




To cite this article: Tümtürk A, Tezer Tekçe AY, Şanal L. Nozokomiyal enfeksiyon etkeni Gram negatif bakterilerde karbapenem direnç oranları: Üçüncü basamak bir hastaneden retrospektif bir çalışma. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 422-426. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.516673>

## ■ Orijinal Makale

# Nozokomiyal enfeksiyon etkeni Gram negatif bakterilerde karbapenem direnç oranları: Üçüncü basamak bir hastaneden retrospektif bir çalışma

## *Carbapenem resistance rates in Gram-negative bacteria in nosocomial infections: A retrospective study from a tertiary hospital*

Ayhanım Tümtürk <sup>1\*</sup> , Ayşe Yasemin Tezer Tekçe <sup>1</sup> , Laser Şanal <sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Ankara, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Ayhanım Tümtürk E-posta: [ayhanim06@yahoo.com.tr](mailto:ayhanim06@yahoo.com.tr) ORCID: 0000-0002-0653-6725

Gönderim: 23 Ocak 2019 Kabul: 18 Mayıs 2019

## ÖZ

**Amaç:** Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de nozokomiyal enfeksiyon sıklığı giderek artmaktadır. Bu çalışmada sağlık bakım ilişkili enfeksiyonlardan izole edilen Gram negatif bakterilerin karbapenem direnç oranlarının yıllar içindeki değişiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız Ocak 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında retrospektif olarak yapılmıştır. Hastane kayıtlarından Ocak 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında hastanemizde yatırılarak tedavi edilen, sürvayansı yapılan servislerden elde edilen ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre hastane enfeksiyonu tanısı alan hastalarda üreyen Gram negatif etkenler incelenmiştir. *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşları değerlendirilmeye alınmıştır.

**Bulgular:** *A. baumannii* suşları arasında 2014 yılında %90,7 olan karbapenem direnci, 2017 yılında %95,9, *E. coli* suşları arasında 2014 yılındaki %4,1 olan karbapenem direnç oranı 2017 yılında %7,5, *K. pneumoniae* suşları arasında 2014 yılında %32,2 olan direnç oranı 2017 yılında %48,9, *P. aeruginosa* türleri arasında ise yine 2014 yılında %26,3 olan karbapenem direnç oranı 2017 yılında %38,4 olarak belirlenmiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızda karbapenem direncinin *Acinetobacter* spp suşlarında çok yüksek düzeyde olduğu, *Klebsiella* spp suşlarında ise direnç oranının yıllar içinde dikkat çekici oranda yükseldiği tespit edilmiştir. Bu verilerin bilinmesi özellikle kritik yoğun bakım hastalarında hem ampirik antibiyotik ajanlarının seçiminde klinisyenler için yol gösterici olacak, hem de direnç oranını azaltabilmek için alınacak enfeksiyon kontrol programları ve antibiyotik kontrol programlarının geliştirilmesi için yönlendirici olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Karbapenem direnç, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *E. Coli*

**ABSTRACT**

**Aim:** Just like the rest of the world, the frequency of nosocomial infections is increasing in our country. The aim of this study is to evaluate the change in carbapenem resistance rates of Gram-negative bacteria isolated from health care related infections over the years.

**Materials and Methods:** The study was performed retrospectively between January 2014 and December 2017. Obtained from clinics with hospital surveillance; according to criteria for the diagnosis of nosocomial infections set by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Gram-negative factors were examined in patients. *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains were evaluated.

**Results:** Carbapenem resistance of *A. baumannii* strains was 90.7% in 2014 and was 95.9% in 2017. Among the *E. coli* strains, the rate of carbapenem resistance of 4.1% in 2014, was 7.5% in 2017. While the resistance rate among *K. pneumoniae* strains was 32.2% in 2014, this rate increased to 48.9% in 2017. Among the *P. aeruginosa* species, the carbapenem resistance rate was 26.3% in 2014, increased to 38.4% in 2017.

**Conclusion:** In the study, we determined that carbapenem resistance was very high in *Acinetobacter* spp strains while the resistance rate for *Klebsiella* spp strains has increased dramatically over the years. Knowing the data will be a guide for the clinicians in selecting empirical antibiotic agents, especially in critical intensive care unit patients, and will guide the development of infection control programs and antibiotic control programs in order to reduce the rate of resistance.

**Keywords:** Karbapenem resistance, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *E. Coli*

**GİRİŞ**

Yoğun bakım ünitelerinde yatarak tedavi gören kritik hastalarda dirençli Gram negatif bakterilerle gelişen infeksiyonlar, yoğun bakım infeksiyonlarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu dirençli mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlar hem tedavi maliyetlerinin yükselmesine neden olmakta hem de hastanede kalış süresinin uzaması ve hatta hasta kayıplarına kadar uzanan sonuçlara neden olmaktadır. Dirençli Gram negatif mikroorganizmalarla gelişen nozokomiyal infeksiyonlar tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de birçok sağlık kurumunun uğraşmak zorunda olduğu infeksiyonlardır. Bu etkenlerle gelişen infeksiyonlar hastanelerde özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) kontrolü zor infeksiyonlara neden olurlar [1]. Tüm dünyada YBÜ'de meydana gelen infeksiyonların %20'si *Acinetobacter* suşları ile meydana gelmektedir [2]. Hasta yatış süresinin uzaması, tedavi maliyetlerinin artması ve hasta mortalitesinin artması gibi pek çok sorunu da beraberinde getirmektedirler. Bu panrezistant organizmaların tedavisi zordur ve yeni ajanlara acilen ihtiyaç vardır. Ama bu ihtiyacın öngörülebilir gelecekte karşılanacağına dair bir kanıt bulunmamaktadır [3]. Bu dirençli infeksiyonların gelişmesinde, yakın zamanda antibiyotiklere özellikle karbapenemlere ve 3. Kuşak sefalosporinlere maruz kalma, santral venöz ve idrar katateri varlığı, alta yatan hastalığın ciddiyeti, yoğun bakımda yatış süresinin uzaması, mekanik ventilatör kullanımı ve hastane

büyüklüğü (>500) etkili olan risk faktörleri olarak belirtilmiştir [4-6]. Bu mikroorganizmalar sıklıkla çevresel yüzeylerde persistan kalan mikroorganizmanın, sağlık çalışanlarının ellerinde geçici kolonizasyon oluşturması yoluyla hastalara iletilir [7]. Hastalığa yakalanmış veya kolonize olmuş hastalardan aerosol haline gelmiş bakteriler tarafından da nozokomiyal yayılım bildirilmiştir [8]. Özellikle *Acinetobacter* suşları sıcak ve nemli tropikal iklimlerde toplum kökenli pnömoni ve bakteriyemi etkeni olarak görülebilirler. Nemlendiriciler, su banyoları çevresel rezervuar kaynaklarıdır [9].

Hastanelerde karbapenem direnç oranlarının bilinmesi, kritik hastalarda hem erken ampirik tedavinin başlanmasını sağlayacak hem de hastanelerin uygun antibiyotik kullanım politikaları geliştirmeleri için yol gösterici olacaktır. Ayrıca sağlık personelinin bulaşma yolları hakkında bilgilendirilmesi sağlamak için farkındalık oluşturacaktır.

**GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışma Ocak 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmanın yapıldığı hastane 442 yataklı 3. basamak bir hastane olup sadece bulunduğu ilden değil çevre illerden de yoğun kabul alan, böbrek, kalp, karaciğer ve akciğer nakli gibi spesifik cerrahilerin de yapıldığı bir dal hastanesidir. Bu 442 yatağın 105 tanesi yoğun bakım yataklarıdır. 105 yoğun bakım yatağının 6 tanesi 1. basamak, 16 tanesi 2. basamak ve 83 tanesi 3. basamak yoğun bakım

**Tablo 1.** Yıllara Göre Gram negatif Mikroorganizmalarda Karbapenem Dirençli Etken Sayıları ve Direnç Oranları

Yıl/ Etken	<i>Acinetobacter</i> spp (Karbapenemaz/Toplam etken, %)	<i>K. pneumonia</i> (Karbapenemaz/Toplam etken, %)	<i>P. aeruginosa</i> (Karbapenemaz/Toplam etken, %)	<i>E. coli</i> (Karbapenemaz/Toplam etken, %)
2014	39/43 (%90,7)	10/31 (%32,2)	5/19 (%26,3)	5/120 (%4,1)
2015	33/38 (%86,4)	18/55 (%32,7)	11/27 (%40,7)	9/159 (%5,6)
2016	55/59 (%93,2)	23/52 (%44,2)	14/24 (%58,3)	3/77 (%3,9)
2017	47/49 (%95,9)	23/48 (%48,9)	5/13 (%38,4)	7/81 (%7,5)

yatağıdır. Bu çalışmada belirtilen tarihler arasında yatarak tedavi gören aktif sürveyans yapılan servislerden Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre sağlık bakım ilişkili infeksiyon tanısı almış hastalarda üreyen Gram negatif infeksiyon etkenleri irdelendi. *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşları değerlendirilmeye alındı. Antibiyotik duyarlılıkları EUCAST kriterlerine göre konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix 100 otomatize sistemi (Becton-Dickinson, ABD) kullanılarak belirlendi.

Sonuçlar SPSS 14.0 programıyla istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Direnç oranlarındaki farklılıklar ki-kare testiyle değerlendirilmiş,  $p < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

*A. baumannii* suşları arasında 2014 yılında %90,7 olan karbapenem direnci, 2017 yılında %95,9 olarak saptanmıştır. *E. coli* suşları arasında 2014 yılındaki %4,1 olan karbapenem direnç oranı 2017 yılında %7,5 olarak saptanmıştır. 2016 yılında karbapenem dirençli *Klebsiella* oranının, 2014-2015 yılları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). 2017 yılında da direnç oranının artarak devam ettiği tespit edilmiştir. *K. pneumoniae* suşları arasında karbapenem direnç oranı 2014 yılında %32,2 iken 2017 yılında bu oranın %48,9'a çıktığı saptanmıştır. *P. aeruginosa* türleri arasında ise 2014 yılında %26,3 olan karbapenem direnç oranının 2017 yılında %38,4 olarak yükseldiği tespit edilmiştir. 2017 yılında toplam karbapenem dirençli Gram negatif bakteri sayısında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görülmüştür ( $p = 0,026$ ). Hastalarda gelişen Gram negatif infeksiyonlarda yıllara göre gelişen karbapenem direnç oranları **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

1980'lerde İmipenem hastane infeksiyonlarının tedavisinde umut vaat eden bir ilaç olarak kullanıma girdikten hemen sonra 1990'larda imipenem direncinin ilk raporları bildirilmeye başlanmıştır [10,11]. 2010'lu yıllara gelindiğinde karbapenemlere her yıl artan oranda direnç oranları bildirilmeye devam etmiştir. Günümüzde nozokomiyal

infeksiyon etkenleri arasında Gram negatif infeksiyonların yeri giderek artmaktadır. Özellikle panrezistan veya multirezistan antibiyotik direnci olan *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* yoğun bakımlarda yatmakta olan hastalarda hayati tehdit eden ciddi infeksiyonlara yol açmaktadırlar. Yakın tarihte yayınlanan bir raporda, mevcut durumun kontrolsüz kalması halinde 2050 yılına kadar yılda 10 milyon insanın antimikrobiyal direnç gelişimi nedeniyle öleceğini tahmin etmektedir [12].

Çalışmamızda da 2017 yılında toplam karbapenem dirençli bakteri sayısının bakılan diğer yıllara oranla istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği görülmüştür. Karbapenem dirençli VIP ve bakteriyemide mortalitenin  $>50$  oranında arttığı ve karbapenem direncinin total mortaliteyi 3-4 kat artırdığı bildirilmiştir [13]. Çalışmamızda hastanemizde özellikle *Acinetobacter* suşlarında karbapenem direncinin çok yüksek olduğu ve yıllar içinde de %95,9'lara kadar yükseldiği tespit edilmiştir. Ulusal Hastane Enfeksiyon Sürveyans Ağı (UHESA) 2016 verilerine göre, *A. baumannii*'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili pnömonide karbapenem direnci %97, sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunda karbapenem direnci %94 olarak bildirilmiştir. ABD'de, 2009-2010 yılları arasında ventilatörle ilişkili pnömonilerin %6,6'sında (5. sırada), kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının %2,1'inde etken olarak (13. sırada) *Acinetobacter* bildirilmiştir [14]. Ülkemizden yapılan çalışmalarda *Acinetobacter* spp. izolatlarında karbapenem direnci %72 ile %99 arasında değişmektedir [15-20]. Çalışmamızda *Klebsiella* izolatlarında da direnç oranında dikkat çekici artış olduğu saptanmıştır. 2016 yılında karbapenem dirençli *Klebsiella* oranında, 2014-2015 yılları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0,001$ ). 2017 yılında da direnç oranının artarak devam ettiği görülmüştür. 2014 yılında %32 olan karbapenem direnç oranının 2017 yılında %48,9'a yükseldiği saptanmıştır. Temiz ve arkadaşlarının 2012-2014 yılları arasında topladıkları *Klebsiella* izolatları arasında yaptıkları çalışmada imipenem direncini %23,5 olarak bulmuşlar [21]; ülkemizden yapılan diğer çalışmalarda da sırasıyla %18, %16,6 oranında bildirilmiştir [22,23]. Nazik ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da ESBL (+) *Klebsiella* suşları arasında karbapenem direncinin %30'lar seviyesinde olduğunu bildirmişlerdir [24].

Direnç gelişimine karşı; antibiyotik Stewardship, hızlı teşhis, yeni terapiler gereklidir. Hem enfeksiyon kontrol programlarının, hem de antibiyotik kontrol programlarının birlikte yürütülmesi şarttır. Bu risk faktörlerinin iyileştirilmesi zorludur ancak yürütülmesi kolay değildir. Sıkı çevre temizliği, tekrar kullanılabilir tıbbi ekipmanların etkin sterilizasyonu, uygun el hijyen uygulamaları ve uygun temas önlemlerinin alınması gibi bir dizi enfeksiyon kontrol yöntemine uyumu gerektirir. Özellikle, hasta solunum sekresyonlarının erken kontrolü, hasta kohortlama ve çevresel yayılımı azaltma amaçlı modeller, yüzey dezenfeksiyonu kadar eşit derecede önemli olabilir. İkinci strateji, *A. baumannii*'yi azaltmak için etkili antibiyotik kontrol programlarının uygulanmasıdır [23].

Sonuç olarak tüm merkezlerin kendi yerel etken ve direnç profilini bilmeleri uygun antibiyotik politikalarını oluşturabilmeleri açısından çok önemlidir. Bu sayede hem kritik hastalarda başlanacak etkin ampirik tedaviler için yol gösterici olan güncel bilgileri edinmeleri hem de direnç gelişimini ve yayılımını önleyici tedbirleri almaları mümkün olacaktır.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

#### KAYNAKLAR

1. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis*. 2006 Mar 1;42(5):692-9.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, ve ark. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2323-9.
3. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, ve ark. Badbugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2009;48(1):1-12.
4. Lin MF, Lan CY. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside. *World J Clin Cases*, 2014;2(12):787-814.
5. Liu Q, Li W, Du X, ve ark. Risk and Prognostic Factors for Multidrug-Resistant *Acinetobacter Baumannii* Complex Bacteremia: A Retrospective Study in a Tertiary Hospital of West China. *PLoS One*. 2015 Jun 17;10(6).
6. Koca NA, Baran I , Yetkin MA, ve ark. Bakım Ünitelerinde Karbapenem-Dirençli *Acinetobacter baumannii*: Kolonizasyon ve Enfeksiyon için Risk Faktörleri. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2018;7:25.
7. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, ve ark. Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: a Century of Challenges. *Clin Microbiol Rev*. 2017 January;30(1):409-447.
8. Whitman TJ, Qasba SS, Timpone JG, ve ark. Occupational transmission of *Acinetobacter baumannii* from a United States serviceman wounded in Iraq to a health care worker. *Clin Infect Dis* 2008;47:439-443.
9. Mc Donald LC, Banerjee SN, Jarvis WR. Seasonal variation of *Acinetobacter* infections: 1987-1996. *Nosocomial Infections Surveillance System*. *Clin Infect Dis* 1999;29:113.
10. Joly-Guillou ML, Bergogne-Berezin E, Vieu JF. Epidemiology of *Acinetobacter* and resistance to antibiotics at hospitals. A 5-year evaluation. *Presse Med*. 1990 Mar 3;19(8):357-61
11. Park GE, Kang CI, Cha MK, ve ark. Bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species with reduced susceptibility to tigecycline: clinical features and risk factors. *Int J Infect Dis*. 2017 Sep;62:26-31.
12. Xie R, Zhang XD, Zhao Q, ve ark. Analysis of global prevalence of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* infections disclosed a faster increase in OECD countries. *Emerg Microbes Infect*. 2018 Mar 14;7(1):31.
13. Spellberg B, Bonomo RA. Combination Therapy for Extreme Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Ready for Prime Time? *Crit Care Med*. 2015;43(6):1332-1334.
14. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, ve ark. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Jan; 2013 34(1):1-14.
15. Hazırolan G, Kanyılmaz D, Mumcuoğlu İ, ve ark. Nozokomiyal İnfeksiyon Etkeni Gram Negatif Bakterilerin Çeşitli Antibiyotiklere Karşı Direnç Durumu: Ankara Numune Eğitimve Araştırma Hastanesi Sürveyans Verisi (2011-2015). *ANKEM Derg* 2016;30(1):24-30.

16. Kuşcu F, Öztürk DB, Tütüncü EE, ve ark. Çoğul Antibiyotik Dirençli *Acinetobacter baumannii* İzolatlarında Tigesiklin Duyarlılık Oranlarının E-Test® Yöntemiyle Araştırılması. *Klimik Dergisi* 2009;22(2):48-51.
17. Çiftçi İH, Aşık G, Karakeçe E, ve ark. *Acinetobacter baumannii* İzolatlarında blaOXA Genlerinin Dağılımı: Çok Merkezli Bir Çalışma. *Mikrobiyol Bul* 2013;47(4):592-602.
18. Gülbudak H, Aslan G, Tezcan S, ve ark. Hastane Enfeksiyonu Etkeni Olan *Acinetobacter baumannii* İzolatları Arasındaki Klonal İlişkinin Rep-PCR ile Araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2014;48(2):316-324.
19. Keskin H, Tekeli A, Dolapçı İ, ve ark. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Beta-Laktamaz Kaynaklı Direncin Moleküler Karakterizasyonu. *Mikrobiyol Bul* 2014;48(3):365-376.
20. Yıldız İ, Bayır H, Küçükbayrak A, ve ark. *Acinetobacter* Infection and Resistance Profile of Intensive Care Units in a City of Northwestern Anatolia. *Acta Med Anatol* 2016;4(3):98-100.
21. Temiz H, Özbek E, Vural DG, ve ark. *Klebsiella* İzolatlarının Antimikrobiyal Direnç Oranlarının Değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2015;45(2):68-74.
22. Karaayak UB, Güngör S, Şerifhan İM, ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında genişlemiş spektrumlu betalaktamaz sıklığı ve in-vitro antibiyotiklere direnç paternleri. *ANKEM Derg* 2012;26:181-6.
23. Chen CH, Lin LC, Chang YJ, ve ark. Infection Control Programs and Antibiotic Control Programs to Limit Transmission of Multi-Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections: Evolution of Old Problems and New Challenges for Institutes. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2015;12(8):8871-82.
24. Nazik S, Topal B, Şahin AR, ve ark. Evaluation of Antimicrobial Resistance Rates in *Klebsiella* Isolates. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2018;7:8.

