



Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Hastalarda Bakteremi Etkeni Olan Gram-Negatif Bakterilerin Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Oranlarının Değerlendirilmesi

Distribution of Gram-Negative Bacteria Causing Bacteraemia and Evaluation of Antibiotic Resistance Rates in Patients Followed in the Intensive Care Unit

Yekta ÖZKILIÇ¹(iD), Betül GÜNAYDIN²(iD), Hüseyin Haydar KUTLU²(iD), Mahmut Can KILIÇ³(iD), Meltem ÇİMEN⁴(iD)

¹ Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uşak, Türkiye

² Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Uşak, Türkiye

³ Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Uşak, Türkiye

⁴ Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Uşak, Türkiye

Makale atfı: Özkılıç Y, Günaydin B, Kutlu HH, Kılıç MC, Çimen M. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda bakteremi etkeni olan gram-negatif bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi. FLORA 2025;30(4):456-465.

ÖZ

Giriş: Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda gelişen kan dolaşımı enfeksiyonları mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir. Günümüzde gram-negatif bakterilerin antimikrobiyal ajanlara karşı geliştirdikleri direnç nedeniyle tedavi seçenekleri giderek azalmıştır. Bu çalışmada, 2022-2024 yılları arasında, yoğun bakım ünitesinde takipli hastaların kan kültürü örneklerinden izole edilen gram-negatif mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Kan kültürü örnekleri Bact/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) otomatize kültür sisteminde inkübe edilmiştir. Pozitif üreme sinyali veren şişelerdeki numuneler Gram boyama yöntemiyle incelenmiş ve eş zamanlı olarak %5 koyun kanlı agar ve Eosin Methylene Blue agara ekimleri yapılmıştır. Plaklar, 37 °C'lik etüvde 24 saatlik inkübasyonun ardından değerlendirilmiştir. İzolatların antibiyotik duyarlılık testleri EUCAST rehberine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya kan kültürlerinden izole edilen 326 gram-negatif bakteri dahil edilmiştir. Bu bakterilerin 167 (%51.2)'si *K. pneumoniae*, 61 (%18.7)'i *A. baumannii*, 51 (%15.6)'i *E. coli*, 23 (%7.1)'ü *P. aeruginosa* idi. On dokuzu (%5.8) ise diğer Enterobacterales türleri (*Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp.) olarak saptanmıştır. En sık gözlenen mikroorganizma *K. pneumoniae* (%51.2) olmuştur. *K. pneumoniae*'da meropenem direnci %85 (142/167) olarak bulunmuştur. Kolistin direnci %56.9 olarak nispeten karbapenemlere göre daha düşük oranda bulunmuştur. *A. baumannii* suşlarında karbapenem direnci %98.4 olarak saptanmış, kolistin direnci ise %57.4 olarak bulunmuştur. *P. aeruginosa*'da amikasin direnci %26.1; siprofloksasin direnci %43.5; kolistin direnci ise %13 olarak bulunmuştur. Seftazidim/avibaktam için *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* izolatlarında direnç oranları sırasıyla %47.9 ve %15.4 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışma yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda kan kültürlerinden izole edilen gram-negatif mikroorganizma dağılımını ve antibiyotik direnç oranlarını göstermektedir. Çoklu antibiyotik direnci gösteren suş oranlarının artış göstermesi, hastanelerde sürekli süreyans çalışmasının yapılmasını ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarının uygulanması gerekliliğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım; Gram-negatif bakteri; Antibiyotik direnci

Geliş Tarihi/Received: 16/05/2025 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 27/08/2025



ABSTRACT

Distribution of Gram-Negative Bacteria Causing Bacteraemia and Evaluation of Antibiotic Resistance Rates in Patients Followed in the Intensive Care UnitYekta ÖZKILIÇ¹, Betül GÜNAYDIN², Hüseyin Haydar KUTLU², Mahmut Can KILIÇ³, Meltem ÇİMEN⁴¹ Clinic of Infectious Diseases and Clininal Microbiology, Uşak Training and Research Hospital, Uşak² Clinic of Medical Microbiology, Uşak Training and Research Hospital, Uşak³ Clinic of Internal Mecicine, Uşak Training and Research Hospital, Uşak⁴ Clinic of Intensive Care Unit, Uşak Training and Research Hospital, Uşak

Introduction: Bloodstream infections in patients monitored in intensive care units are one of the most important causes of mortality and morbidity. Today, our treatment options have gradually decreased due to the resistance of gram-negative bacteria to antimicrobial agents. This study aimed to determine the distribution and antibiotic resistance profiles of gram-negative microorganisms isolated from blood culture samples of patients followed in the intensive care unit between 2022 and 2024.

Materials and Methods: Blood culture samples were incubated in the BacT/ALERT 3D (bioMérieux, France) automated culture system. Samples in bottles showing positive growth signals were examined by Gram staining and simultaneously cultured on 5% sheep blood agar and Eosin Methylene Blue (EMB) agar. The plates were evaluated after 24 hours of incubation at 37 °C. Antibiotic susceptibility tests of isolates were evaluated according to the EUCAST guidelines.

Results: The study included 326 gram-negative bacteria isolated from blood cultures. Of these bacteria, 167 (51.2%) were *K. pneumoniae*, 61 (18.7%) were *A. baumannii*, 51 (15.6%) were *E. coli*, and 23 (7.1%) were *P. aeruginosa*. Nineteen isolates (5.8%) were identified as other Enterobacterales species, including *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., and *Morganella* spp. The most frequently observed microorganism was *K. pneumoniae* (51.2%). Meropenem resistance in *K. pneumoniae* was found to be 85% (142/167). Colistin resistance was found to be 56.9%, relatively lower than carbapenem resistance. Carbapenem resistance was found to be 98.4% and colistin resistance was found to be 57.4% in *A. baumannii* strains. In *P. aeruginosa*, amikacin resistance was found as 26.1%, ciprofloxacin resistance as 43.5% and colistin resistance as 13%. Resistance rates for ceftazidime/avibactam in *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* isolates were found to be 47.9% and 15.4%, respectively.

Conclusion: This study shows the distribution of gram-negative microorganisms isolated from blood cultures and antibiotic resistance rates in patients followed in the intensive care unit. The increasing rate of strains showing multiple antibiotic resistance indicates the need for continuous surveillance studies in hospitals and the implementation of rational antibiotic use policies.

Key Words: Intensive care unit; Gram negative bacteria; Antibiotic resistance

GİRİŞ

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) mekanik ventilasyon, kateter, trakeostomi gibi invaziv işlemlerin daha sık uygulandığı ve bu nedenle sağlık bakımı ilişkili infeksiyon (SBİİ)'lerin sık görüldüğü birimlerdir^[1]. Bunun yanı sıra yatan hastaların sıklıkla immünsupresif, yaşlı, yenidoğan veya operasyon geçirmiş hastalar olması nedenleriyle yine hastane infeksiyonları ve dirençli mikroorganizmalar ile en sık karşılaşılan birimlerdir^[2]. Yoğun bakım hastalarında bakteremi, mortaliteyi arttıran ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Son yıllarda hastane kökenli infeksiyonlarda gram-negatif bakteri (GNB)'lerin sıklığı artmaktadır. Bakteremili hastalardan sık izole edilen etkenler arasında gram negatif bakteriler olan *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudo-*

monas aeruginosa ve *Acinetobacter baumannii* yer almaktadır. Geliştirdikleri direnç mekanizmalarıyla son yıllarda gram-negatif bakteri infeksiyonlarıyla mücadele tüm dünyada giderek daha da zorlaşmaktadır^[3]. Çoklu antibiyotiklere dirençli bu etkenlerle gelişen infeksiyonlar, morbidite ve mortaliteyi artırmakta, ciddi komplikasyonların gelişmesine ve hastanede yatış süresinin uzamasına neden olabilmektedir^[4]. Bu etkenlerle gelişen ciddi infeksiyonların tedavisinde önemli seçenek olarak karbapenemler tercih edilmekte fakat karbapenemaz aracılı direncin yayılması ile birlikte bu seçenek de giderek elimizden çıkmaktadır^[5].

Antibiyotik tedavisi planlanırken, özellikle kritik hasta grubunda, bakteremili hastalardan izole edilen etkenlerin dağılımının ve direnç profilinin belirlenmesi erken ve uygun tedavi seçimi açısından çok önemlidir^[6].

Yoğun bakım ünitelerinde gelişen SBİİ'lerde saptanan etkenler ve direnç profilleri hastaneler arasında farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle her merkezin kendi birimlerindeki etken dağılımı ve direnç profilinin belirlenmesi; akılcı antibiyotik kullanımının geliştirilmesi ve antimikrobiyal direncin kontrol altında tutulması açısından önem arz etmektedir.

Bu çalışmada bir eğitim ve araştırma hastanesinde iki yıllık süre ile YBÜ'de takip edilen hastaların kan kültürlerinden izole edilen gram-negatif bakterilerin dağılımı, antibiyotik direnç oranları ve bu oranların yıllara göre değişimi incelenerek akılcı antibiyotik uygulamasına ve direncin önlenmesine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma Tasarımı ve Kapsamı

Bu çalışmaya ikinci ve üçüncü basamak olarak hizmet veren erişkin YBÜ'leri dahil edilmiştir. YBÜ'lerde 2022-2024 yılları arasında kan kültürü alınan 6473 hastadan pozitif sinyal veren şişelerden izole edilen gram-negatif bakteriler değerlendirmeye alınmıştır. Aynı hastaya ait farklı kan kültürü şişelerindeki mükerrer üremelerden yalnızca ilk sinyal veren şişe dahil edilmiştir. Hastaya ait aynı kan kültürü şişesinde çoklu gram-negatif bakteri üremesi durumunda her bir izolat ayrı olarak dahil edilmiştir. Gram-negatif bakterilerin dağılım yüzdeleri ve antibiyotik direnç profilleri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma retrospektif olarak tasarlandığı için bazı sınırlılıklara sahiptir. Çalışmaya yalnızca yoğun bakım ünitesinde takipli ve kan kültüründe gram-negatif bakteri üremesi saptanan hastalar dahil edilmiştir; bu durum sonuçların tüm hasta popülasyonuna genellenmesini kısıtlayabilir (örnekleme yanlılığı). Kan kültürü alınma zamanları ve sıklığı klinisyen tercihinin bağlı olduğundan tanılabilir tutarsızlıklar söz konusu olabilir. Ayrıca, retrospektif veri toplama sürecinde hasta kayıtlarının eksik veya hatalı olma ihtimali (bilgi yanlılığı) göz ardı edilemez. Bu faktörler, antibiyotik direnç oranlarının yorumlanmasında dikkate alınmalıdır. Ayrıca *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* bakterilerinin karbapenem, kolistin ve seftazidim/avibaktam (CZA) direnç oranları ve bu bakterilerdeki direnç oranlarının iki yıl arasındaki değişimi incelenmiştir. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri >18 yaş olması, takip süresince ateş 38 derece ve üzeri olduğunda kan kültür örnekleri

alınan hastalar olarak belirlenmiştir. Dahil etmeme kriterleri ise hospitalizasyon süresi 48 saatten kısa olan hastalar ve hastanın kültür örneğinde üreme olan ancak kolonizasyon olarak değerlendirilen üremeler olarak belirlenmiştir.

Mikrobiyolojik Değerlendirme

Kan kültürü örnekleri BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) otomatize kültür sisteminde inkübe edilmiştir. Pozitif üreme sinyali veren şişelerdeki numuneler Gram boyama yöntemiyle incelenmiş ve eş zamanlı olarak %5 koyun kanlı agar ve Eosine Methylen Blue (EMB) agara ekimleri yapılmıştır. Plaklar, 37 °C'lik etüvde 24 saatlik inkübasyonun ardından değerlendirilmiştir. İzolatların tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testleri, VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sisteminin GN, AST-420, AST-423 kasetleriyle üretici firmasının önerileri doğrultusunda çalışılmıştır. Kolistin duyarlılığını test etmek için sıvı mikrodilüsyon yöntemi Sensititre (Thermo Fisher Scientific) plakları kullanılarak çalışılmıştır. İzolatların antibiyotik duyarlılık testleri The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing rehberine göre değerlendirilmiştir. Herhangi bir karbapeneme dirençli izolatlar karbapenemlere dirençli kabul edilmiştir.

Etik Onay

Bu çalışma için Uşak Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 10.10.2024 tarih ve 437-437-02 sayılı kararla onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences 22.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler kapsamında, kategorik değişkenler için frekans ve yüzdeler hesaplandı. Kategorik verilerin grup karşılaştırmalarında ki-kare testi ve uygun koşulların sağlanmadığı durumlarda Fisher'in kesin testi uygulandı. Gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel anlamlılığını belirlemek için $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi kabul edildi. Analizlerde, bağımsız değişkenlerin dağılım özellikleri dikkate alındı ve uygun istatistiksel testler seçildi. Verilerin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını değerlendirmek için her testin ilgili varsayımları kontrol edildi. Çalışmada elde edilen bulgular, istatistiksel analiz sonuçlarıyla birlikte tablolar halinde sunuldu.

Tablo 1. Yoğun bakım hastalarında kan kültürlerinde üreyen gram-negatif bakterilerin dağılımları

	Bakteri türü	Sayı	Yüzde (%)
Non-fermenter	<i>A. baumannii</i>	61	18.7
	<i>P. aeruginosa</i>	23	7.1
	<i>S. maltophilia</i>	3	0.9
	<i>Sphingomonas</i> spp.	1	0.3
	<i>Elizabethkingia</i> spp.	1	0.3
Enterobacterales	<i>E. coli</i>	51	15.6
	<i>K. pneumoniae</i>	167	51.2
	<i>Enterobacter</i> spp.	8	2.5
	<i>Proteus</i> spp.	7	2.1
	<i>Providencia</i> spp.	1	0.3
	<i>Morganella</i> spp.	3	0.9
Toplam		326	%100

BULGULAR

Çalışmaya kan kültürlerinden izole edilen 326 gram-negatif bakteri dahil edilmiştir. Bu bakterilerden en sık görüleni %51.2 (167/326) oranla *K. pneumoniae* olup diğer görülen bakteriler sıklık sırasına göre şu şekildedir; %18.76 (61/326) *A. baumannii*, %15.6 (51/326) *E. coli*, %7.1 (23/326) *P. aeruginosa*, %5.8 (19/326) diğer *Enterobacterales* türleri (*Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp.) (Tablo 1).

K. pneumoniae'da imipenem (IMP) ve meropenem (MEM) direnci sırasıyla %77.8 (130/167) ve %85 (142/167) olarak bulunmuştur. Siprofloksasin (CIP) direnci %88, piperasilin-tazobaktam (TZP) direnci ise %89.8 olarak tespit edilmiştir. Kolistin (COL) direnci %56.9 olarak nisbeten karbapenemlere göre daha düşük oranda bulunmuştur. *A. baumannii* suşlarında karbapenem direnci %98.4 olarak saptanmış, COL direnci ise %57.4 olarak bulunmuştur. Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) direnci %55.7 olarak bulunmuştur. *E. coli*'de IMP ve MEM direnci sırasıyla %3.9 ve %7.8 olarak bulunmuş iken CIP ve sefalosporin direnci yüksek oranda saptanmıştır. *P. aeruginosa*'da amikasin (AK) direnci %26.1; CIP direnci %43.5; COL direnci ise %13 olarak bulunmuştur. Seftazidim/avibaktam duyarlılık testi yalnızca karbapenem dirençli izolatlarda çalışıldığı için bu antibiyotiğe ait sonuçlar *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*

izolatlarında verilmiş olup, direnç oranları sırasıyla %47.9 ve %15.4'tür (Tablo 2).

Karbapenem dirençli izolatlar arasında en yüksek COL direnci %64.0 oran ile *K. pneumoniae*'da görülürken *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarındaki COL direnci oranları ise sırasıyla %56.6, %28.5 olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Son iki yıldır merkezimizde yoğun bakım ünitelerinde gram-negatif bakteremi etkeni olarak *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* ön plana çıkmış olup, bakteri türlerinin birinci yıl ve ikinci yıl içinde dağılımında istatistiksel bir farklılık olup olmadığı değerlendirilmiş; iki yıl arasında baskın bakteri türlerinin dağılımında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0.493$) (Tablo 4).

Çalışmaya alınan izolatların iki yıl içindeki karbapenem, COL, CZA direnç profilleri karşılaştırmalı olarak incelendiğinde; *K. pneumoniae* suşlarında MEM direncinde yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken, COL için direnç oranlarında anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir ($p=0.038$ ve $p=0.021$). Seftazidim/avibaktam direnci de yıllar arasında anlamlı bir artış göstermiştir ($p=0.046$). Buna karşın, IMP duyarlılığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

A. baumannii suşlarında, COL ve diğer antibiyotiklere karşı direnç ve duyarlılık sonuçları yıllar arasında anlamlı bir değişim göstermemiştir ($p>0.05$).

Etkenler	Antimikrobiyaller										
	AK	GN	IMP	MEM	CIP	TPZ	FEP	CTX	CAZ	SXT	CZA
Non-fermenterler											
<i>A. baumannii</i>	59/61 (%96.7)	36/61 (%59)	60/61 (%98.4)	60/61 (%98.4)	61/61 (%100)	61/61 (%100)	-	-	-	34/61 (%55.7)	-
<i>P. aeruginosa</i>	6/23 (%26.1)	-	10/23 (%43.5)	7/23 (%30.4)	10/23 (%43.5)	9/23 (%39.1)	5/23 (%21.7)	-	8/23 (%34.8)	-	2/13 (%15.4)
<i>S. maltophilia</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/3 (%0)	-
<i>Sphingomonas</i> spp.	-	-	-	-	-	0/1 (%0)	0/1 (%0)	-	-	-	-
<i>Elizabethkingia</i> spp.	1/1 (%100)	1/1 (%100)	1/1 (%100)	1/1 (%100)	0/1 (%0)	1/1 (%100)	1/1 (%100)	1/1 (%100)	1/1 (%100)	0/1 (%0)	-
Enterobacterales											
<i>E. coli</i>	3/51 (%5.9)	11/51 (%21.6)	2/51 (%3.9)	4/51 (%7.8)	23/51 (%45.1)	10/51 (%19.6)	26/51 (%51)	30/51 (%58.8)	27/51 (%52.9)	19/51 (%37.3)	-
<i>K. pneumoniae</i>	116/167 (%69.5)	122/167 (%73.1)	130/167 (%77.8)	142/167 (%85)	147/167 (%88)	150/167 (%89.8)	154/167 (%92.2)	153/167 (%91.6)	154/167 (%92.2)	124/167 (%74.3)	68/142 (%47.9)
<i>Enterobacter</i> spp.	0/8 (%0)	2/8 (%25)	2/8 (%25)	2/8 (%25)	3/8 (%37.5)	5/8 (%62.5)	5/8 (%62.5)	6/8 (%75)	5/8 (%62.5)	3/8 (%37.5)	-
<i>Proteus</i> spp.	1/7 (%14.3)	1/7 (%14.3)	1/7 (%14.3)	1/7 (%14.3)	1/7 (%14.3)	1/7 (%14.3)	1/7 (%14.3)	1/7 (%14.3)	1/7 (%14.3)	2/7 (%28.6)	-
<i>Providencia</i> spp.	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)	-
<i>Morganella</i> spp.	0/3 (%0)	0/3 (%0)	1/3 (%33.3)	0/3 (%0)	1/3 (%33.3)	1/3 (%33.3)	1/3 (%33.3)	1/3 (%33.3)	1/3 (%33.3)	2/3 (%66.7)	-

AK: Amikasin, GN: Gentamisin, IMP: İmipenem, MEM: Meropenem, CIP: Siprofloksasin, TPZ: Piperasilin tazobaktam, FEP: Seftipim, CTX: Seftriakson, CAZ: Sefiazidim, SXT: Trimetoprim sülfametoksazol, COL: Kolistin, CZA: Seftazidim avibaktam.

Tablo 3. Karbapenem dirençli suşlarda kolistin direnç oranları

Bakteri türü	Kolistin dirençli suş sayısı (n)*	Yüzdesi
<i>A. baumannii</i>	34/60	%56.6
<i>P. aeruginosa</i>	2/7	%28.5
<i>K. pneumoniae</i>	91/142	%64.0
Toplam	127/209	%60.7

*Kolistin dirençli izolat sayısı/Karbapenem dirençli izolat sayısı.

Tablo 4. İki yıl arasında baskın bakteri türlerinin karşılaştırılması

Bakteri türü	1. Yıl (sayı)	2. Yıl (sayı)
<i>A. baumannii</i>	31	30
<i>Elizabethkingia</i> spp.	0	1
<i>Enterobacter</i> spp.	4	4
<i>E. coli</i>	27	24
<i>K. pneumoniae</i>	78	89
<i>Morganella</i> spp.	2	1
<i>Proteus</i> spp.	2	5
<i>Providencia</i> spp.	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	6	17
<i>Sphingomonas</i> spp.	0	1
<i>Stenotrophomonas</i> spp.	1	2

P. aeruginosa suşlarında MEM duyarlılığında yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir (p= 0.043) ancak IMP, COL ve CZA duyarlılık oranlarında artış olmakla birlikte

örnek sayısı azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p= 0.052; p= 0.155 ve p= 1.000) (Tablo 5).

Tablo 5. İki yıl arasında karbapenem, kolistin ve seftazidim/avibaktam direncinin karşılaştırılması

			1. Yıl	2. Yıl	p değeri
<i>K. pneumoniae</i>	Meropenem	Duyarlı	6	17	p= 0.038
		Dirençli	70	72	
	İmipenem	Duyarlı	10	17	p= 0.348
		Dirençli	61	69	
	Kolistin	Duyarlı	41	31	p= 0.021
		Dirençli	37	58	
<i>A. baumannii</i>	Seftazidim/Avibaktam	Duyarlı	35	39	p= 0.046
		Dirençli	21	47	
	Meropenem	Duyarlı	0	1	p= 0.492
		Dirençli	31	29	
	İmipenem	Duyarlı	0	1	p= 0.492
		Dirençli	31	29	
	Kolistin	Duyarlı	13	13	p= 0.912
		Dirençli	18	17	
	Seftazidim/Avibaktam	Duyarlı	-	-	-
		Dirençli	-	-	

Tablo 5. İki yıl arasında karbapenem, kolistin ve seftazidim/avibaktam direncinin karşılaştırılması (devamı)

		1. Yıl	2. Yıl	p değeri
<i>P. aeruginosa</i>	Meropenem	Duyarlı	0	p= 0.043
		Dirençli	3	
	İmipenem	Orta duyarlı	1	p= 0.052
		Dirençli	5	
	Kolistin	Duyarlı	4	p= 0.155
		Dirençli	2	
	Seftazidim/Avibaktam	Duyarlı	3	p= 1.000
		Dirençli	0	

TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların genel durumlarının kötü olması, daha sık invaziv işlem gereksinimi olması, hastaların uzun süre hastanede yatış gerektirmesi ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı gibi birçok faktör infeksiyon gelişimini kolaylaştırmakta ve dirençli bakteri infeksiyonlarına yatkınlık oluşturmaktadır^[7]. Bakteremi ve sepsis, mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkileri nedeniyle önemli sağlık problemleri arasında yer almaktadır. İzole edilen bakteriyel suşların oranı ve antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi, YBÜ'de takip edilen kritik hastaların ampirik tedavisinde yol gösterici olması açısından önemlidir.

Son yıllarda YBÜ'lerde yatan hastalarda gelişen bakteremilerde gram-negatif bakteriler ilk sırada yer almaktadır^[8]. Bazı merkezler YBÜ'de yatan hastalarda *Enterobacterales* türlerinin daha sık saptandığını bildirirken, bazıları non-fermenter gram-negatif basilleri daha yüksek oranda izole etmiştir^[9,10]. Altın ve arkadaşları YBÜ'lerde takip edilen hastaların kan kültürlerinden izole edilen etkenleri inceledikleri bir çalışmada en sık *A. baumannii* (%48.3) ve *K. pneumoniae* (%29.1) tespit etmişlerdir^[11]. Başka bir çalışmada sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı infeksiyonları incelenmiş, kan kültüründe en sık izole edilen mikroorganizmalar *Klebsiella* spp. (%33.3) ve *Acinetobacter* spp. (%19.4) olarak belirlenmiştir^[12]. Çalışmamızda benzer şekilde her iki yıl içinde en sık bakteremi etkeni olarak *K. pneumoniae*, ikinci sıklıkta ise *A. baumannii* görülmüştür.

Kalaycı ve arkadaşları çeşitli klinik servislerde yatan hastalara ait numunelerden izole edilen 495 gram-negatif bakteremi etkenini incelemiş; sıklık

sırasına göre etken oranlarını *E. coli* için %33.9; *K. pneumoniae* için %19.2; *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. ve *Enterobacter* spp. içinse sırasıyla %18.6; %10.3 ve %4.6 olarak bildirmişlerdir^[13]. Çalışmamızda, bu çalışmadan farklı olarak örnekleme sadece yoğun bakım takipli hastaların bulunması *K. pneumoniae*'nın *E. coli*'den daha sık oranda saptanmasını açıklayabilir.

Yine aynı çalışmada isolatların antibiyotiklere direnç durumuna bakıldığında aminoglikozit grubundan amikasin (AK) direnci, farklı türler arasında %5 ile %96.7 olarak değişmekte olup direnç oranları *A. baumannii* isolatları arasında en yüksekti. Maina ve arkadaşlarının çalışmalarında ise aminoglikozit direnci %25 ile %100 arasında değişmekte olup, *A. baumannii* isolatları arasında çalışmamızla benzer şekilde en yüksek olarak bulunmuştur^[14].

Piperasilin tazobaktam, anti-psödomonal etkisi de olan geniş spektrumlu bir beta laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonudur. Son yıllarda gram-negatif bakterilerde karbapenem direncinde görülen artış özellikle *Enterobacterales* türlerine bağlı infeksiyonlarda alternatif tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesine neden olmuştur^[15]. Çalışmamızda *K. pneumoniae* isolatlarında TZP'ye direnç oranı %89.9 olarak bulunurken, *P. aeruginosa* ve *E. coli*'de bu oranlar sırasıyla %39.1 ve %19.6 olarak tespit edilmiştir. Piperasilin-tazobaktam *K. pneumoniae*'nın etken olduğu infeksiyonlarda iyi bir seçenek olmasa da diğer gram-negatif bakterilerin tedavisinde tercih edilebilir bir ajan olduğunu düşünmekteyiz.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif isolatların tedavisinde karbapenemlerin ilk tercih olarak kullanılmaları bu antibiyotiklere

direnç oranlarının artmasına neden olmuştur^[8]. Karbapenem direncinde artış görülmesi, uzun yıllar önce yan etkileri nedeniyle kullanım alanı kısıtlanan kolistin tekrar tedavi seçeneği haline getirmiştir. Yapılan çalışmalarda kolistin tek başına değil mutlaka başka bir antibiyotikle kullanılması gerektiği belirtilmiştir^[16]. Çalışmamızda *K. pneumoniae*, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarının karbapenem direnç oranları sırasıyla %85 (142/167), %98.4 (60/61) ve %30.4 (7/23) olarak tespit edilmiştir. Bu izolatların COL direnç oranları ise sırasıyla şu şekildedir; %56.9 (95/167), %57.4 (35/61) ve %13 (3/23). Sezak ve arkadaşlarının çalışmalarında *K. pneumoniae*'de karbapenem direncini %77.1 olarak çalışmamızla benzer oranda bildirmişlerdir^[12]. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen gram-negatif bakterilerin direnç oranlarının incelendiği başka bir çalışmada verilerimize benzer olarak; *K. pneumoniae* izolatlarının %55.3'ü, *A. baumannii* izolatlarının ise %31.9'u kolistine dirençli olarak bulunmuştur^[17].

Altın ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada *A. baumannii*'de karbapenem direncini %81.9; COL direnç oranını %17.5 olarak saptamışlardır. *K. pneumoniae* için ise karbapenem ve COL direncini sırasıyla %61.7 ve %16.7 olarak bildirmişlerdir. *P. aeruginosa*'da ise bu oranlar %58.3 ve %10 olarak bulunmuştur^[11]. Şenol ve arkadaşları ise çalışmalarında 2015-2018 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen gram-negatif bakterileri değerlendirmeye almış; COL direnci *A. baumannii*'de %0.7-7, *P. aeruginosa*'da %0-12.5; *K. pneumoniae*'de %16.7 olarak bildirmişlerdir^[4]. Çalışmamızda, bu çalışmaya oranla daha yüksek direnç oranlarının tespit edilmesinin nedeni, sadece yoğun bakım ünitesinde takip edilen kritik durumdaki hastalardan alınan ve etken kabul edilen kan kültürü örneklerinin değerlendirmeye alınması olabilir. Ayrıca COL direncinin giderek arttığı göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızın daha güncel tarihli bir örnekleme sahip olması da bu duruma yol açmış olabilir.

Çalışmamızda karbapenem dirençli izolatlarda COL direnç oranı *K. pneumoniae*'de %64.0; *A. baumannii*'de %56.6; *P. aeruginosa*'da %28.5 olarak saptanmıştır. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarıyla yapılan çalışmalarda COL direnci

%52-%80 arasında değiştiği görülmüştür^[14,18]. Kolistin özellikle doğru olmayan endikasyonlarda, ampirik olarak sık tercih edilmesinin bu direncin sebeplerinden biri olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca YBÜ'lerde izole yatakların sınırlı sayıda olması; hasta takibinde standart ve temas izolasyon önlemlerinin de etkili bir şekilde uygulanması açısından zorluk oluşturmaktadır. Kolistine karşı direncin giderek artması; CZA başlanması açısından belirli şartların sağlanması ve rapor çıkarılması gerektiğinden, elimizdeki zaten sınırlı sayıda olan tedavi seçeneklerini daha da azaltmaktadır.

Bizim çalışmamızda ilk yıl *K. pneumoniae*'de CZA direnci %37.5 olarak, ikinci yıl ise %54.6 olarak bulundu. Seftazidim/avibaktam, dirençli gram-negatif bakteri infeksiyonlarında güncel tedavi seçeneklerinden biridir. Başka bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen karbapenemlere dirençli izolatlarda CZA direnci %22.5 saptanmıştır^[19]. Yapılan başka bir çalışmada *K. pneumoniae*'de CZA direnci %14.6 olarak bulunmuş olup bizim çalışmamıza göre daha düşük oranda olduğu görülmüştür^[12]. Merkezimizde çalışmaya dahil edilen iki yıl içinde karbapenem kullanımına özellikle dikkat gösterilmiş, hastalar deeskalasyon açısından sıkı takip edilmiştir. Ancak CZA ajanı toplamda çok az hastada kullanılmasına rağmen direnç oranında hızlı bir artış saptanmıştır. Bu durum hastanemizde dirençli klonların seçilip uzun süre hastalar arasında transfer edilmesinden kaynaklanmış olabilir. Hastanemizde yapılan bir çalışmada 2018-2019 yılları arasında pan-rezistan bir *K. pneumoniae* klonunun (ST-395) 18 ay boyunca başarılı şekilde yayıldığı gösterilmiştir^[20]. Direnç oranının artması ve yeni kullanıma giren antibiyotiklere dahi yüksek oranda direnç saptanması, infeksiyon gelişmeden önceki aşamalarda alınan önlemlerin önemini ortaya koymaktadır. Sağlık hizmeti verilen ortamlarda, özellikle sağlık çalışanlarının elleri aracılığıyla hastadan hastaya iletimi, kan dolaşımı kaynaklı gram-negatif bakteri sıklığını ve yayılımını arttıran önemli bir faktör olmuştur^[21]. Hastanelerde bu nedenle el hijyeni eğitimleri sağlık personellerine düzenli olarak verilmeli ve kontrolleri yapılmalıdır. Kan dolaşımı kaynaklı gram-negatif bakteri ile infekte/kolonize hastalarda izolasyon önlemleri uygulanması çok önemlidir. Temas izolasyonu özellikle önem

arz etmekte olup hasta tek kişilik odada takip edilmeli ve bu hastaya bakım veren personel hastalar arasında aktarım açısından çok dikkatli olmalıdır. Üriner kateterler, santral venöz kateter ve arteriyel kateterler, endotrakeal tüpler ve sentetik implantlar gibi kalıcı cihazlar, biyofilm gelişmesini ve enfeksiyon gelişimini kolaylaştırır^[22]. Bu nedenle invaziv alet ve cihaz kullanımı sınırlandırılmalı; üriner ve santral kateterlerin takılması esnasında aseptik teknik kullanılması ve kateterlerin her gün değerlendirilerek mümkün olan en kısa sürede çıkarılması sağlanmalıdır. Rutin cerrahi profilakside, yerel rehberlerin önerisi göz önünde bulundurulmalıdır. Enfeksiyon kontrol komitelerinin kurulması bu konuda son derecede önem taşımaktadır.

SONUÇ

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda gelişen bakteremi, sepsise yol açabilmesi, yatış süresini uzatması, yüksek mortalite ve morbiditeye yol açması, tedavi maliyetini arttırması nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Gram-negatif bakteriler bakteremi etkeni olarak sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Antibiyotiklerin kontrolsüz ve uzun süre kullanımı da direncin artmasına neden olmuş, tedavi seçenekleri giderek azalmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde uygun antibiyotik seçiminin ve kombinasyonlarının belirlenmesini sağlamanın dirençli mikroorganizmaların azaltılmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Bu nedenle her merkezin kendi etken dağılımını ve antibiyotik direnç paternini bilerek ampirik tedavi yaklaşımını belirlemesi önem arz etmektedir. Bu durum aynı zamanda ulusal antibiyotik direnç izleme sistemlerine veri sağlayabilir ve antibiyotik kullanım rehberlerinin güncellenmesini sağlayabilir. Antibiyotik direncinin önlenmesi için doğru endikasyonda antibiyotik kullanımı kadar personel eğitimi, uygulama denetimi gibi enfeksiyon kontrol önlemlerinin ihmal edilmeden uygulanmasının da oldukça önemli olduğu unutulmamalıdır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Uşak Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 437-437-02, Tarih: 10.10.2024).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: YÖ, BG, MÇ

Analiz/Yorum: YÖ, HHK, BG, MÇ

Veri Sağlama: YÖ, BG, MCK

Yazım: YÖ, HHK, BG, MCK

Gözden Geçirme ve Düzeltme: YÖ, BG, HHK, MCK, MÇ

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. Aydemir Ö, Demiray T, Köroğlu M, Aydemir Y, Karabay O, Altındış M. Microbiological evaluation of the pathogens isolated from the endotracheal aspirate samples of the patients followed in the intensive care units. *Online Turkish Journal of Health Sciences* 2016;1:1-8.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>
3. Demirel A. Özel bir hastanede gram-negatif bakteri izolatlarında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. *Med J Baskoy* 2019;15.
4. Şenol A, Özer Balın Ş. Yoğun bakım ünitelerinde sık görülen enfeksiyonlar, gram-negatif mikroorganizmalar, antibiyotik direnci. *KSU Med J* 2021;16:35-9. <https://doi.org/10.17517/ksutfd.671762>
5. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect* 2009;73:345-54. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.02.021>
6. 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;3:729-33. <https://doi.org/10.28982/josam.626480>
7. Yüksek A, Turan B, Güneş H, Turan F, Sarıkaya H, Doğan M ve ark. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen etkenler ve antibiyotik direnç paternleri. *Int J Basic Clin Med* 2015;1:1-6.
8. Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *J Turgut Ozal Med Cent* 2007;14:69-73.
9. Şen Taş S, Kahveci K. Uzun süreli yoğun bakım ünitesi ve palyatif bakım merkezinde hastane enfeksiyonlarının surveansı; 3 yıllık analiz. *J Contemp Med* 2018;8:55-9. <https://doi.org/10.16899/gopctd.353490>
10. Özer Balın Ş, Aktaş Şenol A. Evaluation of hospital infections in intensive care unit. *Klimik Derg* 2017;30:108-13. <https://doi.org/10.5152/kd.2017.28>

11. Altın N, Hekimoğlu CH, Unver Ulusoy T, Kuzi S, Sevinç G, Tekin A, et al. Gram-negative bloodstream infections in healthcare: The relationship between antibiotic resistance, mortality, and novel serological biomarker. *Cureus* 2024;16:e57720. <https://doi.org/10.7759/cureus.57720>
12. Sezak N, Korkmaz Ö, Arıkan H. İkinci ve üçüncü basamak erişkin yoğun bakım ünitelerindeki kan dolaşımı enfeksiyonları, çok merkezli araştırma. *Ege Klinikleri Tıp Dergisi* 2024;62:189-95.
13. Kalaycı Çekin Z, Behçet M, Avcıoğlu F, Afşar Y, Şentürk E, Kurtoğlu M. Kan kültürü örneklerinden izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç profillerinin incelenmesi. *SABD* 2023;13:80-6. <https://doi.org/10.33631/sabd.1133713>
14. Maina JW, Mutua JM, Musyoki AM. Carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections and risk factors for acquisition in a Kenyan intensive care unit. *BMC Infect Dis* 2024;24:522 <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09256-6>
15. Buehrle DJ, Shields RK, Chen L, Hao B, Press EG, Alkrouk A, et al. Evaluation of the in vitro activity of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Antimicrob Agents Chem* 2016;60:3227-31. <https://doi.org/10.1128/AAC.02969-15>
16. Timurkaynak F, Can F, Azap OK, Demirbilek M, Arslan H, Karaman SO. In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:224-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.10.012>
17. Koyuncu Özyurt Ö, Özhak B, Ögünç D, Yıldız E, Çolak D, Günseren F, et al. Evaluation of the BD Phoenix100 system and colistin broth disk elution method for antimicrobial susceptibility testing of colistin against gram-negative bacteria. *Mikrobiyol Bul* 2019;53:254-261. <https://doi.org/10.5578/mb.68066>
18. Hoşbul T, Aydoğan CN, Kaya S, Bedir O, Gümral R, Albay A. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* klinik izolatlarına karşı seftazidim-avibaktam ve kolistin in vitro etkinliği. *Mikrobiyol Bul* 2022;56(2):218-29. <https://doi.org/10.5578/mb.20229803>
19. Öztaş S, Er DK, Dünder D. Karbapenemlere dirençli ve duyarlı *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının çeşitli antimikrobiallere direnç oranları. *KOU Sag Bil Derg* 2022;8:229-32. <https://doi.org/10.30934/kusbed.1163427>
20. Kutlu HH, Dolapçı İ, Avcı M, Tekeli A. The emergence of *Klebsiella pneumoniae* sequence type 395 non-susceptible to carbapenems and colistin from Turkey. *Indian J Med Microbiol* 2023;46:100419. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2023.100419>
21. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control* 2007;35:S65-164 <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2007.10.007>
22. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis* 2002;8:881-90. <https://doi.org/10.3201/eid0809.020063>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Yekta ÖZKILIÇ

Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Uşak, Türkiye

E-posta: gulunaykt.57@gmail.com