Aykan ŞB, Çiftçi İH. Meta-analiz: Türkiye'de *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının son 11 yıldaki antibiyotik direnç değişimi. *Mikrobiyol Bul*. 2015;49(3):352-65. <https://doi.org/10.5578/mb.9734>
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data; Approved guideline. 4th ed. CLSI Document 39-4. ISBN: 1-5638-899-1. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (2014).
6. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, Jones RN. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(7):e00355-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00355-19>
7. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 14.0. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_14.0_Breakpoint_Tables.pdf, (Erişim tarihi 07.01.2024)
8. Kalyoncu BN, Koçoğlu ME, Özekinci T, Biçer RT, Aydın G, Önder N, Özmen M. İstanbul'da bir şehir hastanesinde izole edilen üriner sistem patojenleri ve antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. *ANKEM Derg*. 2023;37(1):18-27. <https://doi.org/10.54962/ankemderg.1283517>
9. Lanckohr C, Bracht H. Antimicrobial stewardship. *Curr Opin Crit Care*. 2022;28(5):551-6. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000967>
10. Tang KWK, Millar BC, Moore JE. Antimicrobial Resistance (AMR). *Br J Biomed Sci*. 2023;80:11387. <https://doi.org/10.3389/bjbs.2023.11387>
11. Tran C, Hargy J, Hess B, Pettengill MA. Estimated impact of low isolate numbers on the reliability of cumulative antibiogram data. *Microbiol Spectr*. 2023;11(1):e0393922. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03939-22>