

2018-2021 Yılları Arasında Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde Kan Kültürlerinden İzole Edilen Bakterilerin Tür Dağılımı ve Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılıkları

Species Distribution of Bacteria Isolated From Blood Cultures and Antibiotic Susceptibilities of Gram Negative Bacteria in Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital Between 2018-2021

Şule Çetin*, Tuncer Özekinci*, Merve Özmen*, Abdurrahman Sarmış**, Mücahide Esra Koçoğlu*

* İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

** Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

Atf/Cite as: Çetin Ş, Özekinci T, Özmen M, Sarmış A, Koçoğlu ME. 2018-2021 yılları arasında Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin tür dağılımı ve gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2023;53(4):237-244.

Öz

Amaç: Bu çalışmada, Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde yatan hastalara ait kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin tür dağılımı ve antimikrobiyal direnç oranlarının araştırılması hedeflenmiştir.

Yöntem: Kan kültürü örnekleri BACT/ALERT 3D (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile 5 gün inkübe edilmiştir. Mikroorganizmaların identifikasyonu konvansiyonel yöntemler, VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) ve MALDI-TOF MS (Matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry) otomatize sistemi kullanılarak yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) önerileri doğrultusunda VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 65954 kan kültürü örneğinden 9323'ü (%14.1) bakteriyemi ve sepsis etkeni olarak değerlendirilmiştir. İzole edilen mikroorganizmalar arasında ilk sırayı koagülaz negatif stafilocoklar (%57.28) alırken, bunu *Escherichia coli* (%5.97), *Klebsiella* spp. (%5.50), *Staphylococcus aureus* (%4.56), *Enterococcus* spp. (%4.47), *Candida* spp. (%4.03), *Acinetobacter baumannii* (%3.74), *Pseudomonas aeruginosa* (%2.26), *Stenotrophomonas maltophilia* (%2.06), *Enterobacter* spp. (%1), *Streptococcus pneumoniae* (%0.25) izlemiştir. *Escherichia coli* ve *Enterobacter* spp. daha çok dahili servislerden, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* ise daha çok yoğun bakım ünitelerinden izole edilmiştir. Gram negatif bakterilerde en etkili antibiyotiklerin kolistin, karbapenemler ve amikasin olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Kan dolaşımı enfeksiyonlarında saptanan etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları hastanelere göre farklılık göstermektedir. Bu sebeple her merkezin belli aralıklarla epidemiyolojik verilerini analiz etmesinin akılcı antibiyotik kullanımına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kan kültürü, bakteri, antibiyotik duyarlılığı, epidemiyoloji

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to investigate the species distribution and antimicrobial resistance rates of bacteria isolated from blood cultures of inpatients at Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital.

Methods: Blood culture samples were incubated with the BACT/ALERT 3D (bioMérieux, France) automated system for 5 days. Microorganisms were identified using conventional methods, VITEK 2 (bioMérieux, France) and MALDI-TOF MS (Matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry) automated system. Antibiotic susceptibility was evaluated with VITEK 2 (bioMérieux, France) in line with EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) recommendations.

Results: Of the 65954 blood culture samples included in the study, 9323 (14.1%) were evaluated as bacteremia and sepsis agents. Among the microorganisms isolated, coagulase negative staphylococci (57.28%) were leading, followed by *Escherichia coli* (5.97%), *Klebsiella* spp. (5.50%), *Staphylococcus aureus* (4.56%), *Enterococcus* spp. (4.47%), *Candida* spp. (4.03%), *Acinetobacter baumannii* (3.74%), *Pseudomonas aeruginosa* (2.26%), *Stenotrophomonas maltophilia* (2.06%), *Enterobacter* spp. (1%), and *Streptococcus pneumoniae* (0.25%). *Escherichia coli* and *Enterobacter* spp. were mostly isolated from internal services, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* were mostly isolated from intensive care units. It was determined that the most effective antibiotics against gram negative bacteria were colistin, carbapenems and amikacin.

Conclusion: Antibiotic susceptibility of agents detected in bloodstream infections differs according to hospitals. Therefore, it is considered that the analysis of epidemiological data by each center at regular intervals will contribute to the rational use of antibiotics.

Keywords: Blood culture, bacteria, antibiotic susceptibility, epidemiology

Alındığı tarih / Received:

07.04.2023 / 07.April.2023

Kabul tarihi / Accepted:

01.08.2023 / 01.August.2023

Yayın tarihi / Publication date:

08.12.2023 / 08.December.2023

ORCID Kayıtları

Ş. Çetin 0009-0001-6266-5804
T. Özekinci 0000-0003-3475-660X
M. Özmen 0000-0002-8999-0893
A. Sarmış 0000-0002-8156-6633
M. E. Koçoğlu 0000-0002-2860-1794

✉ drsuleaytekin@gmail.com

GİRİŞ

Bakteriyemi ve sepsis, hastane enfeksiyonları arasında en sık karşılaşılan, invaziv girişimlere paralel olarak sıklığı artan enfeksiyonlardandır. Uygun antimikrobiyal tedavinin uygulanması geciktiğinde yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olabilen ağır enfeksiyonlardır⁽¹⁾. Bakteriyemi ve sepsis tanısında kan kültürü altın standarttır⁽²⁾. Ancak, örneğin alınma zamanından itibaren mikrobiyoloji laboratuvarlarının sonuç verme süresi, Gram boyama için aynı gün içinde olsa da, kan kültürü şişesinde üreyen mikroorganizmanın tanımlanması için ortalama iki gün, antimikrobiyal duyarlılık sonucunun çıkması ise üç günü bulmaktadır⁽³⁾. Bu nedenle klinisyenler genelde, klinik ve epidemiyolojik verilere dayanarak, örnek alındıktan hemen sonra ampirik antimikrobiyal tedaviye başlamaktadırlar⁽⁴⁾. Hastane enfeksiyonlarının tedavisinde karşılaşılan en önemli sorunlardan biri de uygunsuz ampirik tedavilerin uygulanması sonucu son yıllarda giderek artan antimikrobiyal dirençtir⁽¹⁾. Doğru uygulanan tedavinin, hastane maliyetlerini azalttığı ve antimikrobiyal direncin yayılmasını önlediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle, kan dolaşımı enfeksiyonlarının erken tanı ve tedavisi klinik açıdan önem taşımaktadır⁽⁵⁾.

Son yıllarda, geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanların kullanımının artması, hastaların bağışıklık sisteminde baskılanma ve eşlik eden hastalıklardaki artış, kateter gibi invaziv tanı ve tedavi materyallerinin daha fazla kullanılması gibi sebeplerle kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizma sayısında artış olduğu tespit edilmiştir⁽⁶⁾. Gram pozitif bakterilerden koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, gram negatif bakterilerden ise *Escherichia coli* ve diğer Enterobacterales üyeleri ile *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* kan kültürlerinden en sık izole edilen mikroorganizmalardır⁽⁷⁾. Bakteriyemiye neden olan mikroorganizmanın erken tanısı ve antimikrobiyal duyarlılık testinin belirlenmesi, klinisyenin uyguladığı ampirik tedaviye yön vermesi ve buna bağlı olarak doğru ve etkin antimikrobiyal tedavinin uygulanması açısından son derece önemlidir.

Bu çalışmada, hastanemizin çeşitli kliniklerinden gönderilen kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin tür dağılımı ve gram negatif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılık testleri retrospektif olarak incelenmiştir. Böylece hastanemiz bünyesindeki örneklerde yıllara göre değişen antimikrobiyal direnç oranı belirlenerek dolaşım sistemi enfeksiyonlarında ampirik antimikrobiyal tedaviye katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Prof.Dr.Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (08.12.2021 tarih ve 2021/0627 sayı) onaylanmıştır.

Çalışmamızda Ocak 2018-Aralık 2021 tarihleri arasında Prof.Dr.Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen bakterilerin tür dağılımı ve gram negatif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma süresince laboratuvarımıza 65.954 kan kültürü örneği gönderilmiştir. Bunların 13.142 (%19.9)'ünde üreme tespit edilmiştir. Laboratuvarımıza set şeklinde gönderilen kan kültürü örnekleri BACT/ALERT 3D (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sisteminde beş gün süreyle inkübe edilmiştir. Üreme sinyali veren şişelerden Gram boyama yapılmış ve örnekler %5 koyun kanlı agar, çikolatamsı agar, CHROMID agar (CPSElite, bioMérieux, Fransa) besiyerlerine ekilerek aerop şartlarda 37°C'de 18-24 saat süresince inkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmaların identifikasyonu konvansiyonel yöntemler (Gram boyama, katalaz, koagülaz, oksidaz vb.), VITEK 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) ve MALDI-TOF MS (Matriks assisted lazer desorption ionization time of flight mass spectrometry) otomatize sistemi kullanılarak yapılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılıkları EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)⁽⁸⁾ önerileri doğrultusunda VITEK 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) ile değerlendirilmiştir. Karbapenem direnci gradient

test yöntemi (E-test; Bio-Mérieux, Fransa) ile üretici firmanın önerilerine göre doğrulanmıştır. Kolistin duyarlılığı ise mikrodilüsyon yöntemi (Merlin Diagnostika, Almanya) ile çalışılmıştır. Pozitif örneklerden 10 gün içinde aynı mikroorganizma üreyen numuneler, aynı epizodun suşu olarak değerlendirilerek saptanan ilk izolat çalışmaya dahil edilmiş; ayrıca tek sette *Bacillus anthracis* harici *Bacillus* türleri, *Corynebacterium spp.*, *Lactobacillus*, *Micrococcus*, *Microbacterium*, *Propionibacterium spp.* üreyen örnekler kontaminasyon olarak değerlendirilerek çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca gram pozitif bakterilerin üreme sayıları verilmeyle birlikte kontaminasyon ve enfeksiyon etkeni ayrımı yapılamadığı için gram pozitif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları çalışmaya dahil edilmemiştir.

BULGULAR

Çalışmamız süresi boyunca laboratuvara gönderilen kan kültürü örneklerinden tek sette üreyen *B. anthracis* harici *Bacillus* türleri, *Corynebacterium spp.*, *Lactobacillus*, *Micrococcus*, *Microbacterium*, *Propionibacterium spp.* üreyen örnekler kontaminasyon olarak değerlendirilerek çalışma dışı bırakılmış, çalışma süresince laboratuvarımıza gelen 65.954 kan kültürü örneğinin 9.323 (%14.1)'ünde

anlamli üreme tespit edilmiştir. Bu örneklerin yıllara göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

İzole edilen mikroorganizmaların yıllara göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. En sık izole edilen gram negatif bakteriler *E. coli* ve *Klebsiella spp.* olmuştur. En sık izole edilen gram pozitif bakteriler KNS, *S. aureus* ve *Enterococcus spp.* olmuştur. Sık izole edilen gram negatif bakterilerin servislere göre dağılımı Tablo 3'te verilmiştir. *E. coli* ve *Enterobacter spp.* daha çok dahili servislere, *Klebsiella spp.*, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa*'nın ise daha çok yoğun bakım ünitelerinden izole edildiği tespit edilmiştir.

En sık izole edilen gram negatif bakteriler *E. coli* ve *Klebsiella spp.*'nin antimikrobiyal direnç oranları Tablo 4'te, nonfermentatif bakterilerin antimikrobiyal direnç oranları ise Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 1. Yıllara göre değişen kan kültürü pozitiflik oranları

Yıl	n (%)
2018	2378 (16.7)
2019	2148 (13.5)
2020	2311 (12.15)
2021	2486 (14.6)
Toplam	9323 (14.1)

Tablo 2. İzole edilen mikroorganizmaların yıllara göre dağılımı [n (%)].

Etken	2018	2019	2020	2021	Toplam
Koagülaz negatif stafilokoklar	1410 (59.2)	1223 (56.94)	1411 (61.06)	1296 (52.13)	5340 (57.28)
<i>Escherichia coli</i>	145 (6.1)	144 (6.7)	135 (5.84)	133 (5.35)	557 (5.97)
<i>Klebsiella spp.</i>	139 (5.85)	134 (6.24)	103 (4.46)	137 (5.51)	513 (5.50)
<i>Staphylococcus aureus</i>	102 (4.29)	104 (4.84)	109 (4.72)	110 (4.42)	425 (4.56)
<i>Enterococcus spp.</i>	127 (5.34)	90 (4.19)	114 (4.93)	86 (3.46)	417 (4.47)
<i>Candida spp.</i>	85 (3.57)	78 (3.63)	108 (4.67)	105 (4.22)	376 (4.03)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	105 (4.42)	73 (3.4)	81 (3.5)	90 (3.62)	349 (3.74)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	63 (2.65)	45 (2.09)	46 (1.99)	57 (2.29)	211 (2.26)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10 (0.42)	13 (0.61)	7 (0.3)	162 (6.52)	192 (2.06)
<i>Enterobacter spp.</i>	26 (1.09)	23 (1.07)	17 (0.74)	17 (0.68)	93 (1.00)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (0.17)	7 (0.33)	6 (0.26)	6 (0.24)	23 (0.25)
Toplam	2378 (100)	2148 (100)	2311 (100)	2486 (100)	9323 (100)

Tablo 3. Sık izole edilen gram negatif bakterilerin servislere göre dağılımı [n (%)].

Etken	YBÜ*	Dahili serviser	Cerrahi serviser	Toplam
<i>Escherichia coli</i>	118 (21.18)	339 (60.86)	100 (17.95)	557 (32.59)
<i>Klebsiella spp.</i>	240 (47.15)	208 (40.86)	61 (11.98)	509 (29.78)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	279 (79.94)	54 (15.47)	16 (4.58)	349 (20.42)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	101 (47.87)	80 (37.91)	30 (14.22)	211 (12.34)
<i>Enterobacter spp.</i>	30 (36.14)	42 (50.6)	11 (13.25)	83 (4.85)
Toplam	768 (44.93)	723 (42.3)	218 (12.75)	1709 (100)

*YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Tablo 4. İzole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının yıllara göre değişen antibiyotik direnç yüzdeleri (%)

	<i>Escherichia coli</i>				<i>Klebsiella spp.</i>			
	2018 (n=145)	2019 (n=144)	2020 (n=135)	2021 (n=133)	2018 (n=139)	2019 (n=134)	2020 (n=103)	2021 (n=137)
AK	1.46	0.72	0.77	9.09	22.58	25.38	22.22	20.59
AMC	49.62	52.38	45.79	54.2	62.18	57.6	60.53	71.11
AMP	79.55	72.73	72.88	75.57	100.0	100.0	100.0	100.0
CAZ	50	48.92	48.85	47.73	64.52	62.6	65.98	75.0
CIP	48.53	47.1	45.45	52.27	52.76	46.56	59.79	69.12
GN	17.91	20.44	21.21	21.21	38.21	32.31	29.29	25.0
ETP	1.52	2.31	0.78	3.85	36.07	37.5	34.69	54.48
IMP	0.0	0.0	0.83	0.0	40.0	32.41	25.0	69.23
MEM	0.75	0.73	0.78	0.76	30.65	32.31	29.29	50.0
TZP	19.85	16.91	13.64	22.31	50.0	49.62	48.0	65.44
SXT	52.94	46.04	41.22	46.56	60.48	59.54	43.88	66.18
COL	0.007	0.0	0.0	0.0	13.82	18.46	4.3	14.81

AK: Amikasin, AMC: Amoksisilin-Klavulanik asit, AMP: Ampisilin, CAZ: Seftazidim, CIP: Siprofloksasin, GN: Gentamisin, ETP: Ertapenem, IMP: İmipenem, MEM: Meropenem, TZP: Piperasilin-Tazobaktam, SXT: Trimetoprim-Sülfametoksazol, COL: Kolistin.

Tablo 5. Sık izole edilen nonfermenter bakterilerin yıllara göre değişen antibiyotik direnç oranları (%)

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				<i>Acinetobacter baumannii</i>			
	2018 (n=63)	2019 (n=45)	2020 (n=46)	2021 (n=57)	2018 (n=105)	2019 (n=73)	2020 (n=81)	2021 (n=90)
AK	27.27	22.73	18.18	17.86	65.31	86.3	58.97	73.86
CAZ	27.27	37.78	24.44	26.79	89.01	91.78	88.46	81.82
CIP	37.04	35.56	26.67	32.14	84.95	97.1	93.15	80.9
GN	21.15	27.91	23.81	-	70.97	89.04	58.97	70.79
IMP	28.85	36.36	26.67	38.18	89.13	90.16	90.41	85.0
MEM	25.93	18.18	15.56	26.79	87.64	91.67	87.18	80.9
TZP	35.71	37.21	22.73	37.5	86.81	90.77	88.31	82.95
COL	9.62	2.27	2.22	0.0	2.25	5.48	0.0	0.0

AK: Amikasin, CAZ: Seftazidim, CIP: Siprofloksasin, GN: Gentamisin, IMP: İmipenem, MEM: Meropenem, TZP: Piperasilin-Tazobaktam, COL: Kolistin.

TARTIŞMA

Bakteriyemi ve sepsis, erken tanı konulup tedavi edilmediği takdirde yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla seyreden önemli klinik tablolardır. Çalışmamız sonucunda hastanemizdeki sepsis etkeni bakteri türlerinin, gram negatif bakterilerin ise tür ve direnç oranlarının dört yıl içindeki dağılımını tespit etmiş bulunmaktayız. Yoğun bakım ünitelerinde dirençli nonfermentatif bakterilerin daha çok görülmesi yoğun bakımda enfeksiyon kontrol önlemlerine, antimikrobiyal tedavi yönetimine daha çok dikkat edilmesi gerektiği konusunu bir kez daha vurgulamaktadır.

Çalışmamızda dört yıllık süre içinde laboratuvarımıza gönderilen kan kültürlerinde pozitiflik oranı %14.1 olarak bulunmuştur. Bu alanda yapılan benzer çalışmalarda Er ve ark.⁽¹⁰⁾ %17.9, Arabacı ve ark.⁽¹¹⁾ %16.1, Gandra ve ark.⁽¹²⁾ %14, Atik ve ark.⁽¹³⁾ %12.8 kan kültürü pozitiflik oranı bildirmişlerdir. Çalışma sonuçlarındaki farklılığa büyük ölçüde, çalışma yapılan hasta popülasyonunun ve hastaların klinik durumlarının merkezlere göre değişkenlik göstermesi, kan alan personelin eğitim düzeyi, kültürün alındığı yer veya bölge ile ilgili sorunların neden olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda saptanan mikroorganizmaların en sık yoğun bakım ünitelerinde (%44.93) yatan hastalardan izole edildiği görülmüştür. Bunu dahili servisler takip etmekte, en düşük oranda da cerrahi servislerden gönderilen örneklerde üreme olmuştur. Şafak ve ark.⁽¹⁴⁾ da yaptıkları çalışmada kan kültürlerinde en sık (%56.4) üremenin yoğun bakım ünitelerinde olduğunu saptamıştır. Kılınç ve ark.⁽¹⁵⁾ yaptığı çalışmada *E. coli* izolatlarının %38'i, *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının %62'si, *P. aeruginosa* izolatlarının %63'ü, *Acinetobacter spp.* izolatlarının %86'sının yoğun bakım servislerinden izole edildiğini bildirmiştir. Bu durum, yoğun bakım ünitelerinde hastaların invaziv girişimlere daha çok maruz kalması, bir kısım hastanın immünsupresif durumda olması ve buna bağlı olarak bakteriyeminin daha çok görülmesi ve yatış sürelerinin cerrahi servislere göre daha uzun olmasıyla açıklanabilir.

Sepsise neden olan mikroorganizmaların dağılımında yıllar içerisinde farklılıklar olabilmektedir. 1980'li yıllardan itibaren gram pozitif mikroorganizmalar kan kültürlerinde en sık saptanan etkenler olarak yerini alırken, önceki yıllarda gram negatif etkenler daha çok tespit edilmiştir⁽¹⁶⁾. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda da kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar arasında gram pozitif bakterilerin oranı sırasıyla %64.1, %64.7, %80 olarak bildirilmiştir^(6,10,17). Farklı iki çalışmada ise gram negatif ve gram pozitif bakterilerin oranı sırasıyla %69.2, %27.3 ve %64.3, %30.9 olarak bildirilmiştir^(18,19). Kan kültürlerinde üreyen etkenlerin dağılımı ilgili merkezlerin çeşidi ve kapasitesine, bakteriyemi vakalarının kaynağının hastane veya toplum olmasına, katetere bağlı olup olmamasına, verilen antimikrobiyallere göre farklılık oluşturabilmektedir⁽⁶⁾. Bizim çalışmamızda da dört yıl boyunca üreme olan kan kültürü örneklerinde gram pozitif kok oranı %69.51 olarak bulunmuştur. Bunu gram negatif etkenler ve mayalar takip etmektedir. Ayrıca çalışmamızda en sık saptanan mikroorganizma KNS olmuştur. Ülkemizde yapılan çeşitli araştırmalarda da en sık izole edilen mikroorganizma KNS olarak bildirilmiştir^(15,19,20).

Ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalarda gram pozitif bakterilerden sonra kan kültürlerinden en sık izole edilen bakteriler içinde ilk sırayı *E. coli* almaktadır^(4,10,15,21,22). *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.* ise gram negatif bakteriyemi ve sepsis etkenleri arasında sık görülen diğer mikroorganizmalardır⁽¹⁹⁾. İngiltere'deki laboratuvarların %90'ının katıldığı, 2004-2008 yılları arasında yapılan bir surveyans çalışmasında ise gram negatif bakteriyemilerin daha yüksek oranda görüldüğü ve *E. coli*'nin beş yılda %32 artarak her yıl en sık saptanan mikroorganizma olduğu bildirilmiştir⁽²³⁾. Bu çalışmada da KNS'den sonra ikinci sıklıkta saptanan bakteri *E. coli* (%5.97) olmuştur. *E. coli*'den sonra sırasıyla *Klebsiella spp.* (%5.5), *A. baumannii* (%3.74), *P. aeruginosa* (%2.26), *Stenotrophomonas maltophilia* (%2.06), *Enterobacter spp.* (%1)'nin görüldüğü tespit edilmiştir. *S. maltophilia* dışında etkenlerin görülme oranları ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile benzerdir. Bu durumun, hastanemizde 2021 yılı içerisinde hastane enfeksiyonu etkeni

olarak *S. maltophilia*'nın sık izole edilmesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Doğada yaygın olarak bulunan nonfermentatif gram negatif bakteriler, çevre koşullarına dirençli ve çeşitli yüzeylerde kolonize olabilmeleri nedeniyle hastane ilişkili enfeksiyonlarda tehdit haline gelmiştir. Bu bakteriler özellikle hastanede yatan, immünsuprese hastalarda nozokomiyal patojenler olarak önemli enfeksiyonlara neden olurlar⁽²⁴⁾. Günümüzde bakteriyemiye neden olan nonfermentatif gram negatif bakterilerden en sık *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* görülmektedir. *S. maltophilia*, *Burkholderia spp.*, *Alcaligenes spp.*, *Ralstonia spp.*, *Sfingobacterium spp.* yaygın olmayan diğer nonfermentatif gram negatif bakterilerdir⁽²⁵⁾. Bu çalışmada da nonfermenter gram negatif bakterilerden en sık görülen *A. baumannii* (%3.74) ve *P. aeruginosa* (%2.26) olmuştur.

Antimikrobiyal direnci dünya çapında büyük bir halk sağlığı sorunudur⁽¹²⁾. Özellikle invaziv enfeksiyonlarda artan antimikrobiyal direnci karbapenemlerin kullanımının yaygınlaşmasına neden olmuştur. Çalışmamızda gram negatif bakterilerin antimikrobiyal direnç oranlarına bakıldığında ampicilin, amoksisilin-klavulanik asit, seftazidim, trimetoprim-sülfametoksazol ve siprofloksasine karşı yüksek direnç saptanırken, kolistin, karbapenemler ve amikasinin en etkili antimikrobiyal olduğu görülmüştür. *Klebsiella* türlerinde amikasin, gentamisin ve kolistin dışında diğer tüm antimikrobiyallere yüksek oranda direnç artışı olduğu görülmektedir.

Pseudomonas aeruginosa'da amikasin, seftazidim, siprofloksasin, gentamisin, imipenem, meropenem ve piperasilin-tazobaktam da direnç %17.8-38.1 arasında değişmektedir. Kolistin direncinin çok düşük olduğu görülmektedir. *A. baumannii*'de ise kolistin hariç diğer tüm antimikrobiyallere yüksek oranda direnç tespit edilmiştir. Toplum kaynaklı enfeksiyonlarda yaygın kullanılan oral antimikrobiyallere direncin yüksek saptanması gayet beklenen bir durumken, hastane kaynaklı enfeksiyonlarda geniş spektrumlu antimikrobiyallerin ampirik olarak başlanması, hastaların yoğun bakıma gelineye kadar birçok

antimikrobiyal ilaç almış olmaları gibi sebepler bu bulgulara yol açmış olabilir.

"Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi"nin (UAMDSS) dahil olduğu Dünya Sağlık Örgütü Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı'nın (CAESAR) 2020 raporuna göre 2019 yılında Türkiye'deki kan ve beyin omurilik sıvısı izolatlarında saptanan gram negatif bakterilerde aminoglikozidler ve karbapenemlere karşı direnç oranlarının diğer antimikrobiyallere göre daha düşük olduğu görülmektedir. Karbapenem ve aminoglikozide direnç sırasıyla *E. coli* için %3 ve %2, *K. pneumoniae* için %39 ve %27, *P. aeruginosa* için %38 ve %14, *Acinetobacter spp.* için %90 ve %70 olarak bildirilmiştir⁽²⁶⁾. Kılınç ve ark.⁽¹⁵⁾ da 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının en duyarlı olduğu antimikrobiyalleri kolistin, imipenem ve amikasin, *Pseudomonas spp.* izolatlarının en duyarlı olduğu antimikrobiyalleri kolistin, amikasin ve gentamisin, *Acinetobacter spp.* izolatlarının en duyarlı olduğu antimikrobiyalleri ise amikasin ve trimetoprim-sülfametoksazol olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada da son yılda gram negatif bakterilerin en duyarlı olduğu antimikrobiyaller sırasıyla *E. coli* için kolistin, karbapenemler ve amikasin, *Klebsiella spp.* için kolistin, amikasin ve gentamisin, *P. aeruginosa* için kolistin, amikasin ve meropenem, *A. baumannii* için kolistin olarak saptanmıştır. Çalışmalar arasında farklı oranların bulunması, çalışmanın yapıldığı tarih, ilgili çalışmanın ait olduğu merkezdeki hasta popülasyonu ve hastalara başlanan ampirik antimikrobiyal gruplarının hastaneler arası farklı olması ile ilişkilendirilebilir. Bunun yanında, kolistin için yıllar içinde azalan direnç oranlarının görülmesi, 2018 ve 2019 yıllarında mikrodilüsyon ile doğrulamanın tam olarak yapılamamasına bağlanmış, bu durum da çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmuştur.

Sonuç olarak, kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisinde klinisyene yol göstermesi açısından, her merkezde belirli aralıklarla buna benzer çalışmaların yapılması, hastanelerin enfeksiyon etkenlerini ve bakterilerin antimikrobiyal direnç paternini belirlemesi gerektiği kanaatine varılmıştır. Böylece uygulanacak doğru ampirik tedavi protokolleri belirlenerek bakteriler arasında artan antimikrobiyal direncin önüne geçilmesi sağlanacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Prof.Dr.Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (08.12.2021 tarih ve 2021/0627 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Prof.Dr.Süleyman Yalçın City Hospital Clinical Research Ethics Committee (12.08.2021; 2021/0627).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- Öncül O. Hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlar. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008:575-604.
- Başustaoğlu A, Yıldız SS, Mumcuoğlu İ, et al. Kan kültürü uygulamalarının değerlendirilmesi: İşletim sistemi (Epicenter) verilerinin kullanımı. Mikrobiyol Bul. 2019;53(1):12-21. <https://doi.org/10.5578/mb.67782>
- Tabak YP, Vankeepuram L, Ye G, et al. Blood culture turnaround time in U.S. 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>
- Opota O, Croxatto A, Prod'homme G, et al. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: State of the art. Clin Microb Infect. 2015;21(4):313-22. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.01.003>
- Gherardi G, Angeletti S, Panitti M, et al. Comparative evaluation of the Vitek-2 Compact and Phoenix systems for rapid identification and antibiotic susceptibility testing directly from blood cultures of Gram-negative and Gram-positive isolates. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;72(1):20-31. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2011.09.015>
- Gültekin E, Uyanık MH, HANCI H, et al. Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2014;28(3):79-85. <https://doi.org/10.5222/ankem.2014.079>
- Duman Y, Kuzucu Ç, Çuğlan SS. Kan kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılıkları. Erciyes Tıp Dergisi. 2011;33(3):189-96.
- EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 11.0. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. [https://www.eucast.org] (Erişim tarihi: 10.Haziran.2022).
- Kreidl P, Kirchner T, Fille M, Heller I, LassFlörl C, Orth-Höller D. Antibiotic resistance of blood cultures in regional and tertiary hospital settings of Tyrol, Austria (2006-2015): Impacts & trends. PLoS One. 2019;14(10):e0223467. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223467>
- Er H, Aşık G, Yoldaş Ö, Demir C, Keşli R. Kan kültürlerinde izole edilerek tanımlanan mikroorganizmaların ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2015;45(1):48-54. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2015.048>
- Arabacı Ç, Kutlu O. Evaluation of microorganisms isolated from blood cultures and their susceptibility profiles to antibiotics in five years period. J Surg Med. 2019;3(10):729-33. <https://doi.org/10.28982/josam.626480>
- 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;50:75-82. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.08.002>
- Kula Atik T, Özel Y, Yılmaz U, Ünlü M, Vardar Ünlü G. Kan kültürlerinden soyutlanan bakterilerin tanımlanması ve antimikrobiyal direnç oranlarının saptanması. ANKEM Derg. 2021;35(2):53-62. <https://doi.org/10.5222/ankem.2021.053>
- Şafak B, Kılınç O. 2010-2015 yılları arasında kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik Duyarlılıkları. Klimik Derg. 2016;29(2):60-4. <https://doi.org/10.5152/kd.2016.15>
- 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.
- Sümerkan B. Nozokomiyal sepsis. Etiyoloji ve mikrobiyolojik tanı. Hastane Enfeksiyon Derg. 1998;2:182-7.
- Çopur-Çiçek A, Şentürk-Köksal Z, Ertürk A, Köksal E. Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Turk Hij Den Biyol Derg. 2011;68(4):175-84. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2011.66588>

17. Sağmak-Tartar A, Akbulut A. Bir infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde tedavi edilen hastaların kan kültürü sonuçlarının değerlendirilmesi: Üç yıllık bir retrospektif analiz. *Klinik Derg.* 2018;31(3):218-22.
<https://doi.org/10.5152/kd.2018.53>
18. Şay Coşkun US. Kan kültürlerinden üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2018;32(2):45-52.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2018.045>
19. Öksüz Ş, Yavuz T, İdris Ş, et al. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2008;38(3-4):117-21.
20. Şahin İ, Öztürk E, Yavuz MT, et al. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Düzce Tıp Dergisi.* 2013;15(2):11-4.
21. Hoenigl M, Wagner J, Raggam RB, et al. Characteristics of hospital-acquired and community-onset blood stream infections, South-East Austria. *PLoS One.* 2014;9(8):104702.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104702>
22. Wilson J, Elgohari S, Livermore DM, et al. Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004-2008. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(3):451-8.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03262.x>
23. Hazirolan G, Gür H. 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>
24. 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.
25. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/167>
26. World Health Organization (WHO)/Europe. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2020. [<https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2020-3469-43228-60585>] (Erişim tarihi: 20.Mart.2023).